

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 30

## LA XEROSTOMIE RADIO-INDUITE

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : 13 Février 2018*

PAR

Mlle. Asmae ELOGRI

*Née le 04 Juin 1992 à Taounate*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES** : Xérostomie – Radiothérapie – Hyposialie – Salive –  
Cancer des voies aérodigestives supérieures.

### JURY

Mme. M. NAZIH

Professeur de d'Hématologie Biologique

PRESIDENTE

Mr. M. ELMARJANY

Professeur de Radiothérapie- Oncologie

RAPPORTEUR

Mr. H. SIFAT

Professeur de Radiothérapie- Oncologie

Mr. A. JAHIDI

Professeur d'Oto-rhino-laryngologie

JUGES

Mr. I. GHFIR

Professeur de Médecine Nucléaire

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*  
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

### FMPA

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- Directeur CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - Directeur HMI Med V  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale



### Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**  
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra

Neurologie  
Gastro-Entérologie

Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*

Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



Anatomie Pathologique

Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique

Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*

Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique



Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie



Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*

Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale



Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha

Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophthalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie



### Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

*\*Enseignants Militaires*

### MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Généco-logie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généco-logie-Obstétrique



*\*Enseignants Militaires*

### DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie

FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

*\*Enseignants Militaires*

**AOUT 2015**

Meziane meryem

Tahri latifa

**JANVIER 2016**



Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Dermatologie  
Rhumatologie

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie – chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie – chimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biologie moléculaire  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le*

*Service des Ressources Humaines*





*REMERCIEMENTS*

*A notre maître et Présidente de thèse  
Madame Mona NAZIH  
Professeur d'Hématologie Biologique*

*Honorable maître, vous nous faites un très  
grand honneur  
et un réel plaisir en acceptant de présider ce jury  
malgré vos multiples occupations.*

*La qualité de votre enseignement et votre sens intellectuel  
font de vous un maître exemplaire.*

*Je vous remercie et je vous prie d'accepter  
l'assurance de mon profond respect.*



*A notre maître et Directeur de thèse  
Monsieur EL MARJANY MOHAMMED.  
Professeur de radiothérapie-oncologie*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger  
cette thèse abordant un sujet très passionnant.  
Je vous remercie pour votre précieux encadrement.*

*Malgré les nombreuses difficultés rencontrées  
lors de la réalisation de ce travail, vous avez toujours fait  
preuve de sympathie et de bienveillance tout en insistant  
sur la rigueur et le travail bien fait.*

*Recevez cher maître, mon sincère remerciement  
et l'expression de ma profonde gratitude.*



*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur Hassan SIFAT  
Professeur de radiothérapie -oncologie*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter  
de juger ce travail. Je vous remercie  
et je vous prie d'accepter l'assurance  
de mon profond respect.*



*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur Ali Jahidi  
Professeur d'oto-rhino-laryngologie*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter  
de juger ce travail. Je vous remercie  
et je vous prie d'accepter l'assurance  
de mon profond respect.*



*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur Imad Ghfir  
Professeur de la médecine nucléaire*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter  
de juger ce travail.*

*Je vous remercie et je vous prie d'accepter  
l'assurance de mon profond respect.*





*DEDICACES*

## *A mes très chers parents*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer  
l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude  
que je vous témoigne pour tous les efforts  
et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir  
pour mon instruction et mon bien-être.*

*C'est à travers vos encouragements que j'ai opté  
pour cette noble profession, et c'est à travers  
vos critiques que je me suis réalisée.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail  
en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini  
amour. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure  
santé, bonheur, et longue vie pour que vous demeuriez le  
flambeau illuminant le chemin de vos enfants.*



## *A mon fiancé ANASS*

*Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi. Tu m'as toujours soutenu, compris et réconforté, tu es et restera toujours ma source d'inspiration. Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance.*

*Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements qui ont toujours été pour moi d'un grand réconfort.*

*Merci pour ta gentillesse et ton sens du sacrifice.*

*Je te dédie ce travail qui est aussi le tien, en implorant DIEU le tout puissant de nous accorder un avenir meilleur, une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite, en te souhaitant le brillant avenir que tu mérites.*



*A mes sœurs et mes frères*

*Votre présence et votre soutien m'ont aidée durant ces années d'étude. Votre amour, votre considération et l'espoir que vous avez placé en moi m'ont aidé de mener à bien ce travail.*

*Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.*

*Que Dieu vous procure tout le bonheur que vous méritez*

*A ma famille, a tous mes amis*

*Pour tous les moments de joie passés à vos côtés.*



## LA LISTE DES ABREVIATIONS :

<b>ADC</b>	: Le coefficient de diffusion apparent
<b>Ca 2+</b>	: Ions calcium
<b>Cl</b>	: Chlore
<b>CNO</b>	: Compléments nutritionnels oraux
<b>EBV</b>	: Virus d'Epstein Barr
<b>EGF</b>	: L'épithélium growth factor
<b>H+</b>	: Hydrogène
<b>H2O2</b>	: Le peroxyde d'hydrogène
<b>HTE</b>	: La loge hyo-thyro-épiglottique
<b>IEC</b>	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
<b>IMRT</b>	: La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IRM-DW</b>	: Résonance magnétique pondérée par diffusion
<b>K+</b>	: Potassium
<b>LPO-SH</b>	: La lactoperoxydase salivaire humaine
<b>Mg</b>	: Magnésium
<b>MHE</b>	: La membrane hyo-épiglottique
<b>MPO</b>	: La myéloperoxydase
<b>MTH</b>	: La membrane thyro-hyoïdienne
<b>NG F</b>	: Le nerve growth factor
<b>NPC</b>	: Le carcinome du nasopharynx
<b>NTCP</b>	: Probabilité de complication de tissu normal
<b>RT</b>	: Radiothérapie

**SCN** : Thiocyanate  
**SGS** : Syndrome de Gougerot Sjögren  
**SSP** : Temps médian de survie sans progression  
**Tc 99** : Technetium 99  
**TGF** : Transforming growth factor  
**TNF** : Tumor necrosis factor  
**UCNT** : Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type.  
**VADS** : Voies aérodigestives supérieures  
**VIH** : Syndrome d'immunodéficience humaine

## LA LISTE DES FIGURES :

<b>Figure 1:</b> La localisation des différentes glandes salivaires.....	5
<b>Figure 2:</b> Vue latérale schématique des glandes salivaires et des canaux du coté gauche.....	7
<b>Figure 3 :</b> Plancher buccal et glande sous mandibulaire.....	13
<b>Figure 4:</b> Structure histologique des différents types d'acini et canaux glandulaires.....	17
<b>Figure 5:</b> Les éléments excréteurs des glandes salivaires.....	18
<b>Figure 6 :</b> Palpation bidigitale du plancher buccal.....	38
<b>Figure 7 :</b> Sialogramme normal de la glande parotide droite.....	44
<b>Figure 8 :</b> Sialogramme normal de la glande sous mandibulaire gauche.....	45
<b>Figure 9 :</b> Echographie normale de la glande en coupe longitudinale.....	46
<b>Figure 10 :</b> Le changement des valeurs ADC (ADC post-pré RT) dans les états pré- et post-stimulés.....	51
<b>Figure 11 :</b> Carie post radique.....	60
<b>Figure 12 :</b> Le muguet hyperplasique.....	62
<b>Figure 13 :</b> Perlèche.....	62
<b>Figure 14 :</b> Les taux d'incidence des cancers des VADS dans différentes régions du monde.....	71
<b>Figure 15 :</b> Topographie des cancers des voies aérodigestives supérieures et leur incidence au cours de l'année 2014 dans la région de Casablanca.....	77
<b>Figure 16 :</b> Aspect histologique de carcinome épidermoïde de la langue.....	86
<b>Figure 17 :</b> Cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx.....	88
<b>Figure 18 :</b> Anatomie du larynx et de l'hypopharynx.....	92
<b>Figure 19 :</b> Vue laryngoscopique du larynx et coupe frontale de l'endolarynx..	94
<b>Figure 20 :</b> Accélérateur linéaire de radiothérapie dans le centre de cancérologie Mougins France.....	104
<b>Figure 21 :</b> Exemple de dosimétrie pour un UCNT du nasopharynx par une technique de RCMI par tomotherapie avec préservation des parotides bilatérales.....	106
<b>Figure 22 :</b> Cyberknife.....	107
<b>Figure 23 :</b> Le pic de Bragg.....	112

<b>Figure 24</b> : Représentation schématique de différentes techniques innovantes de radiothérapie externe.....	113
<b>Figure 25</b> : Lithiase sous mandibulaire gauche. Le calcul s'est éliminé spontanément en laissant un orifice fistuleux au niveau de la crête salivaire. .	135
<b>Figure 26</b> : Exemples de pulvérisateur d'eau thermique .....	144
<b>Figure 27</b> : Saliva stimulating tablets "SSB" .....	147
<b>Figure 28</b> : La gamme Bioextra.....	148
<b>Figure 29</b> : Etude en double aveugle entre Biotène et Bioextra sur des patients souffrant de xerostomie après radiothérapie .....	155
<b>Figure 30</b> : La gamme Bioextra.....	155
<b>Figure 31</b> : Pulvérisateur AEQUASYAL.....	156
<b>Figure 32</b> : L'IGF1 active l'AKT in vivo et préserve les débits salivaires 3 jours après l'exposition unique au rayonnement gamma.....	168
<b>Figure 33</b> : Préservation des débits salivaires 30 jours après l'exposition unique au rayonnement gamma par myr-AKT1 ou injection par IGF1.....	169

## LA LISTE DES TABLEAUX :

<b>Tableau 1</b> : Les concentrations en électrolytes (en mmol/l) au niveau du plasma et de la salive mixte en condition de stimulation ou non.....	23
<b>Tableau 2</b> : récapitulatif sur les glandes salivaires. ....	30
<b>Tableau 3</b> : récapitulatif des résultats obtenus .....	50
<b>Tableau 4</b> : Coefficient de corrélation entre les débits salivaires mesurés et prédits non stimulés et stimulés après radiothérapie .....	54
<b>Tableau 5</b> : Critères d'évaluation de la xérostomie .....	55
<b>Tableau 6</b> : La variation de pH entre les différents groupes d'études .....	57
<b>Tableau 7</b> : Les pourcentages des micro- organismes chez trois groupes d'hyposalivation et un groupe témoin .....	57
<b>Tableau 8</b> : Les agents responsables des cancers des voies aérodigestives supérieures selon la localisation .....	74
<b>Tableau 9</b> : Odds ratios et risques attribuables pour les cancers des VADS.....	76
<b>Tableau 10</b> : Incidence du cancer du nasopharynx (Rabat ,2006-2008) .....	78
<b>Tableau 11</b> : Incidence du cancer du larynx (Rabat ,2006-2008).....	79
<b>Tableau 12</b> : Survie globale et survie sans récurrence des patients admissibles et randomisés .....	117
<b>Tableau 13</b> : La survenue de toxicité entre le groupe radiothérapie et le groupe chimio-radiothérapie .....	118
<b>Tableau 14</b> : Concentrations anioniques (mmol/l) au départ et 2,6 et 12 mois après la radiothérapie .....	130
<b>Tableau 15</b> : Variations du flux salivaire chez les patients atteints d'infection par le VIH stades précoces. ....	138
<b>Tableau 16</b> : Les différents stimulateurs de la salive .....	152
<b>Tableau 17</b> : La liste des fluidifiants avec les posologies recommandées .....	158
<b>Tableau 18</b> : Résumé des études phase III de l'IMRT vs RT2D ou RT3D dans les cancers ORL .....	161

# LA TABLE DES MATIERES :

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>II – GENERALITES SUR LA SALIVE ET SON EXPLORATION</b> .....	4
<b>1-RAPPEL ANATOMO-HISTOLOGIQUE DES GLANDES SALIVAIRES :</b> .....	5
A-Rappel anatomique .....	5
a- Les glandes salivaires principales .....	6
a-1-La glande parotide .....	6
a-2-La glande sous mandibulaire .....	11
a-3-La glande sublinguale .....	14
b- Les glandes accessoires .....	15
B -Rappel histologique .....	16
a- Les éléments sécréteurs .....	16
b –Les éléments excréteurs .....	18
<b>2- LA SALIVE</b> .....	20
A-La composition qualitative de la salive .....	20
a-Les constituants organiques .....	20
a-1 -Les enzymes salivaires .....	20
a-2- Les mucines .....	22
a-3-Les immunoglobulines .....	22
a-4-Autres composants organiques .....	23
b-Les Constituants inorganiques .....	23
B- La composition quantitative de la salive .....	25
a -Notion de débit .....	25
b- Les critères de variation physiologique .....	26
b-1-Stimulation .....	26
b-2-L' âge .....	27

b-3- Rythme circadien.....	30
b-4 –Autres .....	30
c - La fonction de la salive .....	31
c-1-Rôle digestif, gustatif et de déglutition.....	31
c-2-Protection et lubrification .....	32
c-3-Pouvoir tampon .....	33
c-4-Maintien de l'intégrité des tissus dentaires.....	34
c-5- Propriétés antimicrobiennes.....	35
c-6- Autres fonctions salivaires .....	35
3-HYPOSALIVARIE, ASIALIVARIE, XEROSTOMIE .....	37
A- Définitions .....	37
B-Diagnostic .....	37
a- Diagnostic clinique .....	37
a-1-Signes fonctionnels.....	37
a-2-Examen de la cavité buccale .....	38
b-Tests de diagnostic.....	40
b-1-Technique pondérale .....	40
b-2 -La technique d'aspiration .....	41
b-3- technique au sucre .....	41
b-4 - La mesure du pH intra buccal .....	42
c- Les moyens d'imagerie .....	43
c -1-Sialographie.....	43
c-2 -Echographie salivaire.....	45
c-3- Imagerie par résonance magnétique « IRM » .....	48
c-4 -Scintigraphie salivaire au technétium 99 .....	52
C-La classification .....	55

4-LES CONSEQUENCES DE LA XEROSTOMIE .....	56:
A-Sur la cavité buccale.....	56
a-Modification de la flore bactérienne et des protéines salivaires .....	56
a-1 -La flore bactérienne .....	56
a-2- Les protéines salivaires.....	58
b- Les caries dentaires et les érosions .....	60
b-1- Les caries dentaires .....	60
b-2- L'érosion.....	61
c - Les candidoses .....	61
B- Les conséquences fonctionnelles .....	63
a-La digestion, la déglutition.....	63
b-L'élocution, phonation.....	64
c-Gustation et agueusie .....	64
d-L'halitose.....	65
e-Enrouement.....	65
C-Conséquences psychologiques.....	66
<b>III -PLACE DE LA RADIOTHERAPIE EXTERNE DANS LE TRAITEMENT</b>	
<b>DES CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES ET SON</b>	
<b>IMPACT SUR LES GLANDES SALIVAIRES.....</b>	<b>68</b>
A-RAPPEL SUR LES CANCERS DES VOIES AÉRODIGESTIVES	
SUPÉRIEURES.....	69
1-Épidémiologie descriptive des cancers des VADS.....	69
a- Les variations géographiques .....	69
b- Les variations temporelles.....	72
2- Epidémiologie étiologique des cancers des VADS .....	73
3- Epidémiologie et incidence des cancers des VADS au MAROC .....	77
a-Casablanca(2014).....	77
b- Données du registre de Rabat 2006-2008 .....	78
b-1-Le cancer du nasopharynx .....	78

b-2- Cancer du larynx .....	79
4- Épidémiologie générale des cancers des VADS en France .....	80
5-Les principales localisations des cancers des voies aérodigestives supérieures .....	81
a-Cancer du nasopharynx ou le cancer du cavum .....	81
a-1-Anatomie et extension tumorale.....	82
a-2- Histopathologie .....	83
a-3 –Diagnostic.....	84
b-Cancer de la cavité buccale .....	85
b-1- Anatomie et extension tumorale .....	85
b-2-Histopathologie .....	86
b-3- Diagnostic .....	87
c- Cancer de l'oropharynx .....	89
c-1- Anatomie et extension tumorale.....	89
c-2- Histopathologie .....	89
c-3- Diagnostic .....	89
d-Cancer de l'hypopharynx .....	90
d-1- Anatomie et extension tumorale .....	90
d- 2- Histopathologie .....	91
d-3-Diagnostic .....	91
e- Cancer du larynx.....	93
e-1- Anatomie et extension tumorale :.....	93
e-2- Histopathologie .....	93
e-3- Diagnostic .....	93
<b>B-RAPPEL SUR LA RADIOTHÉRAPIE ET SA PLACE DANS LE TRAITEMENT DES CANCRES DES VADS.....</b>	<b>95</b>
1-Définition.....	95
2- Historique .....	95

3-Objectifs et moyens.....	96
4- Bases radio-biologiques .....	97
a-Types de rayonnements utilisés en radiothérapie .....	97
a-1-Rayonnement électromagnétiques.....	98
a-2-Rayonnement particulaires.....	98
b- Radiobiologie des rayonnements ionisants .....	99
b-1-Mécanisme d'action .....	99
b-2-Facteurs influençant l'effet biologique des rayonnements ionisants.....	100
5- Les principaux appareillages .....	102
a-Tubes à rayons X .....	102
b-Appareils cobaltothérapie.....	103
c-Accélérateurs linéaires .....	103
d-Arcthérapie, tomothérapie, cyberknife .....	104
d-1-Arc thérapie.....	104
d-2-Tomothérapie .....	105
d-3-Le Cyberknife .....	107
6-Les progrès de la radiothérapie .....	108
a-La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC3D) .....	108
b-La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) .....	108
b-1-IMRT par faisceaux stationnaires .....	109
b-2-L'IMRT par faisceaux mobiles en rotation (arcthérapie).....	110
c-Protonthérapie et Hadrons .....	111
c-1-Protonthérapie .....	111
c-2-L'Hadronthérapie .....	113
<b>C- LES MODALITES DE LA RADIOTHERAPIE DANS LES CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES .....</b>	<b>114</b>
1-La radiothérapie curative .....	114

a-Radiothérapie exclusive .....	114
b-Radiothérapie associée à la chirurgie .....	115
b-1- Post-opératoire .....	115
b-2-Pré-opératoire .....	115
c-Radiothérapie associée à la chimiothérapie .....	115
c-1-La radio-chimiothérapie concomitante (RCC).....	116
c-2-La chimiothérapie néoadjuvante .....	120
c-3-La chimiothérapie adjuvante .....	120
2-Radiothérapie à visée palliative .....	120
<b>D-IMPACT ET EFFETS DES RADIATIONS IONISANTES SUR LES</b>	
<b>GLANDES SALIVAIRES .....</b>	<b>121</b>
1-Conséquences histologiques .....	121
2- Effets de la radiothérapie sur la composition salivaire .....	123
a-Effets sur la sécrétion d'immunoglobuline A salivaire .....	123
b-Effets sur la composition protéique salivaire .....	124
b-1- La lactoferrine .....	124
b-2- Le lysozyme .....	126
b- 3- L'amylase .....	126
b-4- Les mucines.....	127
b- 5- Epidermal growth factor (EGF) .....	127
b-6 –Les anions salivaires et le pH.....	127
<b>E-LES AUTRES ÉTIOLOGIES DE LA XÉROSTOMIE .....</b>	<b>131</b>
1-Les étiologies physiologiques .....	131
2 -Les étiologies pathologiques innées.....	131
3-Le diabète .....	132
4 -Etiologies nutritionnelles.....	132
a-Hypovitaminose A .....	132
b-Hypovitaminose B12 .....	133

c-Hypovitaminose C .....	133
d-Carence protidique.....	134
e-Surcharge en hydrate de carbone.....	134
5-Etiologies pathologiques acquises .....	134
a-Tumeurs malignes des glandes salivaires .....	134
b- Les lithiases salivaires.....	135
6-Etiologie médicamenteuse.....	135
7-Etiologies toxiques.....	137
a- Le tabagisme.....	137
b- L'éthylisme.....	137
8-Etiologies virales.....	137
a-Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).....	137
b-Hépatite C.....	138
<b>IV -PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA XEROSTOMIE .....</b>	<b>139</b>
<b>RADIO-INDUITE.....</b>	<b>139</b>
A-STRATÉGIE DE GESTION .....	140
B- MOYENS PROPHYLACTIQUES .....	141
a-Les mesures préventives hygiéno-diététiques .....	141
a-1- Les mesures prophylactiques d'hygiène buccodentaire .....	141
a-2- Conseils pour stimuler la sécrétion salivaire .....	142
a-3-Conseils pour éviter la dysphagie.....	142
a-4-Aliments à éviter.....	143
a-5- Maintien d'un apport hydrique suffisant.....	143
b-Conseils complémentaires.....	145
C-TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES .....	146
1-Les stimulateurs de salive.....	146
a-Comprimés à sucer.....	147
b-Gommes à mâcher .....	148

c- Sialagogues .....	148
d –Les flavonoïdes .....	151
2-Les substituant salivaires.....	152
3-Les fluidifiants : Bromhexine (Bisolvon® ).....	157
<b>D- EVOLUTION DE LA RADIOTHERAPIE .....</b>	<b>159</b>
<b>E- EVOLUTION PHARMACOLOGIQUE .....</b>	<b>164</b>
1- Les Antioxydants .....	164
2-Médicaments cytoprotecteurs .....	165
3- Concept des agonistes de récepteur .....	166
4-Administration de l'IGF1 (insulin-like growth factor-1).....	166
1-Thérapie génique / transplantation cellulaire .....	171
2 -Transfert d'une glande sous –mandibulaire .....	171
3- Transplantation de glandes salivaires .....	172
4-Glandes salivaires artificielles .....	173
<b>F-CHIRURGIE ET THERAPIE GENIQUE .....</b>	<b>171</b>
1- La stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS).....	174
2- Acupuncture .....	174
<b>G-AUTRES .....</b>	<b>174</b>
<b>V - CONCLUSION .....</b>	<b>175</b>
<b>VI - RESUMES .....</b>	<b>177</b>
<b>VII - ANNEXES .....</b>	<b>181</b>
<b>VIII - BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>185</b>



# *INTRODUCTION*

La salive joue un rôle très important dans le bien être de tout individu, du fait des multiples fonctions qu'elle assure à la fois :

- Mécanique : humidification, lubrification de la muqueuse buccale permettant une bonne mastication, une bonne déglutition des aliments solides, et un confort d'élocution.
- Elle assure une fonction protectrice par auto-nettoyage de la cavité buccale, une action anti microbienne grâce à sa composition, en substances antibactériennes, telles que les immunoglobulines A, les lysozymes, les thiocyanates..., ce qui va assurer donc la défense de l'hôte vis-à-vis de toute agression bactérienne, et de toute atteinte carieuse.
- Un rôle dans la digestion puisqu'elle amorce la première étape de la digestion grâce à la présence de différentes enzymes, notamment l'amylase qui assure la digestion des glucides.
- Elle assure un rôle gustatif très important pour le plaisir de manger donnant un bien être psychologique.

Devant ces fonctions multiples, on conçoit très bien que toute atteinte ou perturbation de cette fonction salivaire, va avoir des répercussions en altérant le bien être de l'individu, et ceci qu'il soit somatique ou psychologique.

Les cancers des voies aérodigestives supérieures sont des cancers qui sont fréquents dans notre contexte marocain, où le premier cancer est représenté par le cancer du nasopharynx ou le cancer du cavum, puisque nous nous trouvons dans un pays d'endémie, suivie par les autres cancers ORL, souvent dus à l'intoxication alcoolo-tabagique, tels que les cancers de la cavité buccale, les cancers de l'oropharynx, du pharyngo-larynx ...

Au cours de leur prise en charge thérapeutique, souvent ces patients auront besoin d'un traitement par la radiothérapie externe, qui est une modalité thérapeutique principale dans ces cas, qui va être utilisée soit de façon exclusive notamment dans le cancer de cavum, ou dans d'autres cancers ORL localement avancé, ou bien elle sera utilisée en post- opératoire dans la plupart des cancers des voies aérodigestives supérieures, pour renforcer les résultats de la chirurgie.

L'une des conséquences de cette modalité thérapeutique notamment sur les glandes salivaires est la survenue d'une xérostomie, d'une hyposialie, voir d'une asialie qui va affecter considérablement le pronostic fonctionnel de ces patients.

Cette xérostomie résulte de lésion radio- induite des cellules acineuses essentiellement des glandes parotides, qui va altérer la production salivaire ainsi qu'une perturbation de sa composition.

Ces variations quantitatives et qualitatives de la salive seront à l'origine d'une sécheresse buccale inconfortable pour les patients, de survenu d'infection fongique buccale ; de gingivite, et d'un risque carieux accru.

Dans ce travail, on se propose de faire un rappel sur l'anatomie des glandes salivaires, la fonction salivaire, l'exploration de cette fonction salivaire d'une part, ainsi qu'un rappel sur la radiothérapie externe, son mécanisme d'action, sa place dans le traitement du cancer des voies aérodigestives supérieures et son effet sur les glandes salivaires, ceci dans la première partie. La seconde partie, sera consacrée aux différents moyens disponibles pour prendre en charge cette xérostomie radio- induite.

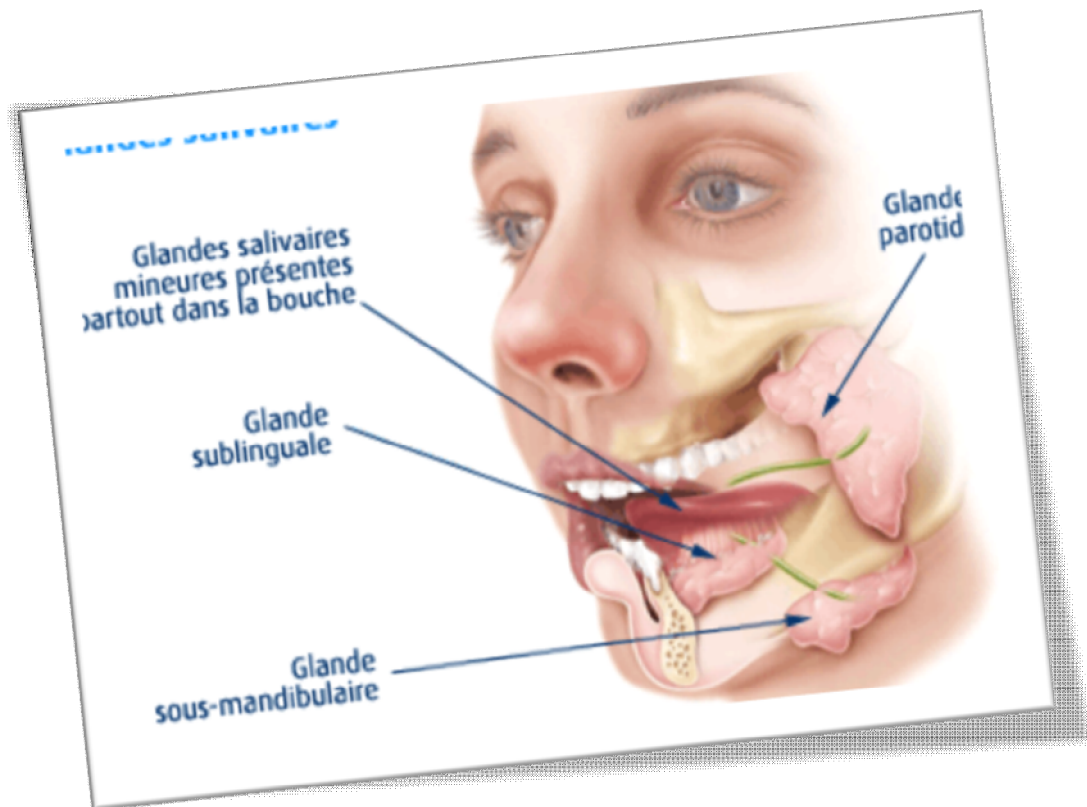


*II – GENERALITES  
SUR LA SALIVE  
ET SON EXPLORATION*

# 1-RAPPEL ANATOMO-HISTOLOGIQUE DES GLANDES SALIVAIRES :

## A-Rappel anatomique : (1) (2) (3)

Les glandes salivaires sont des *glandes exocrines* dont on distingue deux groupes : Les glandes salivaires principales ou majeures, et les glandes salivaires accessoires ou mineures.



*Figure 1: La localisation des différentes glandes salivaires*

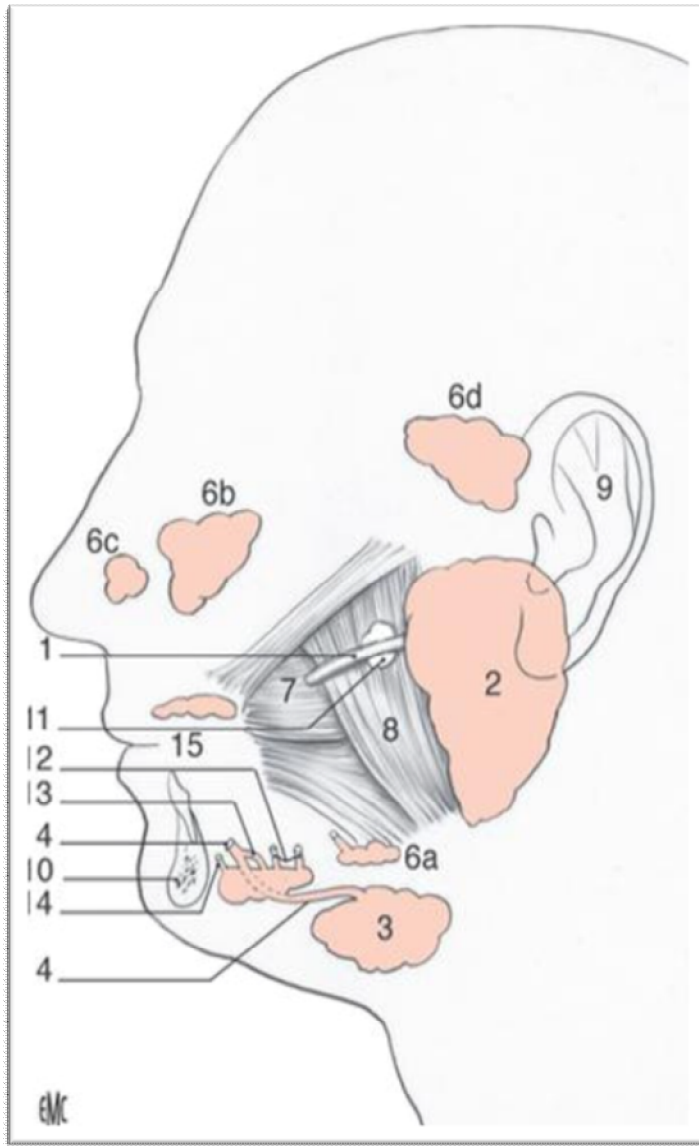
## **a- Les glandes salivaires principales :**

Il existe trois paires de glande salivaire principale : Les glandes parotides, les glandes sous mandibulaires et les glandes sublinguales.

### **a-1-La glande parotide :**

Il s'agit de la glande salivaire la plus volumineuse. Son poids varie de 20 à 30 grammes. On peut l'assimiler grossièrement à la forme d'un prisme triangulaire orienté obliquement en bas et en avant : *au-dessous*, le conduit auditif externe ; *en arrière*, le bord postérieur de la branche verticale de la mandibule ; *en avant*, l'apophyse mastoïde et deux muscles qui prennent naissance sur l'apophyse : le muscle sternocléidomastoïdien et le muscle digastrique. Cette glande est située en arrière de la branche montante de la mandibule, en dessous du méat acoustique externe et en avant du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Elle se draine par le conduit parotidien (canal de Sténon ou canal parotidien), et a la particularité d'être traversée par le nerf facial. Il aborde la glande à son pôle postéro supérieur et s'y ramifie en ses branches terminales, temporo- faciale et cervico-faciale.

Chirurgicalement cette glande présente un lobe superficiel et un lobe profond, séparés par le passage de ce nerf. Entre les deux lobes circule le paquet vasculo-nerveux comprenant le nerf facial, les artères et les veines nourricières. La parotide est contenue dans la loge parotidienne (irrégulièrement prismatique triangulaire) dont elle épouse les parois. La glande est séparée des structures environnantes par une couche de tissu conjonctif qui unit sa capsule aux parois de la région, excepté au niveau supérieur, où la glande est très adhérente à l'articulation temporo -mandibulaire.



**Figure 2:**vue latérale  
schématique des glandes salivaires  
et des canaux du côté gauche.

1. Canal parotidien,
2. Glande parotidienne,
3. Glande sous-mandibulaire, 4. Canal de Wharton,
5. Glande sublinguale,
6. Glandes salivaires accessoires : buccales (a), palatines (b), nasales (c), nasopharyngées (d),
7. Muscle buccinateur,
8. Muscle masséter,
9. Auricule de l'oreille,
10. Mandibule, 11. Glande salivaire accessoire et canal se jetant dans le canal parotidien,
12. Canal sublingual postérieur,
13. Canal sublingual,
14. Canal sublingual antérieur,
15. Cavité buccale

➤ La loge parotidienne

La loge parotidienne a la forme d'un prisme à trois parois ou faces : une face externe, une face antérieure, une face postérieure (ou postéro-médiale) et deux pôles (inférieure et supérieure) :

*La paroi externe* : C'est la face cutanée de la loge parotidienne, la plus déformable. Elle est la voie d'abord chirurgicale. Sous la peau et le panicule adipeux, on retrouve le tissu cellulaire sous-cutané contenant des tissus lymphatiques et les rameaux antérieurs de la branche auriculaire du plexus cervical superficiel puis l'aponévrose cervicale superficielle qui recouvre la glande.

*La paroi antérieure* : Elle sépare la loge parotidienne de l'espace masticateur en avant. Elle est constituée de dehors en dedans par le bord postérieur du muscle masséter recouvert de son aponévrose, le bord postérieur de la branche montante de la mandibule et le bord postérieur du muscle ptérygoïdien médial. Elle présente un prolongement antérieur, qui peut s'isoler et former la glande parotide accessoire.

*La paroi postéro-médiale*: elle répond aux processus mastoïde et styloïde. Les muscles styliens la séparent de l'artère carotide interne, de la veine jugulaire interne et des nerfs glossopharyngien et hypoglosse. Elle présente souvent un prolongement pharyngien qui s'insinue entre le muscle ptérygoïdien médial et le ligament stylo-mandibulaire.

*Le pôle supérieur* répond en avant, à la face postérieure de l'articulation temporo-mandibulaire et en arrière, au cartilage du méat acoustique interne.

*Le pôle inférieur* repose sur le ventre postérieur du muscle digastrique, en arrière de l'angle de la mandibule.

### ➤ **Le conduit parotidien**

La glande parotide est drainée par un canal unique, le canal de Sténon (canal parotidien dans la nouvelle nomenclature). C'est un conduit à parois épaisses, légèrement aplati, mesurant 4 à 5cm de long et 2 mm de diamètre. Il naît de la face antérieure de la glande en regard du milieu du bord postérieur de la branche montante mandibulaire. Son trajet s'effectue d'arrière en avant, à la face externe du muscle Masseter. Il contourne le corps adipeux de la joue, s'infléchit à angle droit en avant du muscle puis perfore le muscle buccinateur pour s'ouvrir dans le vestibule oral au niveau de la papille parotidienne.

Celle-ci forme une saillie de la muqueuse orale située en regard de la deuxième molaire supérieure. L'artère transverse de la face chemine au-dessus du canal.

### ➤ **Le paquet vasculo-nerveux**

La glande est traversée par un paquet vasculo-nerveux d'une grande importance en physiologie et en pathologie. Le nerf facial, septième paire crânienne, sort du crâne au niveau du foramen stylo- mastoïdien et pénètre dans la loge parotidienne à travers le rideau stylien, entre le muscle stylo- hyoïdien et le ventre postérieur du muscle digastrique.

Dans la glande parotidienne, le nerf facial a une direction oblique en bas, en avant et en dehors. Il se ramifie en deux branches temporo-faciale et cervico-faciale après avoir croisé la veine jugulaire externe. Ces rameaux terminaux échangent de nombreuses anastomoses créant un véritable plexus nerveux intra parotidien. Le plan sagittal oblique matérialisé par le nerf facial et ses branches principales permet de diviser la parotide en deux lobes, l'un profond, l'autre superficiel. Cette séparation para-sagittale de la parotide ne correspond en rien à une division véritable en deux lobes.

De part et d'autre des branches nerveuses, il existe de réels ponts de parenchyme unissant la partie superficielle à la partie profonde de la glande. Les branches nerveuses sont anastomosées entre elles, mais également avec le nerf auriculo-temporal qui traverse le pôle supérieur de la parotide. Si une tumeur bénigne se développe dans la parotide, elle refoule le nerf. En revanche elle envahit et détruit le nerf si elle est maligne, aboutissant à une paralysie faciale. C'est pourquoi lors de la chirurgie de la parotide, une bonne connaissance anatomique de la région est nécessaire afin de respecter le nerf.

L'artère carotide externe, l'élément le plus postérieur de la région parotidienne, pénètre la glande par sa face postéro-médiale et donne des branches collatérales : l'artère auriculaire et des rameaux parotidiens qui se ramifient dans la glande. Elle se termine en 2 branches, l'artère temporale superficielle (qui donne l'artère faciale transverse) et artère mandibulaire (anciennement artère maxillaire interne). Elle décrit dans la glande une courbe à concavité externe.

Dans la glande convergent les veines occipitales, les veines auriculaires postérieures, les veines temporales superficielles et les veines mandibulaires. Toutes ces veines se réunissent pour former le confluent intra-parotidien. Ce confluent est drainé par trois voies : La veine jugulaire externe, qui se jette au niveau de la base du cou dans la veine subclavière ; la veine rétro-mandibulaire, qui, après un trajet intra-glandulaire, sort de la glande parotide près du muscle digastrique et va se jeter dans la veine faciale ; la veine carotide externe, toujours irrégulière et peu nette, qui suit exactement le trajet de l'artère carotide externe et se jette dans la veine jugulaire interne au voisinage du tronc veineux thyro-linguo-facial. La veine rétro-mandibulaire a un rapport étroit avec la portion cervicale du nerf facial.

Les nœuds lymphatiques intra parotidiens sont situés le long de la carotide externe. Les lymphatiques se drainent dans les nœuds parotidiens et de là vers les nœuds cervicaux profonds. De nombreux ganglions lymphatiques, intra et extra-glandulaires qui se drainent dans la chaîne jugulaire interne et la chaîne spinale. Innervation sécrétoire de la glande

L'innervation de la glande parotide provient du nerf auriculo-temporal qui véhicule les fibres parasympathiques sécrétoires post-ganglionnaires otiques. Les fibres pré-ganglionnaires naissent du noyau salivaire inférieur dans la moelle allongée. Elles cheminent dans le nerf glossopharyngien IX et gagnent le ganglion otique via le plexus tympanique et le nerf petit pétreux. Les nerfs sympathiques proviennent du plexus carotidien externe.

### **a-2-La glande sous mandibulaire :**

Comme la parotide, la glande sous mandibulaire est contenue dans une loge prismatique, triangulaire dont elle se laisse facilement cliver. Cette glande présente une forme ovoïde à grand axe antéropostérieur. Elle mesure entre 1,5 et 2,5 cm et pèse environ 7 grammes. Elle occupe la loge sous-mandibulaire (3 faces 3 bords et 2 extrémités) dans la partie latérale de la région sus-hyoïdienne, plaquée contre la face interne de la mandibule. Son prolongement antérieur, le canal de Wharton s'insinue dans le hiatus intermusculaire entre les muscles mylo-hyoïdien et hyoglosse, communiquant ainsi avec le plancher buccal. L'orifice émerge de la crête de la papille sublinguale en dehors de la base du frein de la langue par l'ostium ombilical.

### ➤ **Rapports de la glande**

La face supéro-externe ou latérale de la glande répond à la fossette sous mandibulaire, et en arrière de cette fossette, à l'insertion du muscle ptérygoïdien médial. L'artère faciale parcourt sa partie postéro-supérieure avant de contourner le bord inférieur de la mandibule.

La face inféro-externe (ou inférieure) est recouverte par l'aponévrose cervicale superficielle, le muscle peaucier et la peau. Elle est croisée par la veine faciale et la branche cervicale du nerf facial. Les nœuds lymphatiques sous mandibulaires sont situés dans sa capsule. La face interne ou profonde de la glande est en rapport ; en avant, dans le plancher buccal, avec les muscles digastriques, mylo-hyoïdien et hyoglosse et l'artère linguale ; en arrière, au muscle styloglosse, au ligament stylo-hyoïdien, à la paroi pharyngienne, à la veine linguale et au nerf hypoglosse. La glande sous mandibulaire est explorée par le palpé bi digital (un doigt endobuccal et un doigt sus-hyoïdien latéral).

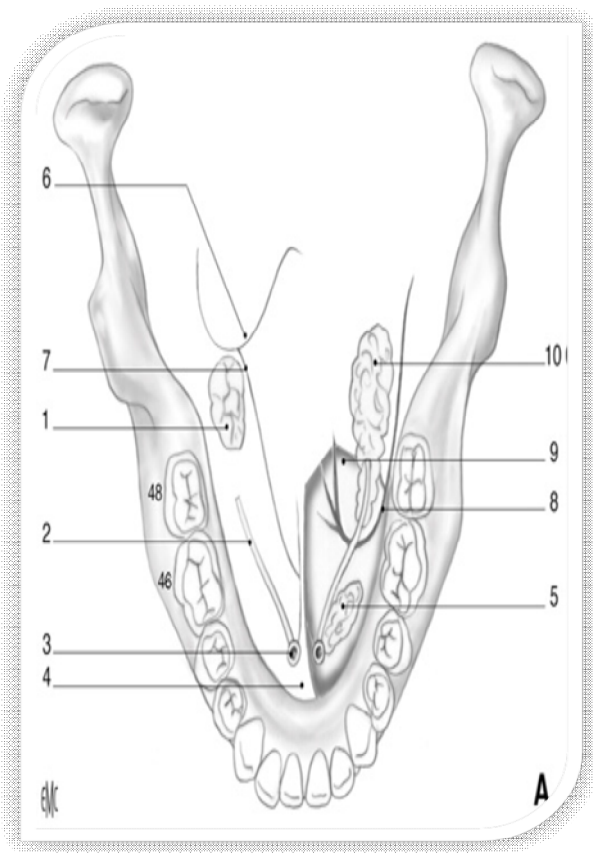
### ➤ **Canal de Wharton**

De la face interne de la glande se détache un prolongement antérieur, qui s'engage au-dessus du muscle mylo-hyoïdien pour se diriger en avant vers la glande sublinguale. De ce prolongement se détache le conduit sous mandibulaire, dit canal de Wharton, qui se dirige ensuite ventralement et médialement pour venir s'aboucher de part et d'autre du frein de la langue au sommet de la caroncule sublinguale, du côté opposé au conduit. D'une longueur de 4 à 5 cm, et d'un diamètre de 2 à 3 mm, il est constitué de la fusion de plusieurs ductiles (canaux collecteurs). Il est palpable sous le rebord basilaire de la mandibule, les doigts en crochet. Le nerf lingual le contourne de dehors en dedans et d'arrière en avant.

### ➤ Vascularisation-Innervation

La vascularisation de la glande sous mandibulaire vient de l'artère faciale et de l'artère sub-mentale collatérale de l'artère faciale qui naît dans la glande sous mandibulaire. Les veines se jettent dans la veine faciale, et les lymphatiques se drainent aux ganglions sous mandibulaires et aux ganglions supérieurs de la chaîne jugulaire interne.

L'innervation provient essentiellement du nerf lingual. La glande sous mandibulaire est croisée en superficie par le rameau mentonnier du nerf facial, elle recouvre en dedans le nerf hypoglosse XII (nerf moteur de la langue) et le nerf lingual (sensitif) au-dessus de celui-ci. Ces trois éléments nerveux doivent être strictement respectés lors de l'abord et de l'ablation de la glande en chirurgie.



**Figure 3 :** *Plancher buccal et glande sous mandibulaire.*

1. Pôle supérieur de la glande accessible au doigt endobuccal .
2. Canal de Wharton,
- 3- Ostium du canal de Wharton
4. Frein de la langue,
5. Glande sublinguale (crête salivaire),
6. Repli palatoglosse,
7. Sillon pelvilingual,
8. Nerf lingual sous-croisant le canal de Wharton,
9. Bord postérieur du muscle mylohyoïdien ;
10. prolongements antéro-interne de la glande sous-mandibulaire.

### **a-3-La glande sublinguale :**

C'est la plus petite des glandes salivaires principales. Ovoïde, elle est située dans le plancher buccal de part et d'autre du frein de la langue, entre le canal de Warthon et la branche horizontale de la mandibule. Elle est allongée dans le sens du sillon alvéolo-lingual, aplatie transversalement et légèrement effilée à ses extrémités. La sublinguale pèse environ 3 grammes et mesure 3 cm de longueur, 15 mm de hauteur et 7 à 8 mm de largeur.

#### **➤ Rapports**

Sa face externe repose sur la fossette sublinguale de la mandibule. Sa face médiale répond au muscle lingual inférieur et au muscle génio-glosse. Entre la glande et les muscles glisse le conduit sous-mandibulaire, le nerf lingual et la veine profonde de la langue. Son bord supérieur épais soulève la muqueuse buccale, formant le repli sublingual, et son bord inférieur longe le muscle génio-hyoïdien. L'extrémité antérieure est en rapport en arrière de la symphyse du menton, avec la glande du côté opposé. L'extrémité postérieure répond à la glande sous-mandibulaire et à son prolongement antérieur.

#### **➤ Canaux excréteurs**

La glande sublinguale est une agglomération de glandules et possède autant de canaux excréteurs qu'il y a de glandes dans ce groupement (15 à 30). Son drainage est alors pluricanalaire. Le canal le plus volumineux, appelé canal de Rivinus ou de Bartholin, naît de la face profonde de la glande, longe le conduit sous-mandibulaire et s'abouche en dehors de ce dernier, au sommet de la caroncule sublinguale, quelques fois par un ostium commun.

### ➤ **Vascularisation-Innervation**

Les artères de la glande sublinguale sont fournies par l'artère sublinguale, branche de l'artère linguale. Les veines de la glande sublinguale se jettent dans la veine linguale et la veine ranine de la langue. Les ganglions lymphatiques sublinguaux se drainent aux ganglions sous mandibulaires et aux ganglions supérieurs de la chaîne jugulaire interne.

La glande sublinguale, tout comme la glande sous mandibulaire, reçoit son innervation sécrétoire du nerf lingual, par l'intermédiaire du nerf sublingual. Les fibres sécrétoires issues du noyau salivaire supérieur transmettent l'influx par la voie du nerf facial, puis celle de la corde du tympan qui se jette dans le nerf lingual.

#### **b- Les glandes accessoires :**

De petites tailles (1 à 2 millimètres), les glandes salivaires accessoires sont réparties dans toute la muqueuse oropharyngée, à l'exception des gencives et du palais osseux. On les retrouve plus particulièrement au niveau des lèvres, où la biopsie est facile. Elles se drainent dans la muqueuse par des orifices microscopiques.

Les glandes labiales sont situées à la face interne des lèvres. Les glandes molaires, en regard des molaires. Les glandes buccales ou jugales, à la face interne des joues, autour de l'orifice du canal parotidien. Les glandes palatines, dans la sous-muqueuse du palais. Les glandes linguales, nombreuses, se retrouvent principalement au niveau la face ventrale ou inférieure de la langue. Les glandes linguales se divisent en plusieurs sous-groupes : les unes sont annexée aux papilles caliciformes et aux papilles foliée ; d'autre appelé glande de Weber (bords latéraux de la langue) et glande de Von Ebner (muqueuse dorsale postérieure). Pas moins de 400 glandes salivaires accessoires se trouvent disséminés dans la bouche.

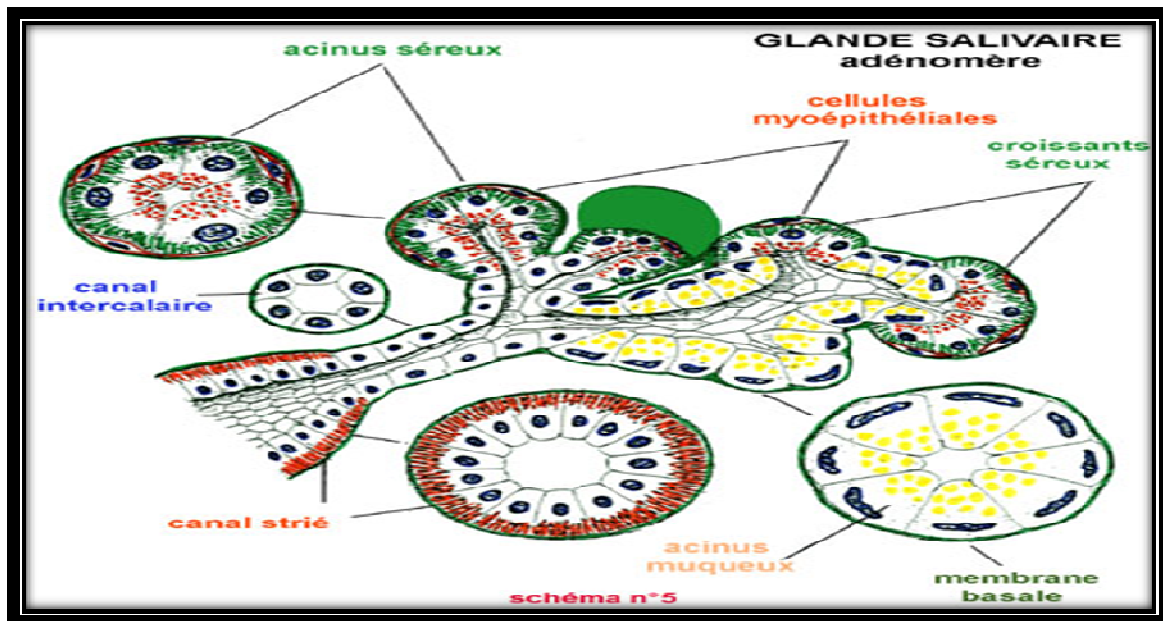
## **B -Rappel histologique : (4) (5)**

Les glandes salivaires principales sont constituées d'un parenchyme glandulaire et des formations conjonctives, le parenchyme glandulaire comporte des acini et des canaux excréteurs ; la partie conjonctive est représentée par la capsule d'enveloppe et par le stroma conjonctif intra glandulaire qui subdivise la glande en lobes et lobules.

### **a- Les éléments sécréteurs :**

L'acinus est une petite formation sphérique, ce sont des cellules sécrétrices formées des cellules épithéliales autour d'une lumière entouré d'une membrane basale. On distingue plusieurs types d'acini suivant leur produit de sécrétion et leur morphologie en microscope.

Les glandes parotides sont constituées presque exclusivement de cellules séreuses, pour les glandes sous mandibulaires, les cellules sécrétrices sont mixtes (muqueuses mais surtout séreuses). Les glandes sublinguales sont qualifiées de glandes mixtes (séreuses et surtout muqueuses) et les glandes accessoires sont également qualifiées de glandes mixtes.



**Figure 4:** Structure histologique des différents types d'acini et canaux glandulaires

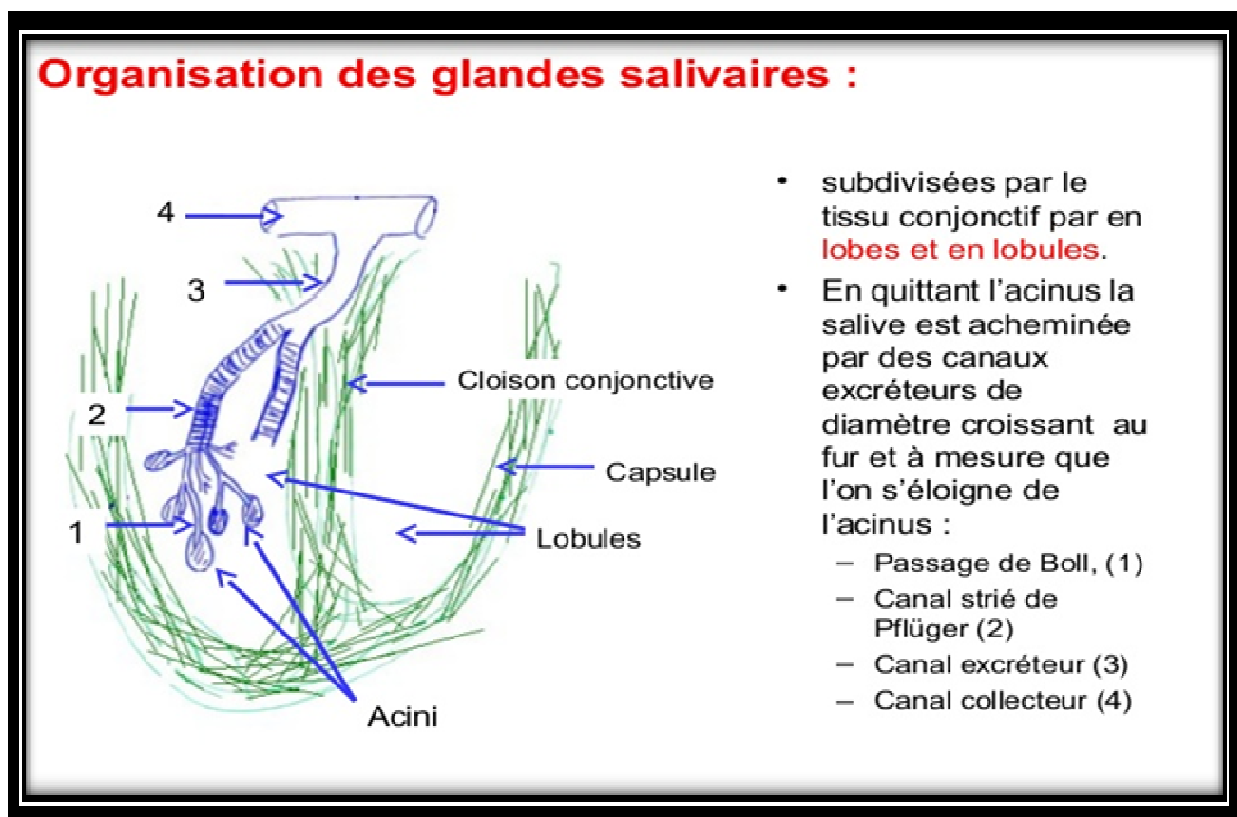
*Acini muqueux* : aspect clair ou légèrement basophile, le noyau est aplati et rejeté au pôle basal formé par trois ou quatre cellules limitant une lumière.

*Acini séreux* : apparaissent en coupe comme des plages ovalaires ou piriformes comprennent quelques cellules glandulaires limitant une lumière étroite, ces cellules contiennent au pôle apical des granulations arrondies et de taille variable et un noyau arrondi au pôle basale. Ces cellules sont entourées par des cellules myoépithéliales qui ont un aspect ramifié, étoilé elles ensèrent les formations glandulaires.

*Acini mixte* : Ils sont allongés et associent des cellules séreuses et des cellules muqueuses. La lumière du tube est entièrement bordée de cellules muqueuses. Les cellules séreuses, regroupées au fond de l'acinus, sont le plus souvent intercalées entre les éléments muqueux et les cellules myoépithéliales. Elles forment les croissants de Gianuzzi. De fins canalicules entre les cellules muqueuses permettent aux sécrétions séreuses d'atteindre la lumière du tube.

*Les cellules myoépithéliales* : situées entre le pôle basal des cellules acineuses et la membrane basale qui entoure l'acinus, ce sont des cellules aplaties d'aspect étoilés, ce sont des cellules musculaires lisses à fonction contractile, leur contraction permet l'expulsion du produit de sécrétion des cellules glandulaires. Les cellules myoépithéliales se rencontrent dans tous les acini des glandes salivaires principales.

### **b –Les éléments excréteurs :**



*Figure 5:Les éléments excréteurs des glandes salivaires*

Les produits élaborés par les acini sont évacués par *un système de canaux* :

**Le segment intercalaire** : Fait directement suite à l'acinus ; Il est constitué par un épithélium aplati avec des cellules cubiques à petit noyau reposant sur une vitrée en continuité avec celle de l'acinus ou le passage de b.oll.

**Le canal excréto- sécréteur** : Appelé aussi le canal strié ou le canal de pfulger, fait suite au passage de b.oll. Les cellules plus hautes cylindriques, le noyau ovalaire situé à la partie moyenne de la cellule. Le p.ole basal apparaît foncé et strié et le p.ole apical est uniformément coloré.

**Le canal excréteur pur** : Il est constitué par une paroi propre épaisse comprenant en dedans une couche conjonctivo élastique .Ces deux couches sont séparées par une vitrée.

**Le canal collecteur** : Il résulte de la fusion des canaux excréteurs purs, son épithélium est bi stratifié ou pluristratifié. Il s'ouvre dans la cavité buccale, il porte un nom différent suivant la glande dont il collecte la salive : Canaux de *wharton* pour les sous mandibulaires ; Canaux de *rivinus* pour les sublinguales principales ; canaux de *walther* pour les sublinguales accessoires et canaux de *stemon* pour les parotides.

## **2- LA SALIVE :**

**La sécrétion salivaire est assurée par trois paires de glandes principales** (parotides, sous-mandibulaires et sublinguales) et par un grand nombre de glandes salivaires accessoires.

La sécrétion des glandes salivaires principales est discontinue, consécutive à des stimulés. La sécrétion des glandes salivaires accessoires est continue, mais son volume quotidien est trop petit par rapport au volume salivaire total. (6)

D'une personne à l'autre, la sécrétion peut varier de 500 à 1200ml par jour. La sécrétion de repos serait d'environ 100ml par jour alors que la sécrétion stimulée serait dix fois supérieure. Nous pouvons produire plus de 36000 litres de salive en une vie. La salivation est un réflexe favorisé par la présence d'aliments dans la bouche, par des odeurs ou des souvenirs... (7)

### **A-La composition qualitative de la salive :**

La salive est composée d'eau (99 %), de composés organiques (glucose, urée, hormones) , d'enzymes digestives (amylase, lipase, lysozyme...) et de composés inorganiques (ions ). (8)

Dans la cavité buccale, la salive s'enrichit en lymphocytes, en polynucléaires en cellules pavimenteuse et en éléments bactériens appartenant à la flore commensale.

#### **a- Les constituants organiques:**

##### **a-1 -Les enzymes salivaires : (9) (10)**

*Alpha-amylase salivaire* (ou ptyaline) : Cette protéine est sécrétée par des cellules en majorité parotidienne. Elle participe à la dégradation des amidons alimentaires en maltose par l'hydrolyse des liaisons glucidiques (alpha 1-4). Il est important de noter que son action est assez limitée dans le temps car elle est inhibée par l'acidité gastrique.

*Lipase salivaire* : C'est une enzyme principalement produite par les glandes linguales de Von Ebner. Elle peut hydrolyser 30 % des triglycérides avant d'atteindre l'intestin. Elle résiste à un pH voisin de 2, elle peut hydrolyser aussi les phospholipides, les esters de cholestérol, et autres esters.

*Lysozyme* : cette enzyme a un pouvoir antiseptique et agit comme une enzyme lytique capable de lyser des bactéries, en particulier celles à gram positif, indépendamment de leur pouvoir pathogène. Il agit sur les chaînes polysaccharidiques des membranes bactériennes. Elle est capable également de lyser la paroi des germes fongiques.

*Lactoperoxydases* : Les peroxydases présentes dans la salive ont deux origines : La lactoperoxydase salivaire humaine (LPO-SH), synthétisée et sécrétée par les glandes salivaires ; et la myéloperoxydase (MPO), synthétisée par les polynucléaires neutrophiles.

*Les lactoperoxydases* sont des enzymes qui utilisent SCN<sup>-</sup> (thiocyanate) comme substrat pour rendre un milieu antiseptique. Le thiocyanate est oxydé par l'enzyme en utilisant le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), produisant des ions qui dénaturent les protéines bactériennes [11]. Plusieurs dentifrices et bains de bouche ont été supplémentés En H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> afin de renforcer l'activité de ces enzymes.

*Autres enzymes* : les kallicroïnes, les collagénases d'origine tissulaire, les protéases, les cholinestérases, les gélatinases, les élastases, et les ribonucléases. Elles jouent principalement un rôle antimicrobien et de digestion des substrats.

### **a-2- Les mucines :**

Ce sont de grosses molécules responsables de *la viscosité de la salive*. Elles sont constituées d'une chaîne protéique centrale sur laquelle se greffent de très nombreuses ramifications glucidiques. Ces ramifications permettent l'emprisonnement de l'eau, formant un gel visqueux. (12).

Ces mucines participent à l'élaboration de la pellicule exogène acquise par agrégation des bactéries, et des cellules buccales desquamées aux surfaces dentaires. Elles seraient aussi la première « ligne de défense » contre les effets préjudiciables des poly phénols dans l'alimentation par ce mécanisme d'agrégation. (13)

Dans la salive humaine, il y a deux types principaux de mucine :

*Mucine de type 1 (gène MUC 1)* : de poids moléculaire très élevé, supérieur à 20MDa. Elle est impliquée dans la protection mécanique par la formation du gel de mucus.

*Mucine de type 2 (gène MUC 7)* : taille plus faible, poids moléculaire de 200 kDa. Elle est sous forme de monomère, assure la protection antimicrobienne.

### **a-3-Les immunoglobulines :**

Les plus représentées sont les IgA. Elles sont synthétisées par les plasmocytes qui vont ajouter une pièce J à deux anticorps "standards", puis les cellules des canaux excrétoires vont leur ajouter une pièce dite sécrétoire. Leur concentration dans la salive est largement supérieure à la concentration sérique. Cette concentration varie de 20 à 230 µg/ml pour la salive produite par les glandes parotides et de 41 à 56 µg/ml pour la salive issue des glandes sous mandibulaires et sublinguales. (14)

Plusieurs éléments antigéniques de l'environnement pénètrent par voie buccale ou respiratoire, et les IgA jouent *un rôle majeur dans les défenses immunitaires*, elles représentent une importante ligne de défense contre les bactéries et les virus qui s'introduisent dans l'organisme. (15)

#### **a-4-Autres composants organiques :**

Le glucose (0,056 mmol/l), la créatinine, l'urée (environ 2 mmol/l), le cholestérol. Plus de 3000 acides ribonucléiques (ARN) messagers ont été identifiés ; leur dosage pourrait être un futur marqueur de diagnostic des cancers de la sphère buccale. (16)

La salive contient aussi des facteurs de croissance, principalement le nerve growth factor (NGF) et l'épithélial growth factor (EGF), dont la sécrétion augmenterait au cours de certaines maladies parodontales. Des cytokines, pourtant présentes dans les cellules acineuses plutôt que dans les canaux, peuvent passer au niveau salivaire : tumor necrosis factor (TNFalpha), Interleukine (2, 4, 6, 10), interféron (IFN) et TGF (transforming growth factor). [17].

#### **b- Les Constituants inorganiques :**

<b>Ions</b>	<b>Plasma</b>	<b>Salive mixte non stimulé</b>	<b>Salive mixte stimulée</b>
<b>Na+</b>	143.3	1.5	20-80
<b>K+</b>	4,1	24	20
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	2.2	1-4	1-4
<b>Cl-</b>	100,9	22	30-100
<b>HCO<sub>3</sub>-</b>	27.5	1	15-80
<b>Phosphates inorganiques</b>	1,2	6	4
<b>SCN-</b>	0.05	2.5	2

**Tableau 1** : Les concentrations en électrolytes (en mmol/l) au niveau du plasma et de la salive mixte en condition de stimulation ou non[18].

La salive est composée de plusieurs électrolytes : les ions sodium, chlorures, phosphates inorganiques, bicarbonates, thiocyanates, potassium, calcium, hydrogène (H<sup>+</sup>), des halogènes (iode et fluor) et des métaux (cuivre, fer).

Le sodium, les chlorures et les bicarbonates ont une concentration salivaire inférieure à la concentration plasmatique, à l'inverse du potassium, du calcium, des phosphates inorganiques, et des thiocyanates (Tableau 1).

Le fer, le cuivre, et les fluorures sont à l'état de traces. *Le fluorure* incorporé rend l'émail dentaire moins soluble dans les acides et protège par conséquent contre la carie. Mais la protection la plus importante est assurée par le fluorure dissous dans la salive qui environne l'émail. Celui-ci freine la perte minérale (déméralisation) tout en favorisant la réincorporation de minéral dans l'émail (reminéralisation). Il est aujourd'hui prouvé que le recul de la carie dans les pays industriels au cours des dernières décennies résulte de l'utilisation de fluorures, principalement par application locale de fluorures et en particulier par l'utilisation de dentifrices au fluorure. Des surdosages faibles peuvent induire une *fluorose dentaire* : une affection qui touche les dents qui se caractérise par l'apparition de marques de couleurs blanchâtres ou marron au niveau des dents. (19) *Iode* neutralise les acides dans la bouche qui causent la carie dentaire et, tue les bactéries et les germes tout en luttant contre la mauvaise haleine. La sécrétion du *calcium* est plus importante au niveau de la glande sublinguale, ce dernier assure le maintien de l'émail grâce à son association avec le phosphate. Il permet aussi la diminution de l'adhérence bactérienne lorsqu'il s'associe avec d'autres macromolécules. Sur le plan clinique, l'augmentation de la calcisialie (taux de calcium dans la salive) suggère également un lien avec le maintien de l'intégrité des tissus dentaires, mais aussi sur la présence d'une gingivite ou d'une parodontite chronique [20].

*Les ions  $H^+$*  sont responsables du pH salivaire, tamponnés par les ions bicarbonates. 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. Le potentiel d'hydrogène de la salive humaine varie entre 6,7 et 8,5. Son maintien dans cette fourchette évite le développement de processus carieux et d'autres éléments pathogènes venant déséquilibrer l'écosystème buccal. Il est intéressant de noter que le pH et la composition ionique de la salive peuvent influencer sur l'activité de certains composants organiques. Par exemple, l'activité du lysozyme est influencée par les anions de faible densité de charge : les thiocyanates, anions nécessaires à l'activité des peroxydases, peuvent ainsi potentialiser l'activité du lysozyme [21].

La concentration de tous ces ions et électrolytes dépend de nombreux facteurs comme, le débit salivaire, la durée et la nature de la stimulation et le type de la glande.

## **B- La composition quantitative de la salive :**

### **a -Notion de débit : (22) (23)**

Le volume de salive sécrétée quotidiennement par l'ensemble des glandes salivaires est en moyenne de *750 ml par 24 heures*, (entre 500 ml et 1,5 litre), valeur qui est en réalité très variable selon les individus.

Le volume total obtenu résulte d'un mélange du produit de sécrétion des glandes salivaires : 70% du volume provient des parotides ; 20% des sous mandibulaires ; 5% des sublinguales ; 5% des glandes accessoires de la muqueuse. Le volume moyen de sécrétion *des glandes accessoires* est de :  $0,70\mu\text{L}/\text{min}/\text{cm}^2$  d'épithélium pour les glandes palatines ;  $1\mu\text{L}/\text{min}/\text{cm}^2$  pour les glandes labiales ; et  $2,5\mu\text{L}/\text{min}/\text{cm}^2$  pour les glandes jugales.

Le volume de la salive varie cependant en fonction du type de stimulation, du rythme circadien et de l'état de vigilance du sujet. Afin de maintenir un débit moyen de 750ml par 24h, l'ensemble des glandes salivaires doit être productif. L'atteinte sélective d'une glande salivaire peut provoquer alors un grand trouble au niveau de la quantité de salive buccale.

### **b- Les critères de variation physiologique :**

Le débit salivaire moyen peut chez chaque individu être modifié de manière physiologique : une baisse du débit n'est pas forcément pathologique. Les variations peuvent être le résultat de différents facteurs : Les stimulations, l'âge, le rythme circadien et autres.

#### **b-1-Stimulation : (24) (25)**

De nombreuses stimulations peuvent affecter le débit salivaire :

Les *stimulations locales, mécaniques, gustatives et proprioceptives* sont celles pouvant provoquer un réflexe vrai.

Les *stimulations tactiles, nociceptives, et les pressions* sont efficaces lors de la mastication du bol alimentaire.

Les *excitations mécaniques* de l'œsophage lors de la déglutition sont également une stimulation de la sécrétion salivaire.

La *stimulation des muscles* masticateurs, de l'articulation temporo-mandibulaire, ou du parodonte va provoquer une stimulation de la sécrétion salivaire unilatérale.

Le *stimulus conditionné* est déclenché par une pensée, une vision ou un son qui évoque de la nourriture.

Le *stimulus olfactif* peut agir pour déclencher la sécrétion salivaire.

*La stimulation autonome* est réalisée essentiellement par le système parasympathique. Ainsi le débit augmente avant le repas ou simplement à la vue et odeur des aliments, surtout pendant la faim. L'activation des muscles et des récepteurs d'étirement tendineux qui sont associés au mouvement des mâchoires pendant la mastication peut aussi produire une augmentation de la salivation.

L'augmentation du débit salivaire pendant l'alimentation dépend partiellement des sensations gustatives. En général, c'est le goût acide qui produit la plus grande augmentation de la salivation puis vient le sucré, le salé et en dernier l'amer.

*La stimulation sympathique* est moins importante pour la stimulation de la sécrétion salivaire. En outre, le système sympathique entraîne une vasoconstriction artérielle, ainsi, lors d'une stimulation par le système autonome, le parasympathique entraîne une forte sécrétion et le système sympathique réduit légèrement les sécrétions salivaires.

### **b-2-L' âge : (26) (27)**

Le phénomène de salivation est influencé par le vieillissement qui se définit par des modifications histologiques des glandes salivaires et des modifications qualitatives et quantitatives de la salive. Les changements histologiques liés à l'âge s'observent au niveau des *tissus de soutien* et du *parenchyme glandulaire*.

Au niveau des *acini*, le vieillissement provoque une atrophie avec perte progressive des granules sécrétoires et un rétrécissement cellulaire, donc une augmentation de la lumière canalaire. Cette nouvelle configuration se rapproche d'une structure canalaire que de celle d'un acinus. Ainsi ce phénomène pourrait

expliquer l'augmentation relative de la proportion des canaux par rapport aux acini. Les *canaux intra-lobulaires* deviennent hyperplasiques et dilatés.

Au niveau du tissu conjonctif de soutien, deux phénomènes simultanés apparaissent, une fibrose et une accumulation de graisse. La fibrose se traduit par une augmentation de la quantité et de la densité des composants de la trame fibreuse. Les fibres de collagène sont coupées et disposées de façon anarchique. Les fibres élastiques sont plus nombreuses, plus épaisses et fragmentées. Chez l'Homme, le phénomène de fibrose est surtout visible au niveau des glandes sous mandibulaires labiales et des glandes muqueuses de la langue.

D'autre part, un processus de remplacement des acini par du *tissu adipeux* s'observe progressivement avec le vieillissement. Ceci est surtout décrit au niveau des glandes parotides, mais aussi au niveau des glandes sous mandibulaires. À ces modifications s'ajoutent une *infiltration lymphocytaire non inflammatoire* dans le parenchyme et les canaux, ainsi que la présence de cellules particulières, les oncocytes, marqueurs du vieillissement.

Les modifications structurales des glandes salivaires dues à l'âge devraient se répercuter sur la composition et le débit salivaire. Cependant, les études actuelles ont des résultats contradictoires. En effet, il est constaté qu'une diminution du débit salivaire de repos chez le sujet âgé, principalement au niveau des glandes sous mandibulaires et labiales, survient avec l'âge. Cependant, aucune modification du débit, suite à une stimulation, n'est en revanche observée.

La baisse du débit au repos serait liée à une *réduction de la stimulation des récepteurs* de la cavité buccale, en particulier des mécanorécepteurs desmodontaux et tendineux dont l'activité est directement liée au degré d'édentation.

La diminution du nombre des acini au cours du vieillissement n'aurait donc aucune répercussion notable sur le potentiel de sécrétion des glandes salivaires. Il est à noter que l'hypothèse selon laquelle le sujet jeune aurait une réserve d'acini inactifs qui remplacerait progressivement les acini vieillissants a été proposée.

Si les conclusions s'orientent vers une relative stabilité du débit salivaire au cours de la vie, le vieillissement semble avoir des conséquences plus importantes sur la composition de la salive. Concernant les électrolytes, seule la concentration en ions sodium et en ions chlorure diminuerait avec l'âge. Cependant, la concentration en protéines salivaires serait davantage modifiée, en particulier pour les mucines. En effet, des études ont montré, chez le rat, que la synthèse des protéines diminue progressivement avec l'âge dans les glandes parotide et sous mandibulaires.

Aussi, des modifications de la sécrétion protéinique salivaire ont été mises en évidence par des stimulations adrénérgiques sur les glandes sous mandibulaires et parotides de sujets âgés.

### **b-3- Rythme circadien : (28)**

La bouche reste humide car un flot de salive au repos est maintenu. Pendant la nuit et surtout lors des phases de sommeil, un rythme circadien entretient un débit minimum de salive. De plus, la nuit il coule dans la bouche moins de salive que durant le jour. Durant le sommeil, les glandes ne sont pas agitées par les muscles et par la langue, comme elles sont quand nous veillons.

La *sécrétion salivaire au cours du sommeil* est prise en charge en quasi-totalité par les glandes *sous mandibulaires* 80%, les glandes *sublinguales* 10% et la *parotide* 0%.

	<b>Glande parotide</b>	<b>Glande sous mandibulaire</b>	<b>Glande sublinguale</b>	<b>Glandes accessoires</b>
<b>Poids(g)</b>	25	7	3	< 1
<b>sécrétion</b>	Séreuse	Séreuse	Muqueuse	Muqueuse
<b>% salive global diurne</b>	70	20	5	5
<b>% salive globale nocturne</b>	0	80	10	10

*Tableau (2) récapitulatif sur les glandes salivaires. (70)*

### **b-4 –Autres : (29)**

La *transpiration* diminue l'écoulement de la salive. Cet écoulement cesse également durant les grandes *diarrhées*.

La *déshydratation* et le *stress* activent le système sympathique, ce qui réduit le débit entraînant une sécheresse de la bouche.

La salivation augmente aussi pendant le *vomissement*. Cette augmentation permet de protéger la paroi buccale en diluant et tamponnant les produits vomis.

### **c - La fonction de la salive : (30) (31)**

La salive est constituée à 99% d'eau. Son contenu en minéraux et protéines lui procure ses propriétés et assure ses différentes fonctions :

#### **c-1-Rôle digestif, gustatif et de déglutition :**

La salive joue un rôle dans la digestion en facilitant la formation du bol alimentaire, la déglutition grâce aux substances lubrifiantes mucilagineuses qu'elle contient. La fonction digestive proprement dite est assurée par l'amylase sécrétée par les glandes parotides et sous-mandibulaires, et par les protéases et lipases sécrétées principalement par les glandes linguales séreuses. La lipase salivaire décompose une petite fraction des triglycérides en acides gras et autres produits lipolytiques. Cette réaction se produit seulement pendant 1 à 5 secondes au sein de la cavité buccale, mais ce temps est suffisant pour que les produits de dégradation puissent stimuler les récepteurs gustatifs.

Elle joue également un rôle dans la gustation en solubilisant les substances rapides, étape indispensable à leur fixation sur les récepteurs gustatifs situés dans les bourgeons du goût. Les aliments contiennent des substances gustatives diverses tels que des minéraux, des ions, des polysaccharides et des acides aminés. Certaines d'entre elles interagissent chimiquement avec la salive avant leur fixation aux sites récepteurs du goût. Les bicarbonates salivaires sont les meilleurs tampons vis-à-vis d'une baisse de pH. Cette capacité fait ainsi baisser l'intensité du goût aigre de certains aliments, son récepteur spécifique étant sensible aux ions H<sup>+</sup>. Les enzymes digestives salivaires sont également des candidats à interagir avec certains composants alimentaires et changer leur goût original.

La salive doit avoir un rôle protecteur vis-à-vis des récepteurs gustatifs. Les modèles animaux d'hypo fonction salivaire ont mis en évidence que l'exérèse des trois glandes salivaires principales entraîne des modifications pathologiques sur les muqueuses. Les phénomènes observés sont une hyperkératose de l'épithélium lingual, le retrait ou la perte de papilles gustatives ou la contamination bactérienne de la partie apicale des cellules gustatives de rats. En dépit de ces changements pathologiques, les synapses entre les fibres nerveuses et les cellules gustatives semblent normales. La perte complète de la sensibilité gustative n'est pas observée. La réponse gustative, enregistrée au niveau de la corde du tympan, est néanmoins significativement diminuée une semaine après l'ablation des glandes, et même un mois après la procédure chirurgicale.

### **c-2-Protection et lubrification :**

La salive assure également la protection et la lubrification de la muqueuse buccale et des dents. En particulier, les mucines salivaires, résistantes à la dégradation protéolytique, protègent la muqueuse buccale contre le dessèchement, les substances toxiques et irritantes présentes dans les aliments et les enzymes bactériennes. Elles assurent également la lubrification des muqueuses, indispensable aux fonctions de déglutition et de phonation. Les mucines de la salive et les protéines riches en prolines basiques glycosilées jouent un rôle majeur dans la lubrification des tissus buccaux. Cette lubrification diminue les traumatismes provoqués par la mastication, la déglutition et la phonation sur les tissus mous. Elle limite aussi la déshydratation buccale induite par la respiration. Le caractère viscoélastique de la salive aide à maintenir un film continu et intact sur les tissus mous et durs. Quand le flux salivaire est diminué, des zones de muqueuse non protégées apparaissent, deviennent plus sensibles à l'abrasion et s'ulcèrent.

La salive agit enfin comme une barrière contre les irritants. Ceux-ci incluent les enzymes protéolytiques et hydrolytiques bactériennes ou présentes dans les aliments et le biofilm, les agents potentiellement cancérigènes (alcool, tabac, produits chimiques...). Certaines des protéines salivaires, notamment les protéines riches en proline basique, ont la capacité de se lier aux tanins, protégeant ainsi la muqueuse buccale de leurs effets délétères. La salive joue également un rôle de tampon vis-à-vis des chocs thermiques et limiterait les dommages sur les muqueuses.

Les peroxydases complètent l'action des mucines grâce à leur pouvoir antibactérien.

L'EGF salivaire renforce le potentiel de cicatrisation des tissus muqueux. Quant à la protection des dents, elle résulte de l'influence de la salive sur les phénomènes de minéralisation de l'émail.

### **c-3-Pouvoir tampon : (32)**

Le pouvoir tampon de la salive assure la neutralité de 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).

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. *Les ions  $H^+$*  sont responsables du pH salivaire, tamponnés par les ions bicarbonates. Le potentiel d'hydrogène de la salive (pH) varie entre 6,7 et 8,5 chez l'homme. Son maintien dans cette fourchette évite le développement de processus carieux et d'autres éléments pathogènes venant déséquilibrer l'écosystème buccal. (33)

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 de pH.

#### **c-4-Maintien de l'intégrité des tissus dentaires : (31)**

Les tissus dentaires peuvent subir des pertes de substance par des mécanismes variés comme l'abrasion, l'attrition et l'érosion. L'abrasion est due au frottement de corps étrangers contre les dents. La plupart des aliments que nous mangeons ne sont pas abrasifs et ne sont pas une source fréquente de perte d'émail. L'abrasion survient principalement chez les personnes utilisant des dentifrices abrasifs, des brosses à dents inadaptées ou ayant des parafonctions.

Le processus d'attrition, très similaire au précédent, est cette fois dû aux contacts répétés entre dents antagonistes. Il est une caractéristique naturelle du vieillissement. L'effet protecteur de la salive repose sur son action lubrifiante par formation de la pellicule exogène acquise sur émail.

L'érosion est causée par l'action d'acides extrinsèques sur les dents. L'émail est sensible à un environnement dont le pH est inférieur à son pH critique. Pour la salive, le pH critique à l'égard des minéraux dentaires est compris entre 5,5 et 6,5. Il est inversement proportionnel à la concentration salivaire en calcium et en phosphate. Il existe de nombreuses sources possibles d'acides (jus de fruits, boissons gazeuses), y compris lors de maladies. D'une part, la salive inhibe les phénomènes de déminéralisation grâce à son pouvoir tampon, qui contrôle la neutralité du pH salivaire. D'autre part, elle renforce la charge minérale de surface par sursaturation locale d'éléments tels que le calcium, les phosphates et le fluor, permettant les phénomènes de maturation et de reminéralisation des cristaux d'hydroxy apatite de l'émail après attaque acide.

### **c-5- Propriétés antimicrobiennes :**

Les glandes salivaires sécrètent un fluide contenant des agents immunologiques et non immunologiques, impliqués dans la protection des dents et les muqueuses. Le contenu immunologique de la salive repose sur la présence d'IgA, d'IgG, d'IgM. Le contenu non immunologique est représenté par de nombreuses enzymes (lysozyme, lactoperoxydase) et de protéines (mucines, cystatines, défensines, histatines).

Le mécanisme antimicrobien se résume souvent en une interaction entre les molécules de surface des éléments pathogènes et les cellules immunitaires afin de faciliter leur reconnaissance, puis leur élimination.

Leur action est souvent complémentaire par agrégation des germes par les mucines et les IgAs, mises en contact avec les éléments de défense et enfin, élimination par la déglutition. Ces molécules jouent également un rôle dans la médiation anti-inflammatoire. Le flux salivaire assure aussi un nettoyage mécanique des surfaces muqueuses et dentaires, éliminant en partie la flore pathogène. Ce phénomène est amplifié par le mouvement de la langue et des lèvres.

### **c-6- Autres fonctions salivaire : (31)**

Les glandes salivaires, en sécrétant de 0,6 à 1,5 litre d'eau par jour, participent au maintien du degré d'hydratation de l'organisme à un niveau satisfaisant.

Des études récentes ont révélé la présence d'hormones actives et d'autres médiateurs chimiques, dits hormone-like, dans des extraits de glandes salivaires, principalement sous mandibulaires : le NGF, l'EGF, l'insuline, la kallibréine et la résine ont été plus précisément isolés au niveau des cellules canalaire des canaux striés.

L'origine des hormones salivaires reste discutée. On admet en général qu'elles proviennent de la circulation sanguine. Cependant, une synthèse locale au sein des glandes salivaires est probable pour les stéroïdes et pourrait concerner d'autres types d'hormones et de substances telles que l'insuline et la parotine, cette dernière ayant été isolée initialement au niveau des glandes parotides.

### **3-HYPOSIALIE, ASIALIE, XEROSTOMIE :**

#### **A- Définitions : (33)**

*Hyposialie* : un déficit salivaire partiel

*Asialie* : un déficit salivaire total, absence de la salive.

*Xérostomie* : Le mot « xérostomie » vient du grec xêros (sec) et stoma (bouche); il s'agit donc de la sécheresse de la cavité buccale liée à la diminution de la sécrétion salivaire. La xérostomie décrit à la fois la sensation subjective de la sécheresse buccale et la réduction objective de la fonction salivaire. (34)

#### **B-Diagnostic :**

L'évaluation de la xérostomie est basée sur l'examen clinique, et sur la mesure du flux salivaire.

L'examen clinique révèle l'état plus ou moins sec de la muqueuse buccale et permet de détecter les séquelles d'une xérostomie chronique. (35)

##### **a- Diagnostic clinique : (36)**

L'étude des signes cliniques et l'examen exo et endo- buccal sont primordiaux pour établir un diagnostic.

##### **a-1-Signes fonctionnels :**

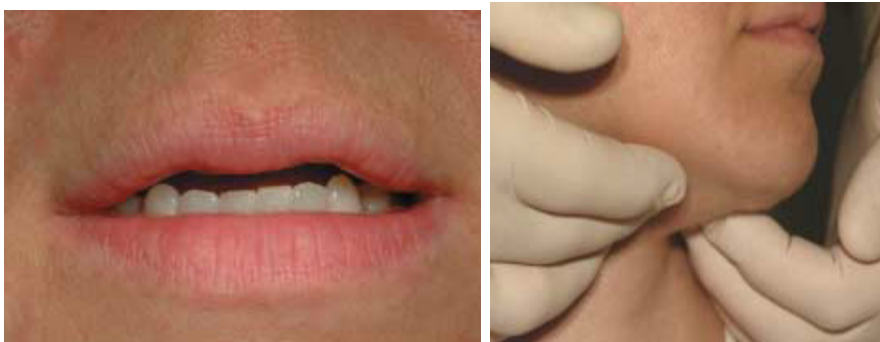
Le terme de «xérostomie» signifie bouche sèche. Il s'agit aussi bien d'un symptôme subjectif que d'un signe clinique que l'on peut objectiver (35).

Le premier signe évocateur de déficit salivaire est *la sensation de bouche sèche*, le patient à besoin de s'humidifier la bouche en permanence avec des bonbons à sucer, des noyaux de fruits, de l'eau....

*La sensation douloureuse et les difficultés à parler, à mastiquer ou à déglutir* L'hyposialie et l'asialie entraînent une sécheresse buccale plus importante.(37)

### **a-2-Examen de la cavité buccale :**

L'examen extra buccal comporte l'observation visuelle des lèvres et la palpation glandes salivaires. (38)



La xérostomie peut être révélée par des lèvres sèches et parfois comportent une perlèche ou fissure verticale et par l'hypertrophie des glandes salivaires qui apparaissent sclérosées et dures à la palpation.



**Figure 6 :** Palpation bidigitale du plancher buccal (38)

L'examen *intra buccal* nécessite un miroir, une gaze et une source de lumière adéquate. Il porte sur l'ensemble de la cavité buccale. Les muqueuses buccales sont rouges, sèches, vernissées, la langue est rouge, recouverte par des papilles blanchâtres allongées par la kératose. La salive rare, collante, mousseuse, blanche à grisâtre. (38)



Les conséquences buccales de la sécheresse sont redoutables : gingivite ulcéreuse, brûlure, caries dentaires, candidoses récidivantes, parodontopathies,



L'examen buccal se termine par l'observation du palais dur et du palais mou. L'élévation du palais mou se fait en demandant au patient de prononcer « A ».

On observe un voile kératosique qui recouvre le palais.

## **b-Tests de diagnostic :**

Plusieurs tests de diagnostic peuvent évaluer la xérostomie, certains sont qualitatifs et d'autres sont quantitatifs.

### **b-1-Technique pondérale : (39) (40)**

Pour Laudenbach, la technique pondérale est la plus efficace. Cette méthode se base sur l'utilisation d'une petite compresse de 0.85g en format 16X16 cm (quand elle est dépliée).

Laudenbach a utilisé cette compresse comme moyen de prélèvement de la salive par sa mise en place dans le plancher buccal antérieur d'un patient. Cette technique se fait lors de digestion et de la faim, et au cours de l'épreuve, le sujet doit incliner légèrement la tête en avant et éviter toute déglutition.

Pour la sécrétion dite « au repos » : la compresse est laissée 5 min. puis elle est retirée et pesée .Celle-ci était pesée avant le test.

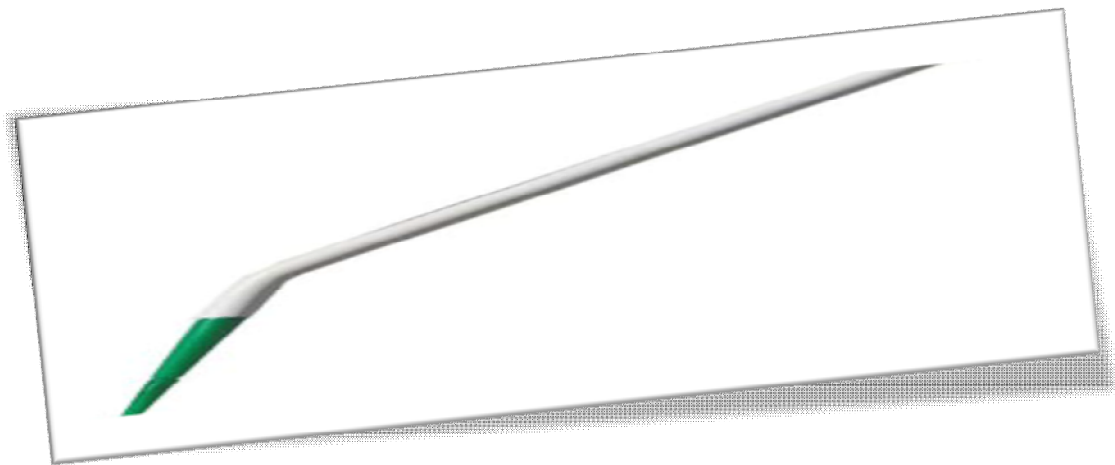
Concernant la sécrétion stimulée, la mastication d'une deuxième compresse est le facteur de stimulation le plus simple et le plus physiologique. La mastication se fait pendant une minute et sans déglutition .on pèse et puis on note l'élévation de la sécrétion salivaire. Ce test est le plus fiable pour quantifier la sécrétion salivaire.

La technique pondérale est quantitative, simple, et moins coûteuse mais certains patients souffre de la nausée lors de cette épreuve.

### **b-2 -La technique d'aspiration :**

Le recueil salivaire par aspiration fait appel à une petite canule aspirative maintenue par le patient dans le vestibule inférieur. La salive est recueillie dans un tube gradué qui permet une lecture directe du volume. L'épreuve a été pratiquée, là encore, pendant 5 minutes au repos et pendant une minute stimulation par mastication.

Cette technique quantitative donne des mesures moins précises ainsi que la non disponibilité du matériel sur le marché.



Canule aspirative

### **b-3- technique au sucre : (41)**

Le test au sucre consiste à chronométrer la durée nécessaire pour la fonte complète d'un morceau de sucre de 5,2 g, d'un sujet assis qui ne déglutit pas et dont la tête est penchée en avant. Le sucre se mouille alors totalement et commence à se dissoudre en 3 minutes. Lorsque le temps atteint ou dépasse 4 minutes, on peut parler de déficit salivaire.

Ce test ne nécessite aucun matériel et il est réalisable partout, mais cette technique est semi quantitative, elle ne mesure pas le flux salivaire de repos. C'est le test le plus simple et le plus utilisé pour confirmer une hyposialie.

#### **b-4 - La mesure du pH intra buccal : (41)**

L'abaissement du pH salivaire est mesuré grâce à une bande de papier pH-mètre de 2 à 3 cm de longueur.

Le papier sera laissé quelques secondes pour être totalement mouillé par la salive.

La lecture du pH s'effectue par comparaison du virage du papier avec l'échelle colorimétrique graduée.

L'abaissement de pH à une valeur inférieure à 5.5 est un signe évocateur d'une hyposialie. Cette mesure devra être faite à distance de tout événement susceptible de modifier le milieu buccal : le sommeil, brossage des dents, la prise d'aliments, de médicaments ou de bains de bouche.



*Bandelettes pH*

## **c- Les moyens d'imagerie :**

### **c -1-Sialographie :**

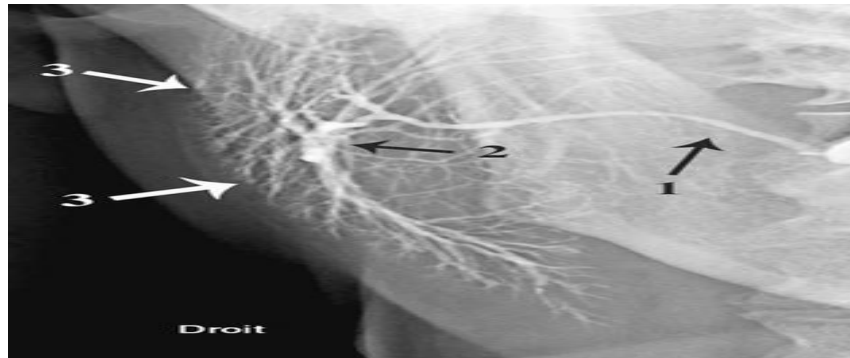
La sialographie est un examen radiologique des glandes salivaires réalisé par un médecin radiologue. Elle consiste à injecter doucement un volume de 0.5 à 1 cc d'un produit de contraste dans la glande, pour la rendre radio-opaque aux rayons X. cette injection se fait en rétro par l'ostium, à l'aide d'un petit cathéter non traumatisant. Elle permet d'apprécier la valeur fonctionnelle de la glande en donnant des renseignements sur l'aspect anatomique du parenchyme et des canaux salivaires. Les *clichés tardifs à l'évacuation* permettent la mise en évidence de *troubles fonctionnels*.

Les produits de contraste huileux à base d'iode tel que le Lipiodol® sont les plus utilisés car il donne des images bien contrastées. Aussi les produits liposolubles donnent des bonnes images mais ils ne peuvent pas être utilisés en cas de lésion canalaire car ils donnent un huilome. Les produits hydrosolubles sans iode peuvent être utilisés, ils donnent des images plus contrasté que le lipiodol mais ils sont éliminé rapidement et donc ne permettent pas une bonne évaluation de la fonction des glandes.

Dans le cas d'une hyposialie, la scialographie montre souvent *des canaux dilatés, une diminution de volume glandulaire (atrophie déjà avancée), parfois de multiples petits abcès « en plombs de chasse »* (42). Toutefois cette technique est invasive et parfois douloureuse.

Sur un sialogramme parotidien, en vue de profil, le canal de Sténon se projette au niveau des molaires supérieures, son segment initial est court. La coudure en baïonnette n'est pas toujours visible. Son calibre est de l'ordre de 2 millimètres

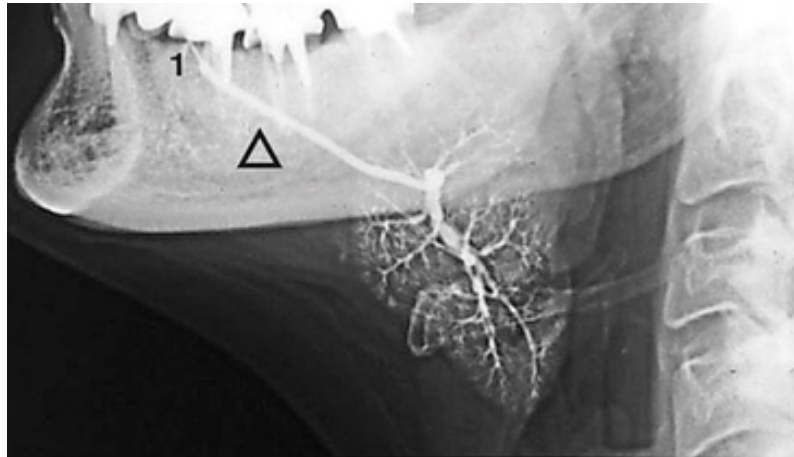
et ses bords sont nets. Plusieurs canaux efférents se ramifient en canaux de plus en plus fins. Tous ces canaux se réunissent à angle aigu. Le parenchyme correctement imprégné est un nuage homogène, peu dense, ne masque pas le contour osseux sous-jacents et n'est souligné par aucune limite. (43)



*Figure 7 : Sialogramme normal de la glande parotide droite (44)*

1-Canal excréteur de Sténon, 2. Bassinet de la glande, 3. Parenchyme glandulaire.

Sur le sialogramme sous mandibulaire, le canal de wharton est plus gros que le canal de Sténon, il est de 3 millimètres environ. Ce canal reçoit parfois le canal de rivinus de la glande sublinguale. Le parenchyme de profil est grossièrement ovalaire, aux angles arrondis, allongé verticalement de 4 cm de hauteur environ. Le nuage est un peu plus dense et moins homogène que celui de la parotide. ( 43)



**Figure 8** : Sialogramme normal de la glande sous mandibulaire gauche (44) .

On note l'axe oblique vers le bas de la glande, le trajet ascendant du canal de wharton dans le plancher de la bouche jusqu'au frein de la langue (1)

### **c-2 -Echographie salivaire : (45)**

L'échographie est un examen facile à réaliser, non douloureux, reproductible, qui permet le diagnostic de calculs supérieurs à 2 millimètres de diamètre. *L'image échographique n'a pas de spécificité, elle permet au moins d'éliminer les processus tumoraux.* C'est l'examen de première intention en pathologie salivaire, elle permet de différencier une tuméfaction liquidienne ou solide.

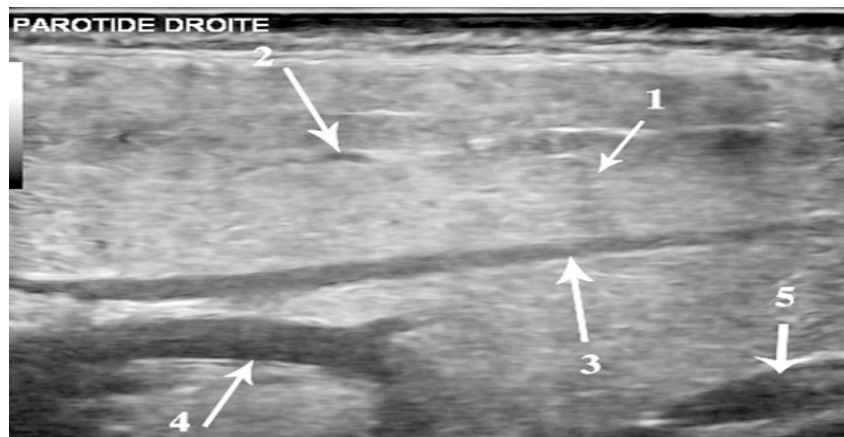
Les meilleurs résultats sont obtenus avec des sondes à barrettes de fréquence entre 7 et 10 MHz.

L'exploration dépend de la glande à analyser : Au niveau de la glande parotide, les coupes sont effectuées transversalement et sagittalement sur le corps de la glande et dans la région rétro- auriculaire pour dégager le lobe profond. Au niveau de la glande sous-mandibulaire, les coupes sont longitudinales dans le grand axe de la glande, dégageant le cou au maximum

pour être le plus perpendiculaire au parenchyme. La position demi-assise permet une visualisation des glandes sous-mandibulaires. Le coté opposé est étudié par comparaison. Les aires ganglionnaires cervicales sont toujours examinées.

Au niveau de la glande sub-linguale, le plancher de la bouche et les ganglions sous-mentaux sont examinés en coupes coronales et sagittales, afin de dégager les éléments anatomiques.

La glande parotide possède une forme allongée sur le ramus mandibulaire, grossièrement quadrilatère. Un fin liseré hyperéchogène est parfois visible en périphérie de la glande. Les canaux salivaires intraparenchymateux et le nerf facial sont peu visibles. Le trajet massétéрин du canal parotidien n'est identifiable que lorsqu'il existe une pathologie obstructive. Elle est uniforme sans division en lobes. Le prolongement profond n'est que difficilement accessible à cause du ramus mandibulaire. L'artère carotide externe et la veine jugulaire externe, incluses dans le parenchyme glandulaire peuvent être visibles en arrière du ramus. (46)



**Figure 9** : Echographie normale de la glande en coupe longitudinale (44)

1. Parenchyme glandulaire, 2. Canaux salivaires, 3. Veine communicante intra parotidienne, 4 et 5. Artère carotide externe.

Les glandes sous-mandibulaires ont une forme triangulaire à sommet antérieur et base postérieure. La glande sous-mandibulaire est de contour moins net, parfois difficile à bien individualiser par rapport aux muscles voisins.

Les canaux salivaires intraparenchymateux ne sont pas visualisés, contrairement au conduit sous-mandibulaire, le canal de Wharton qui est nettement visible, hypoéchogène sur toute sa longueur. Le canal sous-mandibulaire est visible à la face interne de la glande, son diamètre est de l'ordre de 1 millimètre. Il chemine le long du ventre antérieur du digastrique pour s'aboucher dans le plancher de la bouche au niveau du frein de la langue. La glande ne présente aucune inclusion lymphatique, les ganglions sous-mandibulaires sont situés en périphérie de la glande. La vascularisation de la glande et le nerf lingual ne sont pas visibles. Seul le paquet vasculaire facial est visible en arrière, puis en dehors de la glande. (47).

La glande sub-linguale se présente de chaque côté de la ligne médiane sous la forme d'un petit nodule enchâssé entre le ventre antérieur du digastrique et le muscle génioglosse. Elle est reconnaissable à sa texture échogène, homogène mais est souvent difficile à repérer. Les repères de la glande sub-linguale sont le paquet vasculaire lingual et le ventre antérieur du digastrique fait de fibres musculaires allongées, reconnaissables à leur texture hyperéchogène .

Les canaux sont visibles sous forme de lignes hyperéchogènes. Ils donnent des structures linéaires, hypoéchogènes s'ils sont remplis de liquide et des lignes hyperéchogènes, mobiles, s'ils sont remplis d'air. (47)

Chez les patients atteints de SGS, les auteurs s'accordent sur les caractéristiques échographiques des glandes salivaires. Dans la phase aigüe de la maladie, ils relèvent une augmentation de la taille des glandes ainsi qu'une transformation hypoéchogène. Les glandes sont souvent très inhomogènes, avec des ganglions lymphatiques hypertrophiés et une hyperplasie myoépithéliale. De multiples kystes peuvent être retrouvés. Dans les cas de SGS anciens, les glandes sont généralement petites et présentent une structure inhomogène avec plusieurs zones hypoéchogènes (ou non échogène) ovalaires. (48)

### **c-3- Imagerie par résonance magnétique « IRM » : (49) (50)**

Elle constitue l'examen des glandes salivaires le plus performant dans le bilan des processus expansifs dont elles sont le siège. L'utilisation alternative des 3 antennes permet à la fois une analyse fine du parenchyme glandulaire et un bilan d'extension éventuel locorégional de bonne qualité. L'exploration de la glande parotide nécessite des coupes axiales partant de l'articulation temporo-mandibulaire allant jusqu'au bord inférieur de l'os hyoïde. La pile de coupes étudiant la glande sous mandibulaire doit explorer au moins la moitié supérieure du cou et le massif facial, celle des glandes sublinguales est centrée sur la mandibule. En cas de processus expansif d'allure maligne ou infectieuse, il est conseillé de compléter l'exploration de la glande par une étude des aires ganglionnaires du massif facial et cervical.

L'IRM est contre-indiquée chez les porteurs de pacemaker (néanmoins, les nouveaux dispositifs de pacemaker mis en place sont désormais compatible avec la réalisation d'une IRM), d'anciennes prothèses métalliques et d'éclats métalliques intra oculaires.

Les contre-indications relatives sont l'impossibilité de maintenir une immobilité de 5 à 10 minutes et la claustrophobie. Ses inconvénients sont sa disponibilité limitée, son coût élevé et le temps nécessaire pour le faire

Ses indications sont larges. Avec un excellent contraste des tissus mous et une très bonne résolution spatiale, l'IRM est une technique supérieure au scanner pour évaluer l'interface muscles-tumeur, tout en présentant l'avantage de ne pas utiliser de radiations ionisantes.

Entre Mai 2012 et Juillet 2013, une étude prospective Suédoise a exploré l'utilité IRM-DW dans l'évaluation de la fonction salivaire après la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. (50)

Vingt patients avec le cancer de la tête et du cou traités par la chimio-radiothérapie à base de platine ont bénéficié d'une IRM-DW et scintigraphie salivaire avant la radiothérapie et 6 mois après la fin de la radiothérapie.

Les modifications ADC avant et après le traitement ont été comparées à la fraction d'éjection (EF) mesurée à la scintigraphie et la dose de radiation reçue par les glandes salivaires.

La dose moyenne de radiothérapie aux glandes parotides droite et gauche étaient 30.2 Gy (19.5-47.7Gy) et 37.4Gy (21.7 - 55.9) respectivement.

Les doses correspondantes aux glandes sous mandibulaires droite et gauche étaient 46.3 Gy (27-68.1 Gy) et 59.6 Gy (36.7-70.4 Gy) respectivement.

Le coefficient de diffusion apparent (ADC de base) était plus élevé dans les glandes sous-mandibulaires ( $1,35 \pm 0,09$ ) que dans les glandes parotides ( $1,15 \pm 0,12$ ). Les valeurs post-radiothérapie correspondantes pour les glandes sous-mandibulaires et parotidiennes dans un état non stimulé étaient de  $1,73 \pm 0,22$  et  $1,48 \pm 0,16$  respectivement. Cette augmentation des valeurs ADC après la radiothérapie était statistiquement significatif ( $p < 0,001$ ) pour les deux glandes parotides et sous-mandibulaires.

Après la stimulation salivaire avec l'acide ascorbique, une augmentation initiale et une diminution subséquente de l'ADC a été observée à la fois parotidienne et sous-mandibulaire. Ce modèle de réponse à la stimulation salivaire était présent à la fois avant et après la radiothérapie(RT).La valeur de l'ADC maximale après la stimulation (ADC max) était significativement plus élevée dans les glandes irradiées (post-RT) par rapport aux non irradiés (pré-RT) ( $p < 0.001$ ), ainsi les valeurs de l'ADC maximale basale étaient significativement plus élevées dans le post-RT par rapport à la pré-RT ( $p < 0,01$ ).

Il y a également une corrélation linéaire entre la dose de RT absorbé par les glandes salivaires et les changements pré- et post-RT de l'ADC (ADC post et pré). Cette relation dose-réponse était vu dans les deux glandes parotides et sous-mandibulaires avant la stimulation ( $p < 0,001$ ) ainsi que dans le premier enregistrement d'ADC après la stimulation salivaire.

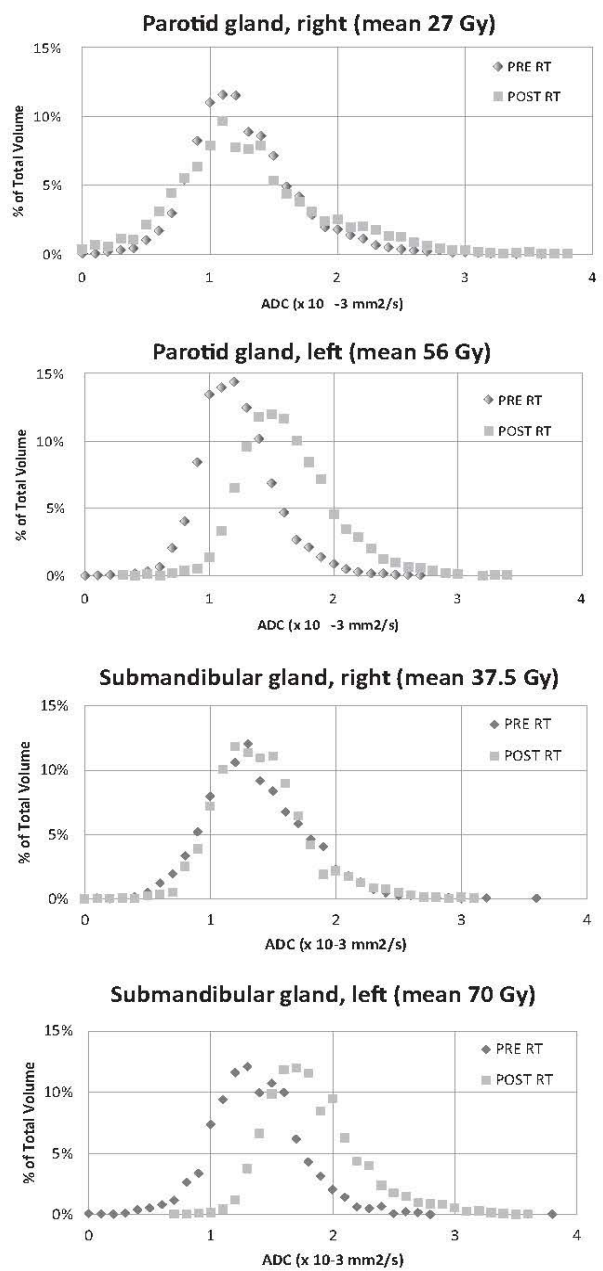
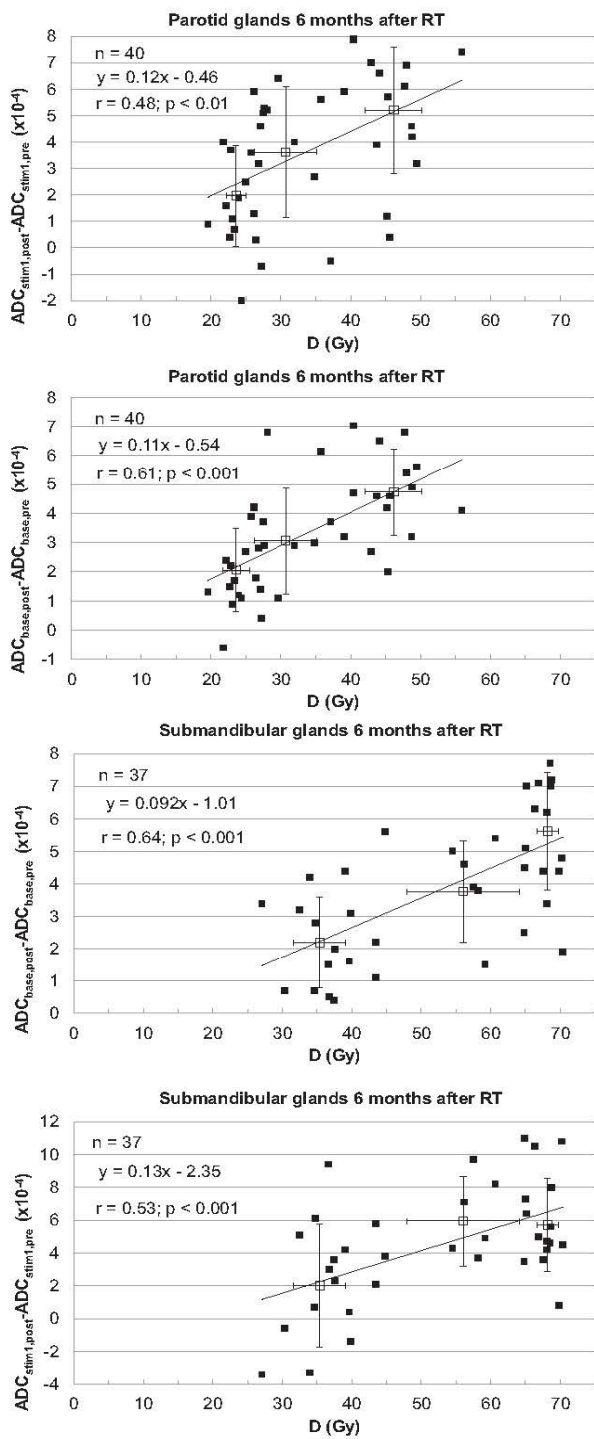
*Donc l'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion semble un outil prometteur pour la détection des changements physiologiques et fonctionnels des glandes salivaires majeures après la radiothérapie*

summary of the measurement characteristics.

Mean $\pm$ 1SD	PG, right	PG, left	PG, both	SMG, right	SMG, left	SMG, both
D <sub>mean</sub> , Gy	30.2 $\pm$ 8.8	37.4 $\pm$ 10.6	33.8 $\pm$ 10.3	46.3 $\pm$ 14.2	59.6 $\pm$ 12.3	52.7 $\pm$ 14.7
EF <sub>pre</sub> , %	44.4 $\pm$ 17.1	43.5 $\pm$ 16.0	44.0 $\pm$ 16.3	35.4 $\pm$ 13.9	29.8 $\pm$ 16.6	32.7 $\pm$ 15.3
EF <sub>post</sub> , %	29.1 $\pm$ 18.6	26.9 $\pm$ 20.3	28.0 $\pm$ 19.3	16.1 $\pm$ 14.2	4.9 $\pm$ 7.9	10.7 $\pm$ 12.8
rEF, %	64.0 $\pm$ 37.1	56.9 $\pm$ 46.0	60.5 $\pm$ 41.2	52.3 $\pm$ 43.6	22.6 $\pm$ 31.5	37.9 $\pm$ 40.5
ADC <sub>base, pre</sub> ( $\times 10^{-3}$ )	1.15 $\pm$ 0.11	1.14 $\pm$ 0.13	1.15 $\pm$ 0.12	1.34 $\pm$ 0.09	1.37 $\pm$ 0.10	1.35 $\pm$ 0.09
ADC <sub>stim1, pre</sub> ( $\times 10^{-3}$ )	1.38 $\pm$ 0.16	1.38 $\pm$ 0.23	1.38 $\pm$ 0.20	1.70 $\pm$ 0.22	1.68 $\pm$ 0.27	1.69 $\pm$ 0.24
ADC <sub>max, pre</sub> ( $\times 10^{-3}$ )	1.43 $\pm$ 0.14	1.42 $\pm$ 0.21	1.42 $\pm$ 0.18	1.79 $\pm$ 0.18	1.80 $\pm$ 0.25	1.79 $\pm$ 0.21
T <sub>max, pre</sub> , S	158 $\pm$ 82	144 $\pm$ 79	151 $\pm$ 80	156 $\pm$ 73	155 $\pm$ 92	156 $\pm$ 81
ADC <sub>base, post</sub> ( $\times 10^{-3}$ )	1.44 $\pm$ 0.17	1.52 $\pm$ 0.15	1.48 $\pm$ 0.16	1.66 $\pm$ 0.21	1.81 $\pm$ 0.20	1.73 $\pm$ 0.22
ADC <sub>stim1, post</sub> ( $\times 10^{-3}$ )	1.69 $\pm$ 0.23	1.81 $\pm$ 0.25	1.75 $\pm$ 0.24	2.00 $\pm$ 0.30	2.28 $\pm$ 0.34	2.14 $\pm$ 0.35
ADC <sub>max, post</sub> ( $\times 10^{-3}$ )	1.76 $\pm$ 0.20	1.87 $\pm$ 0.28	1.82 $\pm$ 0.25	2.21 $\pm$ 0.22	2.49 $\pm$ 0.42	2.35 $\pm$ 0.36
T <sub>max, post</sub> , S	198 $\pm$ 126	185 $\pm$ 126	191 $\pm$ 124	223 $\pm$ 142	235 $\pm$ 139	229 $\pm$ 138

PG = parotid gland, SMG = submandibular gland, D<sub>mean</sub> = mean absorbed dose, EF<sub>pre</sub> = ejection fraction before RT, EF<sub>post</sub> = ejection fraction 6 months after RT, rEF = EF<sub>post</sub>/EF<sub>pre</sub>, ADC<sub>base, pre</sub>/ADC<sub>base, post</sub> = baseline ADC before/after RT, ADC<sub>stim1, pre</sub>/ADC<sub>stim1, post</sub> = ADC in the first measurement point after gustatory stimulation before/after RT, ADC<sub>max, pre</sub>/ADC<sub>max, post</sub> = maximum ADC value after gustatory stimulation before/after RT, T<sub>max, pre</sub>/T<sub>max, post</sub> = Time to ADC<sub>max</sub> before/after RT.

**Tableau 3** : récapitulatif des résultats obtenus



**Figure 10** : Le changement des valeurs ADC (ADC post-pré RT) dans les états pré- et post-stimulés

#### **c-4 -Scintigraphie salivaire au technétium 99 :**

La scintigraphie est une technique d'imagerie médicale qui permet d'étudier la fonctionnalité des glandes salivaires. Elle repose sur l'injection intraveineuse d'un traceur radioactif. La dose utilisée est extrêmement faible et n'a pas d'effet grave sur le patient. Une fois diffusé dans les organes à examiner, l'isotope émet des rayonnements gamma radioactifs qui seront détectés par un récepteur externe : la gamma camera. Le radio-isotope le mieux adapté pour l'exploration des glandes salivaires reste le Technétium 99. Il s'agit d'une étude fonctionnelle et non anatomique permettant de repérer des anomalies telles qu'une hypofixation glandulaire ou la rétention du traceur au sein d'éléments fonctionnels non sécrétant.

La technique est réalisée en médecine nucléaire. Le Tc99 est injecté dans l'organisme par voie veineuse. En quelques secondes, le produit passe du compartiment vasculaire vers l'espace extracellulaire pour aller se concentrer sélectivement au niveau de la thyroïde, de la muqueuse gastrique, de la muqueuse nasale et des glandes salivaires.

Arrivé aux glandes salivaires, il sera par la suite excrété dans la cavité buccale avec les constituants normaux de la salive.

Quelques gouttes de citron ou de la vitamine C sont administrées vers la 15ème minute. En majorant l'excrétion glandulaire, ce complément permet d'étudier l'évacuation salivaire qui doit être complète.

Les indications de la scintigraphie : Analyser le fonctionnement des glandes salivaires et confirmer le diagnostic des sialoses ainsi que le diagnostic de cystadénolymphome (seule tumeur qui fixe le Tc99).

La scintigraphie ne permet pas actuellement de différencier de façon fiable les tumeurs bénignes des tumeurs malignes des glandes salivaires, ce qui limite son utilité clinique.

Long et coûteux, ce n'est pas un examen de routine pour l'exploration des glandes salivaires.

Contre-indications : la femme enceinte ou allaitant et le très jeune enfant.

Mikko et al ont évalué le rôle de la scintigraphie des glandes salivaires dans la prédiction du débit salivaire après RCMI des cancers de la tête et du cou (52) .

Vingt patients porteurs du cancer de la tête et du cou ont été traités par RCMI avec l'intention d'épargner la fonction des glandes salivaires.

La quantité totale de la salive sécrétée a été mesurée avant la radiothérapie, à 6 mois et à 12 mois après la radiothérapie, et la fonction des glandes salivaires majeures a été monitorée par l'utilisation de la scintigraphie au Tc 99.

Deux modèles ont été utilisés pour prédire le débit salivaire post thérapeutique.

- Un modèle moyen basé sur la quantité moyenne de la salive produite par chacune des glandes salivaires, mesurée chez les sujets sains.
- Un modèle individuel basé sur la salive produite par chaque glande mesurée par scintigraphie avant le traitement.

Ces modèles étaient comparés au modèle NTCP (Probabilité de complication de tissus normaux) de Lyman.

Résultats : La D50 de la fonction salivaire (dose donnant 50% de complication) de la glande parotide et sous mandibulaire à 6 mois et 12 mois après la radiothérapie était approximativement 39 Gy. Selon le modèle individuel, la scintigraphie permettait une bonne prédiction des débits salivaires mesurés.

Le coefficient de corrélation entre le débit salivaire mesurée et le débit prédit étaient de 0.77 ( $p < 0.0001$ ) à 6 mois et 0.55 ( $p = 0.034$ ) à 12 mois après fin de radiothérapie.

Les changements relatifs du débit salivaire après ou avant la stimulation montrait une dépendance similaire aux doses cumulatives de l'irradiation.

Conclusion : L'évaluation de la fonction salivaire par scintigraphie avant la radiothérapie est utile dans la prédiction du débit salivaire résiduel après la radiothérapie.

Model	Six months after radiotherapy (n = 20)		Twelve months after radiotherapy (n = 15)	
	Unstimulated flow <i>r</i>	Stimulated flow <i>r</i>	Unstimulated flow <i>r</i>	Stimulated flow <i>r</i>
Average flow model (Eqs. (3) and (4))	0.24 ( $p = 0.30$ )	0.46 ( $p = 0.042$ )	0.33 ( $p = 0.23$ )	0.21 ( $p = 0.44$ )
Individual flow model (Eq. (6))	0.68 ( $p = 0.001$ )	0.77 ( $p < 0.0001$ )	0.51 ( $p = 0.049$ )	0.55 ( $p = 0.034$ )
Average absorbed dose in all major salivary glands	-0.26 ( $p = 0.26$ )	-0.50 ( $p = 0.026$ )	-0.28 ( $p = 0.30$ )	-0.14 ( $p = 0.61$ )
Average absorbed dose in parotid glands	-0.16 ( $p = 0.49$ )	-0.39 ( $p = 0.087$ )	-0.28 ( $p = 0.30$ )	-0.12 ( $p = 0.67$ )
Lyman NTCP in all major salivary glands $TD_{50} = 39$ Gy, $m = 0.45$	-0.29 ( $p = 0.22$ )	-0.50 ( $p = 0.029$ )	-0.25 ( $p = 0.37$ )	-0.13 ( $p = 0.64$ )
Lyman NTCP in all major salivary glands $TD_{50} = 28.4$ Gy, $m = 0.18$	-0.16 ( $p = 0.50$ )	-0.38 ( $p = 0.099$ )	-0.28 ( $p = 0.30$ )	-0.053 ( $p = 0.85$ )
Lyman NTCP in parotid glands $TD_{50} = 39$ Gy, $m = 0.45$	-0.16 ( $p = 0.49$ )	-0.37 ( $p = 0.10$ )	-0.25 ( $p = 0.37$ )	-0.12 ( $p = 0.68$ )
Lyman NTCP in parotid glands $TD_{50} = 28.4$ Gy, $m = 0.18$	-0.13 ( $p = 0.59$ )	-0.28 ( $p = 0.24$ )	-0.28 ( $p = 0.32$ )	-0.12 ( $p = 0.68$ )

**Tableau 4** : Coefficient de corrélation entre les débits salivaires mesurés et prédits non stimulés et stimulés après radiothérapie

### C-La classification : (53)

L'évaluation de la xérostomie est basée sur l'examen clinique, sur des questionnaires standardisés et sur la mesure du flux salivaire.

Il existe trois degrés de sévérité :

<b>Tableau 1. Critères d'évaluation de la xérostomie</b>	
<b>Degré de sévérité</b>	<b>Critères</b>
0	Aucun symptôme
1	Symptomatique (salive épaisse ou sécheresse) sans altération significative de la nutrition ; flux salivaire non stimulé de $> 0,2$ ml/min
2	Symptomatique et diminution significative de la nutrition p. o. (prise excessive d'eau, utilisation de lubrifiants, régime lisse, prise d'aliments riches en eau) ; flux salivaire non stimulé entre 0,1 et 0,2 ml/min
3	Symptômes empêchant une alimentation orale suffisante ; hydratation i.v., sonde nasogastrique, indication à la gastrostomie ; flux salivaire non stimulé de $< 0,1$ ml/min

**Tableau 5 :** Critères d'évaluation de la xérostomie

## **4-LES CONSEQUENCES DE LA XEROSTOMIE :**

### **A-Sur la cavité buccale :**

#### **a-Modification de la flore bactérienne et des protéines salivaires :**

##### **a-1 -La flore bactérienne :**

Les différents microorganismes présents dans la cavité buccale peuvent être rangés en trois groupes selon leur spécialité : (54)

- Streptococci mutans et Lactobacillus seraient 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 seraient associés aux atteintes des muqueuses.

Pour étudier les conséquences de la sécheresse buccale sur la flore bactériennes Almstahl et al, comparent des patients ayant une hyposialie due à une radiothérapie (RT), des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjogren (SGS), des patients avec une hyposialie d'origine inconnue ou due à des médicaments à un groupe témoin. (55)

Les auteurs analysent la présence des espèces microbiennes en relation avec les troubles observés dans la cavité buccale. Voici leurs conclusions :

- Le pouvoir tampon et les pH sont inférieurs dans les trois cas d'hyposialie par rapport au groupe témoin :

Le groupe	Radiothérapie	Syndrome de Sjögren primaire (SGS)	Médicament ou origine inconnu	Contrôle
pH	5.1-7.9	5.1-7.8	5.1-7.8	7.2-8.1

**Tableau 6 :** La variation de pH entre les différents groupes d'études (45)

- Il y a une différence de fréquence des micro-organismes, entre les trois groupes d'hyposalivations et le groupe témoin :

	Groupe et nombre des patients			
	Témoin (26)	Radiothérapie (10)	Hyposialie idiopathique (19)	Gourgerot Sjogren (20)
Strept mutans	81	70	100	100
Lactob	35	100	79	85
Fusobact nucleatum	81	60	74	80
Candida albicans	19	70	53	60
Strep aureus	27	30	21	20
Bac entérique	4	20	5	10
Prevo intermedia et nigrescents	50	30	80	75

**Tableau 7 :** Les pourcentages des micro-organismes chez trois groupes d'hyposalivation et un groupe témoin (55)

Les plus hauts niveaux de *C. albicans* ont été détectés dans les trois groupes d'hyposalivation, avec un maximum chez le groupe de radiothérapie (70%). Tous les groupes d'hypo salivation ont affiché un nombre plus élevé (85% SGS, 100% RT) de *Lactobacilles spp*, que le groupe témoin.

Il y a une différence significative du nombre de Bactéries entérique entre le groupe témoin et les groupes d'hyposalivation avec un maximum chez le groupe de radiothérapie (20%).

La fréquence de *Prevotella intermedia* et *Prevotella nigrescens* est augmentée chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjogren 75% et chez le groupe d'hyposialie inconnu (80%).

Les caries cliniquement visibles chez le groupe de RT, SGS et les groupes inconnu de manière significative. La présence de plaque sur les surfaces dentaires et au niveau de la gencive marginale, aussi bien dans le groupe contrôle que dans les cas d'hyposalivation. La plaque supra gingivale était généralement mince et visible après coloration dans le RT, SGS, inconnu et groupes témoins.

La présence de poches parodontales, d'une profondeur supérieure à 4mm, avec des fréquences tout a fait semblables chez les groupes d'hyposalivation.

#### **a-2- Les protéines salivaires : (55)**

En 2001, Almstahl et al ont comparé la concentration en lactoferrine, en amylase et en mucine dans la salive des patients souffrants d'une hyposialie d'origine connue (la radiothérapie), des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjogren, et des patients ayant d'une hyposialie d'origine inconnue ou due à des médicaments.

Les auteurs concluent qu'il ya une grande différence de concentration en protéine totale entre les différents groupes. , elle est deux fois plus élevée dans le groupe de radiothérapie que dans le groupe de Gougerot Sjogren, ainsi la concentration en lactoferrine est vingt-quatre fois plus élevée pour le groupe radiothérapie par rapport au groupe contrôle.

La concentration en albumine est cinq fois plus élevée chez les groupes de radiothérapie et gougerot-Sjogren que le groupe contrôle et le groupe d'origine inconnue, cette augmentation est peut être due a la disparition de la muqueuse fragilisée.

Le pH salivaire est corrélé négativement avec les concentrations en lactoferrine.

La concentration en lactoferrine est corrélée positivement avec le nombre de lactobacilles et de Candida albicans. Ceci est du a l'action antimicrobienne de la lactoferrine .Le changement du taux de lactoferrine est responsable du changement des compositions de la flore bactériennes déjà traité dans le paragraphe précédent.

Une corrélation négative entre l'activité de l'amylase et le nombre de Lactobacilles ainsi qu'entre la concentration en lactoferrine et le nombre de Fusobacterium nucleatum.

Chez les patients ayant subi une radiothérapie et dans le cas de Gougerot Sjogren, La concentration de la mucine est réduite dans la sécrétion salivaire stimulée et presque nulle au repos. La mucine joue un rôle dans la lubrification et dans la protection de la muqueuse leur diminution expose au risque d'agressions.

## **b- Les caries dentaires et les érosions :**

### **b-1- Les caries dentaires :**

La carie dentaire est une affection de la dent, qui subit une altération de l'émail puis de la dentine, et entraîne la formation des cavités au sein de la dent et sa destruction progressive. Une carie se développe lorsque les bactéries présentes sur la plaque dentaire transforment les résidus alimentaires en substances acides qui attaquent l'émail des dents. La concentration des germes cariogènes augmente en cas de diminution du pouvoir tampon, l'abaissement des immunoglobulines A et la manque d'hygiène expose les dents à une déminéralisation locale avec des lésions carieuses. (56).

Les caries débutent par des points blancs marquant la déminéralisation ; la dentine se ramollie. Les lésions vont progresser vers le jaune marron. Les Lactobacilles donnent des lésions plus sombres. (57)

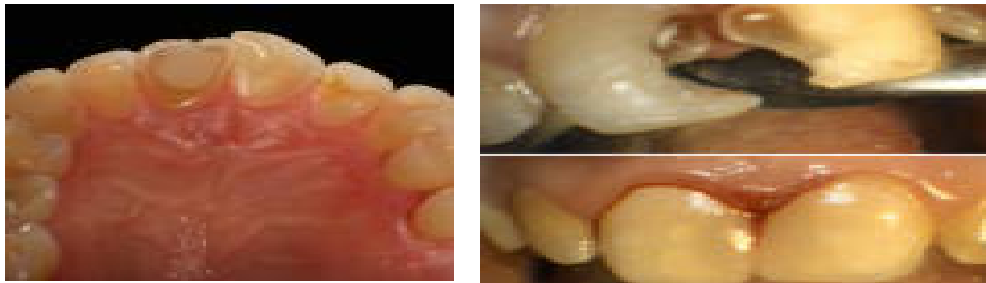


**Figure 11** : Carie post radique

### **b-2- L'érosion :**

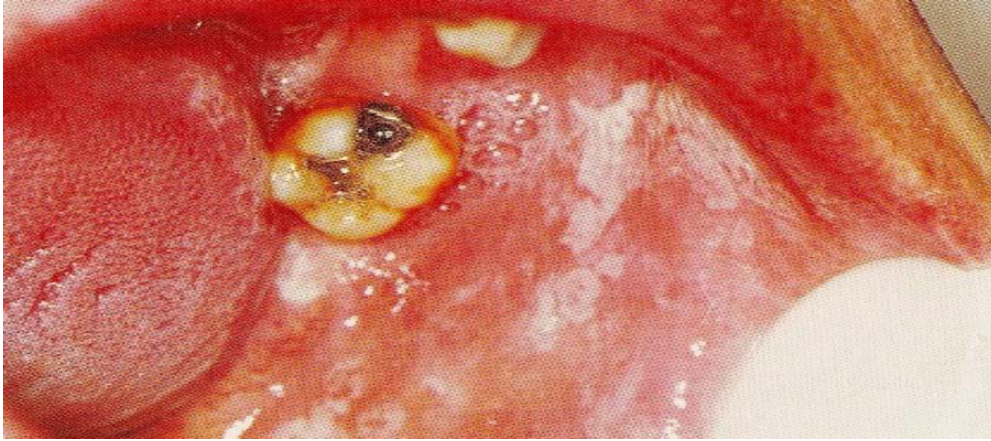
C'est un phénomène souvent retrouvé dans le tableau clinique de l'hyposialie. La dent perd son éclat et devient terne. Lorsqu'il est aminci, l'émail laisse apparaître la dentine, et la dent prend une couleur jaunâtre. Et des petites fissures apparaissent. La dernière phase de l'érosion dentaire correspond à une modification de la forme de la dent. (58)

La quantité de bicarbonate produite est insuffisante pour assurer un pouvoir tampon, et le pH acide entraîne un ramollissement de l'émail.



### **c - Les candidoses : (59) (60)**

*Le muguet* : *Candida Albicans* représente la cause majeure de ces mycoses. Dans le tableau clinique on trouve la sensation de goût métallique et des brûlures. Des macules apparaissent dans la muqueuse et confluent pour réaliser une stomatite érythémateuse diffuse. Puis il ya apparition des efflorescences blanchâtres, et étendues. En absence de traitement ; la candidose deviendra chronique avec apparition de plaques blanches bleutées ou grisâtres, épaisses, plus la sensibilité aux aliments épicés ainsi que des brûlures linguales.



**Figure 12** : Le muguet hyperplasique (61)

*Candidose buccale érythémateuse* : plaques ou macules érythémateuses atrophiées généralisées et bien définies.

*Les chéilites mycosiques* sont une inflammation clinique des lèvres se manifestant par une perlèche angulaire bilatérale.



**Figure 13** : Perlèche (62)

## **B- Les conséquences fonctionnelles :**

### **a-La digestion, la déglutition : (63)**

En l'absence de salive, Le bol alimentaire ne peut se former au moment des repas, et les aliments se collent aux dents. Les enzymes salivaires n'étant plus présentes, la digestion ne peut commencer au sein de la cavité buccale, ce qui la rend difficile pour le patient.

Des troubles de la déglutition sont présents par *imprégnation insuffisante du bol alimentaire*. Dans certains cas, les troubles de la déglutition, tout en étant réels, n'entraînent qu'un retentissement fonctionnel toléré, perturbant la qualité de vie mais sans complication vitale, notamment lorsque le malade a adapté de lui-même son alimentation, évitant ainsi une perte de poids significative.

Les *patients modifient alors leurs habitudes alimentaires* : ils boivent beaucoup, cuisinent des plats en sauce, mangent peu à l'extérieur, perdent l'appétit par lassitude.

Dans le cas contraire, des *substituts alimentaires liquides* doivent être prescrits au patient :

- Le *complément hypercalorique (HC)* est à préférer lorsque l'alimentation est globalement faible.
- Le *complément hyperprotidique (HP)* est mieux adapté pour un apport protidique faible.

### **b-L'élocution, phonation : (64)**

La lubrification des muqueuses buccales n'étant pas suffisante et la salive étant très collante et épaisse, la phonation qui nécessite des mouvements coordonnés intra-buccaux des lèvres, de la langue et des joues ne peut s'effectuer correctement. L'élocution sera difficile, spécialement sur une longue durée, avec une incapacité de tenir une conversation au long court.

### **c-Gustation et agueusie : (65) (66)**

Plusieurs études ont montré que les altérations de la gustation sont associées à la sécheresse buccale :

*Davis et al, 2001*, ont noté que 78% des patients soignés par radiothérapie, souffraient d'agueusie. Il s'agit d'un trouble qualitatif de la perception du goût.

*Escoda-Francoli et al, 2011* :60 à 80% des patients présentant une xérostomie se plaignent d'une perte de goût.

*Nectarios et al, 2001*, ont noté l'apparition de dysgueusie qui pourrait être aggravée jusqu'à une dose cumulée de 30 Gy, la perception des goûts (salé sucré, acide et amer) donne des scores presque nuls, le sens gustatif semblait être partiellement restauré en 20 à 60 jours et entièrement restauré entre 2 et 4 mois après la radiothérapie,

Par sa capacité à diluer les aliments ; la salive contribue à la perception du goût par les bourgeons gustatifs. La maturation de ces bourgeons est assurée par des protéines salivaires appelées les gustines ; en cas de déficit salivaire leur rôle est affaibli ainsi les patients souffrent de sensation de brûlures constantes exacerbées par les aliments acides ou épicés. Le déficit salivaire entraîne une détérioration des papilles filiformes.

### **d-L'halitose : (63)**

L'halitose ou la mauvaise haleine est le fait d'avoir une haleine dont l'odeur est incommode. Le plus souvent, ce sont les bactéries présentes sur la langue ou les dents qui produisent ces odeurs. Bien que l'halitose soit un problème de santé mineur, elle peut cependant représenter une source de stress et un handicap social.

La xérostomie est une cause majeure d'halitose : La salive est un rince-bouche naturel. Elle est riche en eau et contient des substances antibactériennes éliminant les germes et les particules responsables de la mauvaise haleine, en cas de la xérostomie la production de salive diminue, ce qui est à l'origine de la mauvaise haleine.

Dans 80 à 90% des cas, un mauvais contrôle de plaque, l'existence de maladies parodontales, la sécheresse buccale et/ou une accumulation bactérienne sur le tiers postérieur de la face dorsale de la langue en sont responsables.

Dans 10 à 20% des cas seulement, l'halitose est due à des désordres systémiques comme les insuffisances hépatiques, rénales et pancréatiques.

### **e-Enrouement : (67)**

L'enrouement est très nettement observé le matin au réveil. Il est dû au développement de nodules non granuleux, près du bord du tiers antérieur des cordes vocales. La sécheresse de la membrane muqueuse du larynx est à l'origine de ces nodules.

## **C-Conséquences psychologiques : (68) (69)**

Une fonction salivaire inadéquate crée de multiples complications, notamment une mauvaise dentition, les infections buccales, les troubles du sommeil, la difficulté à parler, à mâcher et à avaler. Les sensations de brûlures buccales et la perte partielle de goût sont autant d'éléments qui vont provoquer chez le patient une perte d'appétit. Ainsi les patients ont des difficultés à s'exprimer, les porteurs de prothèses amovibles craignent de perdre leur appareil en publique.

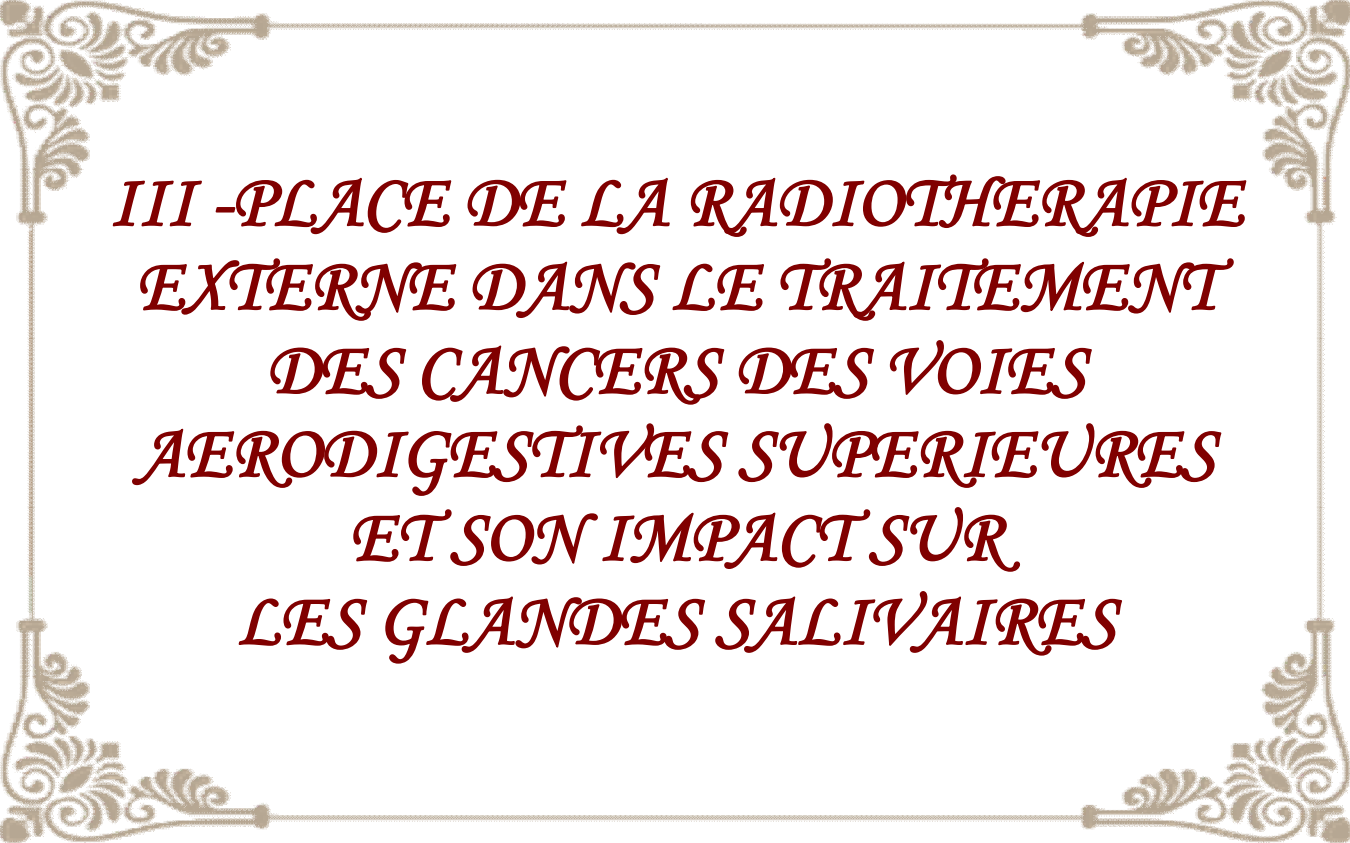
La bouche sèche, et ses conséquences, pour des raisons tant physiologiques qu'esthétiques, retentissent profondément sur l'humeur, le comportement social et le plaisir de l'oralité. Dans tous les cas, la bouche sèche dépasse le simple concept de gêne et doit être considérée comme une atteinte à la qualité de vie des patients.

Chez plus de 50 % des patients, la qualité de vie peut revenir à l'état normal dans une période de 12 à 36 mois. Malgré cet éventuel retour à une satisfaction concernant leur qualité de vie, la période allant du diagnostic au plein rétablissement peut être marquée par des symptômes de frustration, de désespoir, et de dépression. 20 % à 50 % des patients ayant des cancers de la tête et du cou peuvent présenter à un certain moment, après le diagnostic, une dépression modérée à sévère, si ces symptômes sont ceux d'un véritable épisode de dépression majeure ou une réaction d'ajustement avec des traits dépressifs, l'utilisation d'antidépresseurs les aide souvent. (70)

En plus de la dépression, le taux élevé de récurrences des cancers de la tête et du cou peut avoir comme conséquence un sentiment constant d'anxiété lié à une éventuelle rechute.

Une psychothérapie et des groupes de soutien peuvent être salutaires pour ces patients et pour leurs familles. Si cette inquiétude altère la fonction ou la qualité de vie, un traitement de l'anxiété avec des benzodiazépines peut être indiqué. En interrogeant les patients sur leur inquiétude d'une rechute, les cliniciens peuvent commencer la discussion qui permet aux patients de parler de leurs craintes tout en offrant des options thérapeutiques.

*La xérostomie altère donc l'état physique et psychique des patients, avec un impact significatif sur leur qualité de vie.*



*III -PLACE DE LA RADIOTHERAPIE  
EXTERNE DANS LE TRAITEMENT  
DES CANCERS DES VOIES  
AERODIGESTIVES SUPERIEURES  
ET SON IMPACT SUR  
LES GLANDES SALIVAIRES*

## **A-RAPPEL SUR LES CANCERS DES VOIES**

### **AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES :**

#### **1-Épidémiologie descriptive des cancers des VADS : (71)**

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures représentent approximativement 680 000 nouveaux cas et 375 000 décès dans le monde tous les ans. Les plus fréquents sont ceux de la cavité buccale (30 % des cancers des VADS en France), de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx ( $\approx$  20 % chacun). Les cancers des glandes salivaires, du rhinopharynx, des fosses nasales, des sinus de la face et autres pharynx sont relativement rares (au total environ 10 % des cancers des VADS).

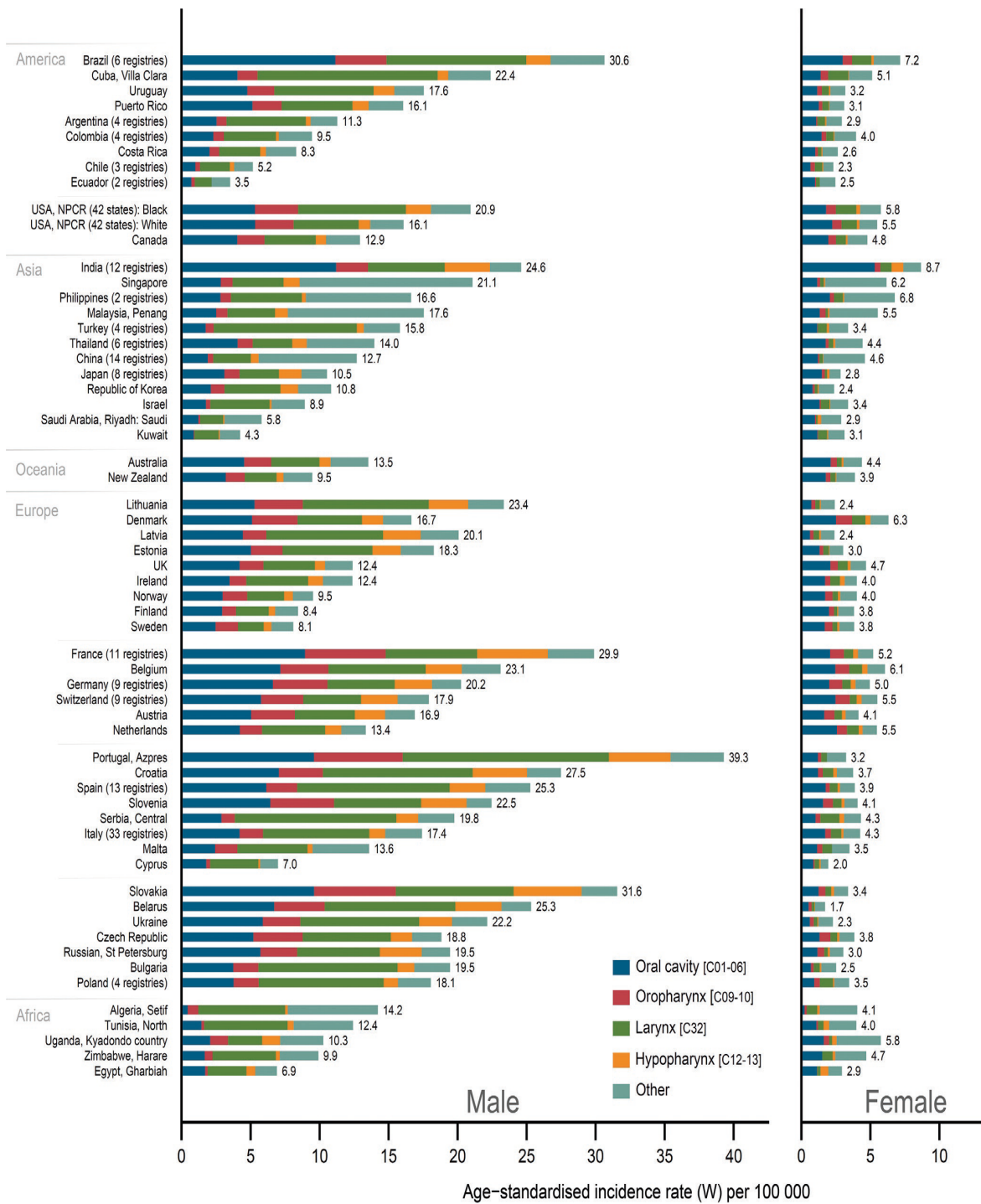
##### **a- Les variations géographiques :**

Les taux d'incidence les plus élevés *des cancers de la cavité buccale* et de l'oropharynx sont observés dans certains pays d'Europe (par exemple Slovaquie, Portugal, France et Belgique), d'Asie Sud-Centrale (Inde), d'Amérique du Sud (Brésil) et les taux les plus bas sont observés en Afrique du Nord et en Asie de l'Ouest (Arabie Saoudite et Koweït).

Les taux d'incidence des *cancers de l'hypopharynx* les plus élevés sont observés dans certains pays d'Europe (France, Slovaquie, Portugal, Croatie, Russie et Lituanie), d'Asie Sud-Centrale (Inde), et les plus bas en Asie de l'Ouest.

Pour *les cancers du larynx*, les taux d'incidence les plus élevés sont observés à Cuba et dans certains pays d'Europe du Sud et de l'Est (Portugal, Espagne, Serbie, Croatie et Bulgarie) et les taux les plus bas sont notamment observés en Europe du Nord (Suède et Finlande), en Nouvelle-Zélande et en Asie de l'Ouest.

*Les cancers du nasopharynx* représentent un cas particulier dans les VADS avec des taux d'incidence élevés observés seulement dans certaines régions d'Asie du Sud-Est (Singapour, Malaisie, Chine et Philippines) et d'Afrique du Nord (**Maroc** et Algérie).



**Figure 14** : Les taux d'incidence des cancers des VADS dans différentes régions du monde. (71)

## **b- Les variations temporelles :**

L'étude des variations temporelles est essentielle pour comprendre l'évolution des cancers des VADS et de leurs principaux facteurs de risque. Une étude récente a évalué les tendances temporelles d'incidence des cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale à partir des données d'une sélection de registres de Cancer « *Incidence in Five Continents* » de 1983 à 2002.

L'incidence des cancers de la cavité buccale a *augmenté chez les hommes* au Danemark, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, au Brésil et en Inde, et chez les *femmes* au Danemark, en Estonie, en France, en Italie, en Espagne, aux Pays-Bas, en Pologne, en Slovaquie et au Royaume-Uni. En contraste, l'incidence a *diminué chez les hommes* en Australie, au Canada, aux États-Unis, aux Philippines, en France, en Italie et en Amérique du Sud/ Centrale (Colombie, Costa Rica et Équateur), et chez *les femmes* aux États-Unis, au Canada, aux Philippines et en Inde.

Pour les cancers de l'oropharynx, une *augmentation significative de l'incidence* a été observée dans les pays développés *chez les hommes* (États-Unis, Canada, Australie, Japon, Danemark, Pays-Bas, Royaume-Uni, Slovaquie et Brésil), et *chez les femmes* (Danemark, Estonie, France, Pays-Bas, Pologne, Slovaquie, Suisse et Royaume-Uni). En contraste, *une diminution de l'incidence* des cancers de l'oropharynx a été observée, *chez les hommes* en Inde, en France, en Italie, et *chez les femmes* aux États-Unis, Inde, Philippines, Thaïlande et en Amérique du Sud/Centrale.

*Une diminution de l'incidence* des cancers du larynx *chez les hommes* et les *femmes* a été rapportée au Danemark, en Angleterre et au Pays de Galles et seulement *chez les hommes* dans plusieurs pays (Norvège, Finlande, France,

Pays-Bas, Espagne, République Tchèque et Pologne). L'incidence des cancers du larynx a *augmenté chez les femmes* surtout en Suède et en Espagne. Les données d'incidence des cancers du larynx d'une sélection de registres montrent également dans d'autres pays une tendance à *la diminution chez les hommes et les femmes* (États-Unis, Canada, Royaume-Uni, Inde, Japon et Australie), ou seulement chez les hommes (Italie, Espagne et Suède). En revanche, une tendance à l'augmentation a été observée chez les hommes et les femmes (Norvège et Chine) ou seulement chez les femmes (Suède et Pays-Bas).

## **2- Épidémiologie étiologique des cancers des VADS :**

Il existe des différences notables dans les facteurs de risque des cancers des VADS selon les sites anatomiques et les populations considérées. Globalement, les facteurs de risque dominants restent l'exposition au tabac (fumé ou chiqué) et à l'alcool. Dans certaines régions d'Asie du Sud, la chique de feuille de bétel associée au tabac est la cause prédominante des cancers des VADS. Les autres facteurs de risque incluent la consommation de maté, d'aliments salés ou conditionnés, les expositions professionnelles, l'exposition aux radiations, et pour le nasopharynx et l'oropharynx, respectivement l'infection au virus d'Epstein-Barr (EBV) et à l'HPV.

Groupes anatomiques	Agents évalués*	
	Preuves suffisantes chez l'homme	Preuves limitées chez l'homme
Cavité buccale	Bétel (avec ou sans tabac) Boissons alcoolisées HPV16 Tabac (fumé ou non fumé)	HPV18
Rhinopharynx	EBV Formaldéhyde Poissons salés (type chinois) Poussière de bois Tabac (fumé)	
Amygdale	HPV16	
Pharynx	Bétel (avec tabac) Boissons alcoolisées HPV16 Tabac (fumé)	Amiante (toutes formes) Maté (boisson, chaude) Procédés d'impression Tabac passif
Larynx	Amiante (toutes formes) Boissons alcoolisées Émanation d'acide (minéraux forts) Tabac (fumé)	Gaz moutarde HPV16 Industrie de production de caoutchouc Maté (boisson, chaude) Tabac passif
Glandes salivaires	Radiations (rayons X et gamma)	Radio-iodines (dont iode 131)
Fosses nasales et sinus de la face	Composés de nickel Production d'isopropyl Poussière de cuir et bois Radium 226/228 et produits de dégradation Tabac (fumé)	Charpenterie et menuiserie Composés de chrome (IV) Formaldéhyde Industrie textile

**Tableau 8 : Les agents responsables des cancers des voies aérodigestives supérieures selon la localisation (71)**

Dans les cancers des VADS, l'usage combiné de tabac et d'alcool avait un effet multiplicatif pour la cavité buccale et le pharynx, super-multiplicatif sur l'échelle des *odds ratios* (correspond à un calcul statistique permettant d'évaluer la dépendance entre différentes variables aléatoires qualitatives. Cette mesure est régulièrement employée dans le cadre épidémiologique afin de mesurer l'effet d'un ou de plusieurs facteurs sur la santé et les maladies d'une population donnée), établissant ainsi le danger spécifique de la présence combinée des deux comportements. Par ailleurs, la cessation du tabac produit des effets bénéfiques importants sur le risque de cancer des VADS, plus rapidement par exemple que pour le cancer du poumon conditionné, les expositions professionnelles, l'exposition aux radiations, et pour le nasopharynx et l'oropharynx, respectivement l'infection au virus d'Epstein-Barr (EBV) et à l'HPV.

*Les cancers du rhinopharynx*, rares dans les pays occidentaux, représentent un cas particulier, avec des régions endémiques très localisées (notamment Asie du Sud-Est et Maghreb). L'HPV16 a été classé comme agent cancérigène dans l'oropharynx, et avec un niveau de preuve moindre dans la cavité buccale.

Les cancers de l'oropharynx induits par l'HPV sont en augmentation dans plusieurs pays, notamment en Amérique du Nord et en Europe du Nord. De plus, la comparaison entre les tendances temporelles d'incidence des cancers de l'oropharynx (dont une proportion substantielle est vraisemblablement causée par l'HPV) et des cancers de la cavité buccale et du poumon (pour lesquels l'implication de l'HPV est minime ou nulle) suggère que l'infection à HPV a contribué à l'augmentation de l'incidence des cancers de l'oropharynx aux États-Unis, en Australie, au Canada, au Danemark, au Japon, en Slovaquie et au Royaume-Uni chez les hommes, et au Danemark chez les femmes.

	Cas	n (%)	Témoins	n (%)	OR*	(95 % CI)	PAR†	(95 % CI)
<b>Cavité buccale</b>								
Alcool seul	221	(7,4)	1 587	(9,8)	0,8	(0,6–1,04)	-1,1	(-11,4–3,7)
Tabac seul	191	(6,4)	3 653	(22,6)	1,7	(1,1–2,8)	24,8	(19,6–31,1)
Tabac et alcool	2 354	(78,7)	8 574	(53,1)	4,8	(2,6–8,8)	39,9	(24,9–51,4)
TOTAL	2 992		16 152		$\Psi = 3,1$	(1,8–5,2)	63,7	(44,7–74,7)
<b>Pharynx</b>								
Alcool seul	247	(6,1)	1 587	(9,8)	1,3	(0,9–1,8)	5,6	(1,9–7,3)
Tabac seul	289	(7,2)	3 653	(22,6)	1,9	(1,4–2,6)	24,3	(19,2–30,7)
Tabac et alcool	3 321	(82,2)	8 574	(53,1)	5,4	(3,2–9,2)	41,6	(25,0–53,7)
TOTAL	4 038		16 152		$\Psi = 1,9$	(1,4–2,6)	71,5	(57,6–80,2)
<b>Larynx</b>								
Alcool seul	284	(9,6)	1 308	(10,0)	1,2	(0,8–1,9)	2,9	(-0,3–4,4)
Tabac seul	89	(3,0)	3 041	(23,2)	6,8	(4,6–10,0)	52,2	(36,0–77,8)
Tabac et alcool	2 541	(85,9)	6 850	(52,2)	14,2	(8,3–24,5)	33,4	(4,5–52,1)
TOTAL	2 959		13 130		$\Psi = 1,6$	(0,9–3,1)	88,5	(82,1–92,4)

**Tableau 9 :** Odds ratios et risques attribuables pour les cancers des VADS  
et paramètres d'interaction multiplicative entre tabac et alcool.

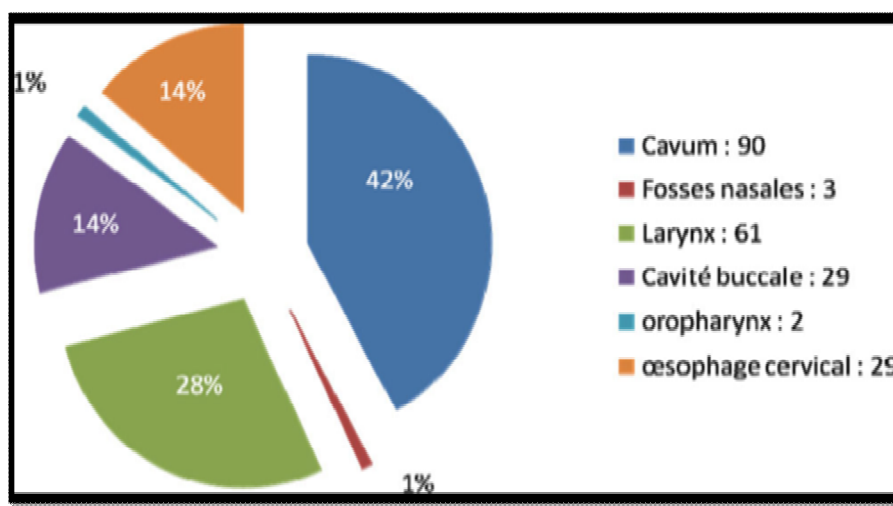
### 3- Epidémiologie et incidence des cancers des VADS au MAROC :

#### a-Casablanca(2014) : ( 72)

Les cancers des voies aérodigestives supérieures sont dominés par le nasopharynx, le pharyngo-larynx et la cavité buccale. 214 cas des cancers des cancers des VADS histologiquement confirmé. La moyenne d'âge est de 48 ans. Le sex-ratio homme/femme est de 1,3. L'alcoolisme et /ou le tabagisme représentent 51% des patients. Le délai moyen de consultation des patients est de 6 mois.

La prise en charge par radiothérapie est faite dans tous les cas du cancer du *cavum*. La chirurgie est réalisée dans 90% des cancers du larynx. Le type histologique le plus fréquent, exclu le cavum, est le *carcinome épidermoïde* par 94% avec une différenciation variable. *Le cancer du cavum est histologiquement indifférencié dans 95%.*

Au Maroc, depuis 2004, l'incidence régionale des cancers des voies aérodigestives supérieures est de plus en plus estimée grâce aux registres de cancer qui détectent systématiquement la quasi-totalité des nouveaux cas.



**Figure 15** : Topographie des cancers des voies aérodigestives supérieures et leur incidence au cours de l'année 2014 dans la région de Casablanca.

## b- Données du registre de Rabat 2006-2008 :

### b-1-Le cancer du nasopharynx :

La majorité des cancers du nasopharynx (plus de 80%) surviennent entre 25 et 64 ans mais l'incidence semble augmenter chez les hommes après cet âge. Plus de 30% des cas sont diagnostiqués au stade IV.

Il s'agit dans la quasi-totalité des cas (97%) d'un carcinome indifférencié.

	Total مجموع	Hommes رجال	Femmes نساء	
Nombre de cas	39	23	16	عدد الحالات
Age médian	43	42	44,5	السِّن الوسيط
Incidence brute*	2,0	2,5	1,6	مُعدَّل الإصابة الخام*
Incidence standardisée sur la population mondiale*	1,8	2,3	1,3	مُعدَّل الإصابة حسب التوزيع العُمري العالمي*
Incidence standardisée sur la population marocaine*	1,7	2,1	1,3	مُعدَّل الإصابة حسب التوزيع العُمري المغربي*
Risque cumulé 0-74 ans (%)	0,2	0,2	0,1	الإختطار التُّراكمي 0 - 74 سنة (%)

\* pour 100 000 في 100 000

**Tableau 10** : Incidence du cancer du nasopharynx (Rabat ,2006-2008)

## b-2- Cancer du larynx :

Le cancer du larynx est 7 fois plus fréquent chez le sexe masculin et son incidence augmente régulièrement avec l'âge après 55 ans (Plus de 80% des cas surviennent après 55 ans).

Il s'agit dans la quasi-totalité des cas d'un carcinome épidermoïde et un cas sur trois au moins est diagnostiquée au stade IV.

Au Maroc, l'incidence du cancer du larynx est intermédiaire comparée aux incidences observées dans les autres pays voisins ou dans le monde.

	Total مجموع	Hommes رجال	Femmes نساء	
Nombre de cas	39	34	5	عدد الحالات
Age médian	63	66	63	السِّن الوسيط
Incidence brute*	2,0	3,7	0,5	مُعدَّل الإصابة الخام*
Incidence standardisée sur la population mondiale*	2,0	3,7	0,5	مُعدَّل الإصابة حسب التوزيع العُمري العالمي*
Incidence standardisée sur la population marocaine*	1,6	2,9	0,4	مُعدَّل الإصابة حسب التوزيع العُمري المغربي*
Risque cumulé 0-74 ans (%)	0,3	0,4	0,1	الإختطار التَّراكمي 0-74 سنة (%)

\* pour 100 000 في 100 000

**Tableau 11** : Incidence du cancer du larynx (Rabat ,2006-2008)

#### **4- Épidémiologie générale des cancers des VADS en France : (71)**

Chaque année, en France métropolitaine, 11 000 nouveaux cas de cancers des VADS sont diagnostiqués chez les hommes et 3 700 chez les femmes, et environ 5 000 personnes en meurent. Les estimations issues des données des registres français montrent ces dernières décennies une très forte diminution de l'incidence des cancers des VADS chez les hommes (38,2 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 21,8 cas en 2005), en contraste avec une augmentation significative chez les femmes (3,5 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 5,2 cas en 2005). Même s'il existe des variations régionales dans les cancers des VADS en France, l'incidence des cancers des VADS est globalement très élevée en France. Les registres français rapportent toujours des taux d'incidence de cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx et de l'hypopharynx parmi les plus élevés au monde.

Les tendances temporelles observées en France semblent refléter l'évolution de la consommation alcoolo-tabagique. En effet, la consommation de tabac en France a régulièrement diminué chez les hommes et légèrement augmenté chez les femmes, même si l'âge de début de consommation régulière de tabac a diminué. Il faut cependant noter que la France a été relativement en retard dans la lutte contre le tabagisme. En termes de consommation d'alcool, la France a été largement en tête du classement mondial des pays au début des années 1960. Si la consommation d'alcool a diminué, la France reste aujourd'hui parmi les pays les plus gros consommateurs au monde.

Finalement, quelques données sur la prévalence d'HPV dans les cancers de l'oropharynx sont disponibles en France et montrent une grande variabilité selon les séries évaluées (de 13,0 % à 65,0 % par détection d'ADN par PCR). À ce jour, il n'existe pas de données sur les tendances temporelles d'incidence des cancers de l'oropharynx HPV-induits en France

## **5-Les principales localisations des cancers des voies**

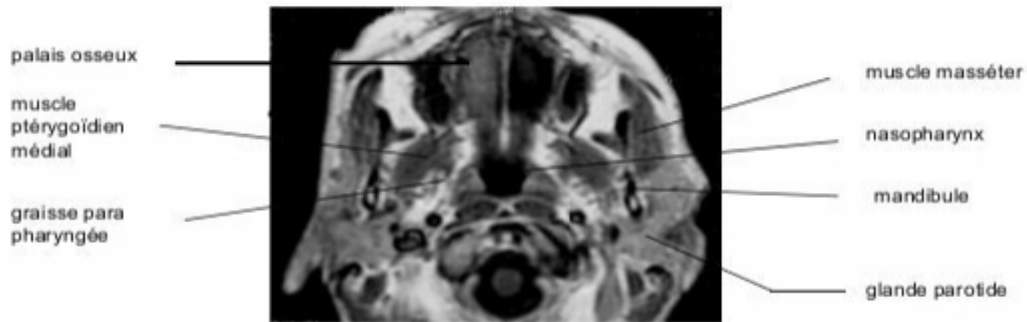
### **aérodigestives supérieures : (73)**

#### **a-Cancer du nasopharynx ou le cancer du cavum :**

Les tumeurs malignes du nasopharynx (cavum, ou rhinopharynx) sont surtout représentées par le carcinome du nasopharynx (NPC) qui est une tumeur d'origine épithéliale rendant compte de près de 95% des cancers survenant au niveau du cavum. L'entité histo-clinique la plus fréquente est le carcinome indifférencié de type nasopharyngé (Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type, UCNT).

L'UCNT diffère des autres carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou par son histologie caractéristique, son épidémiologie généralement sans rapport avec l'alcool et le tabac, et sa relation avec le virus d'Epstein-Barr (EBV). Sa distribution est endémique dans certaines régions du monde et son étiologie multifactorielle implique des facteurs génétiques viraux et environnementaux. Ce cancer présente un taux élevé de métastases ganglionnaires et viscérales qui explique une partie des échecs thérapeutiques malgré une radiosensibilité marquée qui permet de contrôler avec une fréquence relativement élevée la tumeur primitive. Parmi les patients présentant une maladie localement avancée, la chimiothérapie a permis d'améliorer la survie sans récurrence.

## a-1-Anatomie et extension tumorale :



Coupe axiale pondérée T1 après injection de gadolinium passant par la partie basse du nasopharynx

Le nasopharynx est une cavité aérienne située en arrière des choanes, sous le corps du sphénoïde, en avant de l'apophyse basilaire de l'occipital et de l'axis. Les parois latérales et postérieures sont limitées par un fascia qui descend depuis son insertion au niveau de la base du crâne. Les carcinomes du nasopharynx naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, qui est un récessus localisé au niveau de la paroi latérale du nasopharynx, immédiatement en haut et en arrière de l'orifice de la trompe de d'Eustache.

La tumeur peut envahir la muqueuse et s'étendre dans la sous muqueuse, puis envahir les régions adjacentes telles que la cavité nasale (15%) et les parois latérales ou postérieures de l'oropharynx (20%). L'extension directe vers l'espace para pharyngé est très fréquemment observée (80%).

L'érosion osseuse des structures osseuses de la base du crâne est présente au diagnostic dans environ 30% des cas, et peut être associée à un envahissement des nerfs crâniens IX, X, XI, et éventuellement du XII, que l'on rencontre dans 10 à 15% des cas au diagnostic, tandis que l'extension intracrânienne peut aussi être observée (< 10%). Parmi les autres nerfs crâniens qui peuvent aussi être envahis on retrouve aussi le V3, tandis le III, le IV ou le VI peuvent être concernés lors de l'envahissement d'un sinus caverneux.

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent (75-90%), qui peut survenir très tôt dans la maladie et constituer une circonstance de découverte assez fréquente. Compte tenu de la situation médiane du cavum, ces adénopathies sont souvent bilatérales, quelle que soit la taille de la tumeur primitive (ganglions sous digastriques, rétro pharyngés, sous mastoïdiens).

L'incidence des métastases à distance est plus élevée pour les carcinomes du nasopharynx, que pour les autres carcinomes des voies aérodigestives supérieures. La survenue de métastases viscérales est fortement corrélée avec l'envahissement ganglionnaire. Les sites métastatiques les plus fréquents sont osseux (70%), pulmonaire et hépatique.

### **a-2- Histopathologie :**

La plupart des auteurs utilisent la classification de l'OMS qui est basée sur le degré de différenciation:

*OMS-type-1* : carcinomes épidermoïdes kératinisant, tout à fait comparable à ceux retrouvés dans les autres localisations des voies aérodigestives supérieures. Ce type histologique rend compte de 30 à 40% des carcinomes du

nasopharynx survenant en France et moins de 0.5% en zone d'endémie (Asie du sud Est). *OMS-type-2*: carcinomes épidermoïdes non kératinisant (15 à 20% des cas). *OMS-type-3* : carcinome indifférencié (UCNT) qui représente la grande majorité des cas dans les zones d'endémie. Un diagnostic différentiel possible est le lymphome.

### **a-3 –Diagnostic :**

La topographie profonde, sous la base du crâne explique la symptomatologie riche mais souvent tardive liée à l'envahissement de structures de voisinage. Selon l'extension tumorale, le patient peut présenter au diagnostic, un ou plusieurs symptômes dont aucun n'est spécifique :hypoacousie, obstruction nasale, anosmie, épistaxis, trismus (envahissement de l'espace masticateur), trouble de déglutition dû à un envahissement du XII ou dysphonie (X), diplopie (VIème nerf crânien) ou une masse cervicale, qui est souvent bilatérale et volumineuse. L'évaluation clinique initiale des patients atteints d'un carcinome du nasopharynx consiste donc en un examen précis du nasopharynx par fibroscope souple associé à un bilan cervical et des nerfs crâniens.

Dans certains cas le diagnostic de carcinome du nasopharynx est porté devant une adénopathie sans porte d'entrée apparente. L'imagerie constitue un élément clé dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers du nasopharynx. Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique sont essentiels pour déterminer avec précision le point de départ, l'extension tumorale. L'importance du scanner dans la détermination de l'extension du cancer du nasopharynx a été largement démontrée. Il procure une bonne discrimination entre l'os, l'air et les tissus mous (muscle, muqueuse et graisse). La détection des cancers du nasopharynx se base sur le déplacement ou l'effacement de

l'anatomie normale, et la prise plus ou moins hétérogène de produit de contraste. Le scanner et de l'IRM sont équivalents pour détecter l'envahissement osseux et l'extension ganglionnaire, bien que l'extension au niveau de la corticale osseuse soit mieux visualisée au scanner tandis que l'extension osseuse médullaire est à l'inverse mieux visualisée en IRM.

L'IRM est probablement supérieure au scanner pour déterminer le volume tumoral car elle permet de différencier la tumeur du tissu inflammatoire et permet de détecter avec précision l'envahissement musculaire, péri-nerveux et intracrânien.

### **b-Cancer de la cavité buccale :**

Les cancers de la cavité buccale représentent environ 25 à 30% des cancers des VADS. La cavité buccale comprend les lèvres, les faces internes des joues, les gencives, la langue en avant du V lingual, le plancher de la bouche, la région rétro- molaire, la commissure intermaxillaire et le palais dur.

#### **b-1- Anatomie et extension tumorale :**

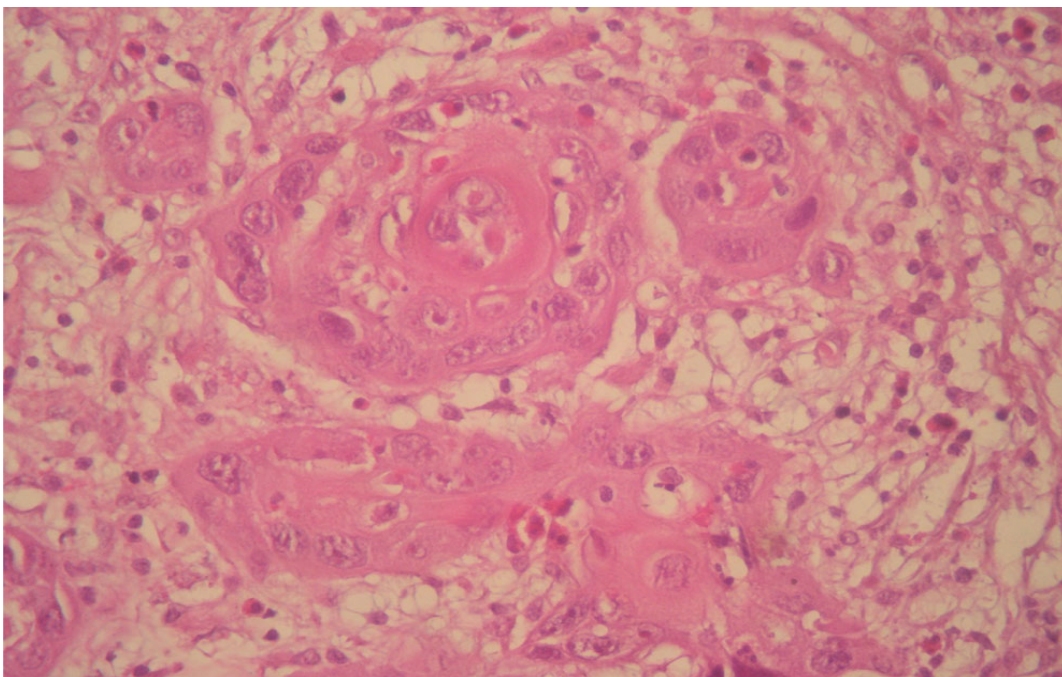
La cavité buccale est délimitée en avant par la jonction du versant muqueux et cutané des lèvres en arrière par la jonction palais osseux et palais mou, par le V lingual et latéralement par les faces interne des joues et les piliers antérieurs de l'amygdale.

Les voies de drainage lymphatique se font essentiellement vers les ganglions sous mentaux, sous mandibulaires et sous digastriques. Une voie directe vers la région jugulo-carotidienne inférieure est possible.

La tumeur peut envahir la muqueuse, puis les régions adjacentes telles que, en profondeur, la musculature extrinsèque de la langue. A un stade évolué, l'érosion des structures osseuses peut être observée (palais osseux, mandibule). Les métastases à distance sont rares et plus fréquentes en cas d'envahissement ganglionnaire. Leur siège est généralement pulmonaire, et osseux.

### **b-2-Histopathologie :**

La plupart (> 95%) des cancers sont des carcinomes épidermoïdes plus ou moins différenciés et kératinisant.



**Figure 16** : Aspect histologique de carcinome épidermoïde de la langue (72)

### **b-3- Diagnostic :**

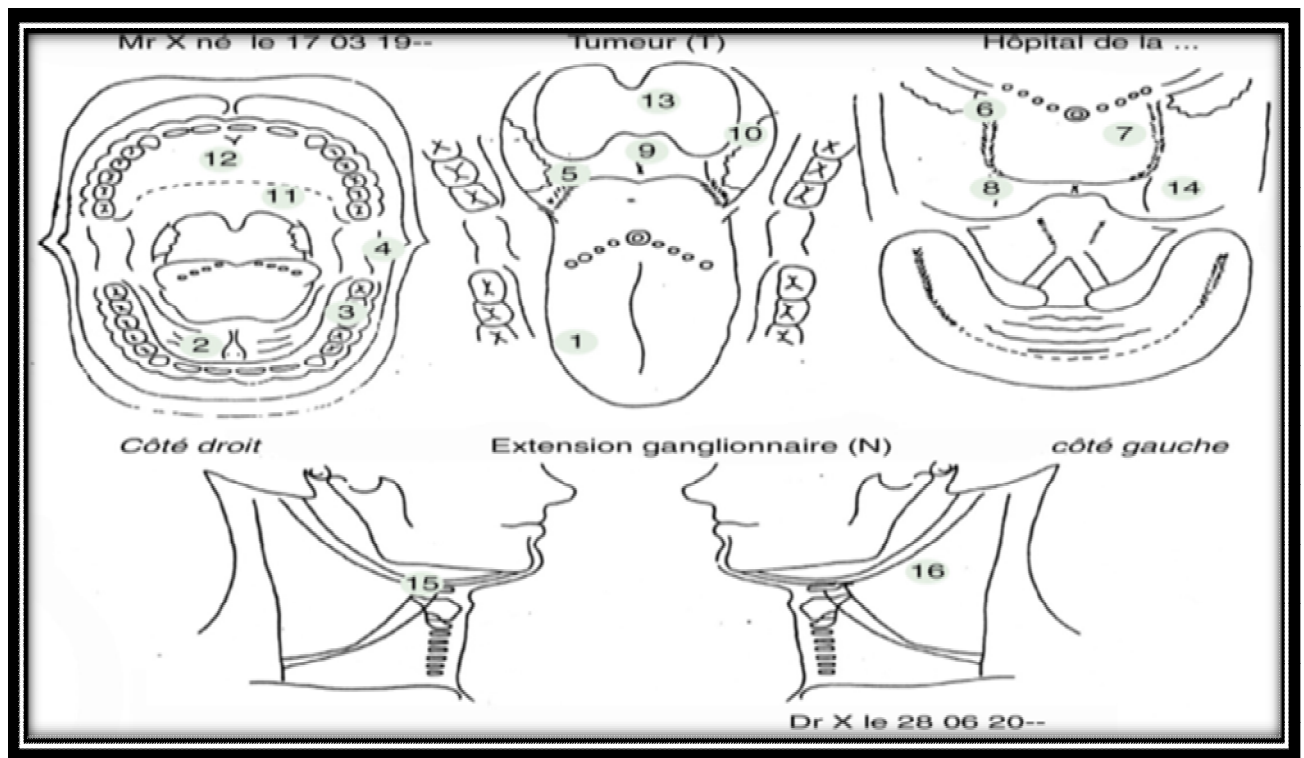
Selon l'extension tumorale, le patient peut présenter au diagnostic, un ou plusieurs symptômes, dont aucun n'est spécifique : simple gêne, sensation douloureuse, saignement, instabilité dentaire.

Les sites les plus fréquemment atteints sont la langue mobile et le plancher de la bouche.

L'évaluation clinique initiale des patients atteints d'un carcinome de la cavité buccale consiste donc en un examen précis de la cavité buccale avec lumière frontale et abaisse langue. Dans certains cas le diagnostic de carcinome de la cavité buccale est porté devant une adénopathie cervicale.

Le bilan comporte un pan endoscopie sous anesthésie générale avec un examen de la cavité buccale et de l'ensemble des VADS permettant de préciser l'extension tumorale et de rechercher une éventuelle deuxième localisation tumorale au niveau des VADS.

L'imagerie constitue le deuxième élément clé dans la prise en charge diagnostique des cancers de la cavité buccale. Le scanner surtout et l'imagerie par résonance magnétique sont essentiels pour déterminer avec précision l'extension tumorale. Le reste du bilan comporte une radiographie thoracique, un bilan stomatologique complet (panoramique dentaire) et un bilan pré - anesthésique.



**Figure 17** : Cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx (74)

1: bord marginal de la langue ; 2) : plancher de bouche ; 3) : gencive ; 4) : région rétromolaire ou commissure intermandibulaire ; 5 : zone de jonction (extrémité inférieure du pilier antérieur extrémité du V lingual et extrémité antérieure du sillon amygdaloglosse) ; 6 : sillon amygdaloglosse ; 7 : base de langue ; 8 : vallécule 9 : face linguale de l'épiglotte ; 10 : loge amygdalienne entre les piliers antérieur et postérieur ; 11 : voile mou ; 12 : palais dur ; 13 : face postérieure de l'oropharynx ; 14 : zone des trois replis (replis pharyngo-épiglottique, aryépiglottique et glosso-épiglottique). 15 : adénopathie sous-mandibulaire ; 16 : adénopathie sous-digastrique.

## **c- Cancer de l'oropharynx :**

### **c-1- Anatomie et extension tumorale :**

L'oropharynx se situe entre le palais mou et l'os hyoïde. Il communique avec le nasopharynx en haut, la cavité buccale en avant, et l'hypopharynx et la partie sus glottique du larynx en bas. On distingue plusieurs régions anatomiques avec le palais mou, les loges amygdaliennes et les parois latérales du pharynx et enfin la base de langue et le sillon glosso-épiglottique (vallécule).

Les voies de drainage lymphatique se font essentiellement vers les ganglions sous digastriques. La tumeur peut envahir la muqueuse, puis les régions adjacentes telles qu'en profondeur, la musculature extrinsèque de la langue et la région para-pharyngée. A un stade évolué, l'érosion des structures osseuses peut être observée (mandibule, os hyoïde). Les métastases à distance sont rares et plus fréquentes en cas d'envahissement ganglionnaire. Leur siège est généralement pulmonaire, et osseux.

### **c-2- Histopathologie :**

La plupart (> 95%) de ces cancers sont des carcinomes épidermoïdes plus ou moins différenciés et kératinisant.

### **c-3- Diagnostic :**

Selon l'extension tumorale, le patient peut présenter au diagnostic, un ou plusieurs symptômes, dont aucun n'est spécifique : simple gêne, sensation douloureuse avec en particulier otalgie, ou saignement. Les sites les plus fréquemment atteints sont la base de langue et les régions vélo-amygdaliennes. L'évaluation clinique initiale des patients atteints d'un carcinome de l'oropharynx

consiste en un examen précis de l'oropharynx avec lumière frontale et 2 abaisse-langues. Dans certains cas le diagnostic de carcinome de l'oropharynx est porté devant une ou plusieurs adénopathies cervicales.

Le bilan comporte un pan endoscopie sous anesthésie générale avec un examen de l'ensemble des VADS permettant d'effectuer une biopsie tumorale et de préciser l'extension tumorale au niveau de l'oropharynx et enfin de rechercher une éventuelle deuxième localisation tumorale au niveau des VADS.

L'imagerie constitue le deuxième élément clé dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers de l'oropharynx. Le scanner surtout et l'imagerie par résonance magnétique sont essentiels pour déterminer avec précision l'extension tumorale.

Le reste du bilan comporte une radiographie thoracique (ou scanner thoracique en cas de doute), un bilan stomatologique complet (panoramique dentaire) et un bilan pré anesthésique.

#### **d-Cancer de l'hypopharynx :**

##### **d-1- Anatomie et extension tumorale :**

L'hypopharynx est la région pharyngée en continuité ; en haut avec l'oropharynx et en bas avec la partie supérieure de l'oesophage cervical dont la projection se situe entre l'os hyoïde et la partie basse du cartilage cricoïde. Il se situe derrière et latéralement par rapport au larynx et comporte 3 régions anatomiques la paroi pharyngée postérieure en arrière, les sinus piriformes latéralement et la région rétro cricoïde en avant.

Les voies de drainage lymphatique se font essentiellement vers les ganglions jugulocarotidiens. La tumeur peut envahir la muqueuse, puis les régions adjacentes telles que les structures laryngées, la région para pharyngée. A un stade évolué, l'érosion des structures cartilagineuses peut être observée (cartilage thyroïde, cricoïde).

Les métastases à distance sont relativement fréquentes en particulier en cas d'envahissement ganglionnaire. Leur siège est le plus souvent pulmonaire ou osseux.

#### **d- 2- Histopathologie :**

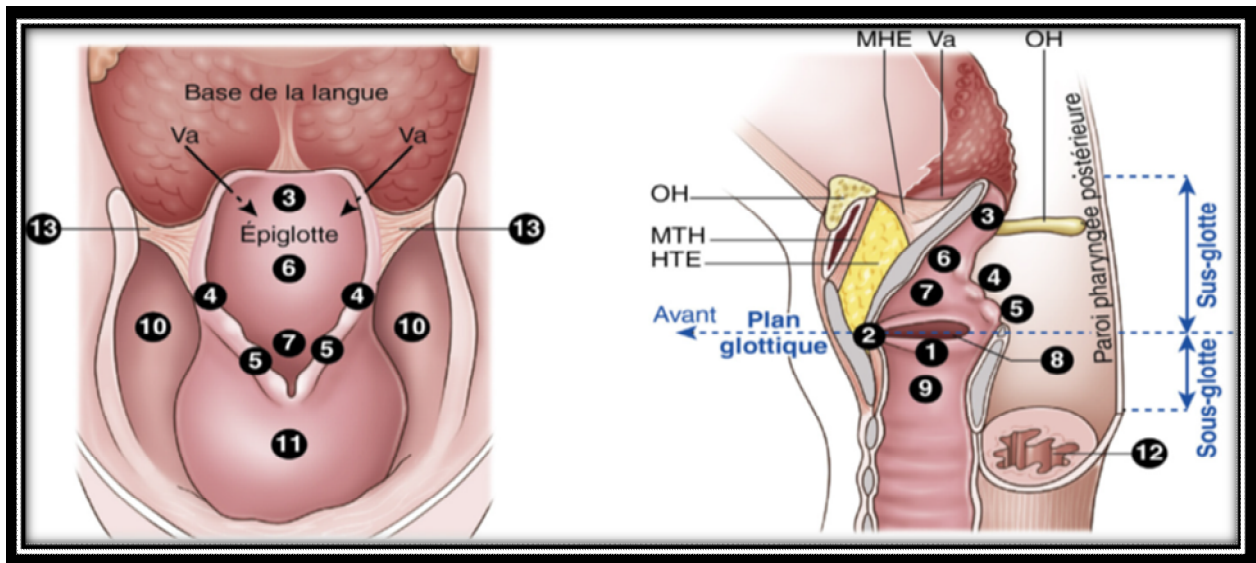
La plupart (> 95%) de ces cancers sont des carcinomes épidermoïdes plus ou moins différenciés éventuellement kératinisant.

#### **d-3-Diagnostic**

Selon l'extension tumorale, le patient peut présenter au diagnostic, un ou plusieurs symptômes, dont aucun n'est spécifique : gêne à la déglutition, sensation douloureuse pharyngée, otalgie réflexe, ou dysphonie. Les sites les plus fréquemment atteints sont les sinus piriformes. L'évaluation clinique initiale consiste en un examen précis de l'hypo pharynx avec examen au miroir, mais surtout au nasofibroscope. Dans certains cas le diagnostic de carcinome de l'hypo pharynx est porté devant une ou plusieurs adénopathies cervicales.

Comme pour les autres cancers des VADS, le bilan comporte un pan endoscopie sous anesthésie générale avec un examen de l'ensemble des VADS permettant d'effectuer une biopsie tumorale et de préciser l'extension tumorale au niveau de l'hypo pharynx et de rechercher une éventuelle deuxième localisation tumorale.

L'imagerie et surtout le scanner constitue le deuxième élément clé dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces cancers de l'hypopharynx. Le reste du bilan comporte une radiographie thoracique (ou scanner thoracique en cas de doute), un bilan stomatologique complet (panoramique dentaire) et un bilan pré anesthésique. Une scintigraphie osseuse peut être réalisée en cas de doute clinique sur une dissémination métastatique.



**Figure 18** : Anatomie du larynx et de l'hypopharynx (75)

Vue postérieure et coupe sagittale. La région est séparée de la base de langue par les deux vallécules (Va). La loge hyo-thyro-épiglottique (HTE) en forme d'entonnoir à sommet inférieur est située en avant de l'épiglotte sous-hyoïdienne; en arrière de la moitié supérieure du cartilage thyroïde et de la membrane thyro-hyoïdienne (MTH) ; sous la membrane hyo-épiglottique (MHE). Elle contient de la graisse. OH : os hyoïde.

## **e- Cancer du larynx :**

### **e-1- Anatomie et extension tumorale :**

Le larynx est la région en avant de l'hypo pharynx continuité en haut avec l'oropharynx et en bas avec la partie supérieure de la trachée. Il comporte 3 étages avec un étage sus glottique, un étage glottique comportant les cordes vocales et un étage sous glottique.

Les voies de drainage lymphatique se font essentiellement vers les ganglions jugulocarotidiens pré laryngés et récurrentiels. La tumeur peut envahir la muqueuse, puis les régions adjacentes telles que les structures para laryngées.

A un stade évolué, le larynx peut être fixé par l'infiltration tumorale et un envahissement des structures cartilagineuses peut être observé (cartilage thyroïde, ou cricoïde). Les métastases à distance sont possibles. Leur siège est le plus souvent pulmonaire ou osseux.

### **e-2- Histopathologie :**

La plupart (> 95%) de ces cancers sont des carcinomes épidermoïdes plus ou moins différenciés éventuellement kératinisant.

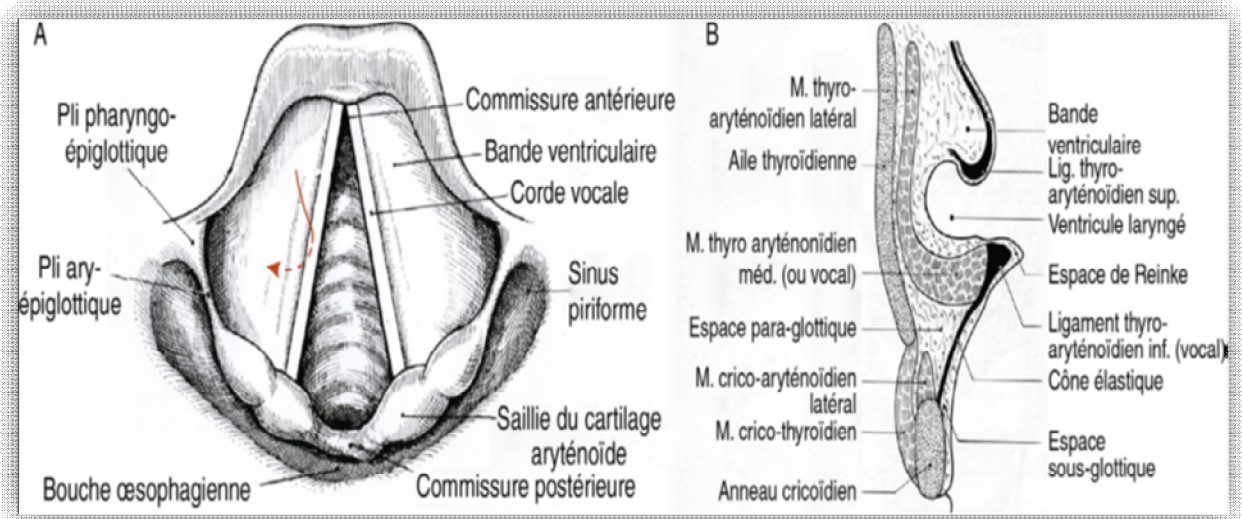
### **e-3- Diagnostic :**

Selon l'extension tumorale, le patient peut présenter au diagnostic, un ou plusieurs symptômes, dont aucun n'est spécifique : dysphonie, gêne laryngée, sensation douloureuse. Les sites les plus fréquemment atteints sont les régions glottiques et sus glottiques.

L'évaluation clinique initiale consiste en un examen précis du larynx avec examen au miroir, mais surtout au naso-fibroscope. Rarement le diagnostic du carcinome du larynx est porté devant une ou plusieurs adénopathies cervicales.

Comme pour les autres cancers des VADS, le bilan comporte un pan endoscopie sous anesthésie générale avec un examen de l'ensemble des VADS permettant d'effectuer une biopsie tumorale et de préciser l'extension tumorale au niveau du larynx et de rechercher une éventuelle deuxième localisation tumorale.

L'imagerie et notamment le scanner constitue le deuxième élément clé dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces cancers. Le reste du bilan comporte une radiographie thoracique (ou scanner thoracique en cas de doute), un bilan stomatologique complet (panoramique dentaire) et un bilan pré anesthésique.



**Figure 19** : Vue laryngoscopique du larynx (A) et coupe frontale de l'endolarynx(B).

La flèche indique l'entrée du ventricule laryngé (75)

# **B-RAPPEL SUR LA RADIOTHÉRAPIE ET SA PLACE DANS LE TRAITEMENT DES CANCRES DES VADS :**

**(76)**

## **1-Définition :**

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques.

La radiothérapie est utilisée chez plus de la moitié des patients ayant un cancer. Elle est, avec la chirurgie, le traitement le plus fréquent des cancers et peut entraîner une rémission nette à elle seule. Elle peut être utilisée seule ou associée à la chirurgie et à la chimiothérapie.

## **2- Historique**

L'utilisation des rayonnements ionisants pour traiter le cancer remonte au début du 20<sup>ème</sup> siècle et fait suite à la découverte des rayons X par Roentgen en 1895, et celle des rayons gamma par Becquerel en 1896 et Curie en 1898(Radium).

En 1896, une première publication française dans la revue « Lyon médicale » rapportait le cas d'un patient dont la survie aurait été prolongée grâce à une irradiation .De nombreuses publications suivirent notamment celles qui ont démontré la radiosensibilité des lymphomes et des séminomes.

Les années trente ont été marquées par la création des premières « sources de radium » et par les travaux de l'institut Curie sur le fractionnement. En 1951, on assiste à la réalisation de la première « bombe de cobalts » et en 1952 au premier accélérateur d'électron le Bêtatron.

Depuis, le développement de nouveaux concepts de radio-physique, de l'ingénierie mécanique et plus récemment l'ingénierie électronique a fait de la radiothérapie une discipline extrêmement optimisée, précise et répondant à des standards internationaux.

### **3-Objectifs et moyens :**

La destruction des cellules et tissus cancéreux est le but primaire de la radiothérapie. Ceci pourrait entrer dans le cadre d'un traitement curatif ou palliatif.

La radiothérapie permet de délivrer à la tumeur et à ses extensions visibles ou présumées (volume cible) une dose précise et homogène de radiation ionisantes, suffisante et nécessaire pour obtenir le contrôle local, en tenant compte des contraintes fixées par les tissus sains (organes à risque, effets tardifs).

$$\text{Dose} = \text{Quantité d'énergie} / \text{Masse tissulaire} = \text{Gy} = 1 \text{ joule/kg}$$

La dose étant définie par la quantité d'énergie absorbée par unité de masse, exprimée en joule /kilogramme ou en Gray (Gy).

Il existe différents moyens qui permettent de délivrer cette dose :

*La radiothérapie externe transcutanée ou télé –radiothérapie* : Elle désigne l'ensemble des techniques où la source d'irradiation est placée à l'extérieur du malade et généralement à une certaine distance de lui (80 ou 100 cm).

*La curiethérapie* : qui consiste à irradier par l'intermédiaire d'une source radioactive scellée, c'est à dire sans possibilité de contamination de l'organisme par la source radioactive, placée à l'intérieur de l'organisme.

*La radiothérapie métabolique* : Elle se fait avec des sources radioactives non scellées et qui pose, de ce fait, des problèmes particuliers de radioprotection.

Elle est réalisée dans le cadre de la médecine nucléaire et concerne les cancers de la thyroïde et l'hyperthyroïdie (avec l'iode 131) et certaines métastases osseuses (avec le strontium 89).

#### **4- Bases radio-biologiques :**

##### **a-Types de rayonnements utilisés en radiothérapie :**

Les rayonnements ayant un intérêt en radiothérapie sont ceux capables d'entraîner des ionisations dans le milieu, d'où le nom de rayonnements ionisants. Les agents de l'ionisation étant des particules chargées en mouvement rapide dans le milieu, qui peuvent provenir directement de la source et sont dits alors rayonnement directement ionisant ou être mis en mouvement dans le milieu par des rayonnements indirectement ionisants.

### **a-1-Rayonnement électromagnétiques : les photons**

C'est le type de rayonnement le plus utilisé en radiothérapie .Il s'agit des grains d'énergie qui n'ont ni masse ni charge .Dans la matière, la dose qu'ils distribuent décroît de façon « pseudo-exponentielles »à partir de la source et sont indirectement ionisants .On en distingue deux types :

Les rayons X : Ils sont caractérisés par une énergie variant de 4 à 25MV (Méga volt).Les rayons X sont produits par freinage d'un faisceau d'électrons (par exemple dans du tungstène) dans les accélérateurs linéaires.

Les rayonnements gamma : issus des désintégrations nucléaires de certains isotopes (Césium, Iridium, Cobalt...).

### **a-2-Rayonnement particuliers :**

Ils sont beaucoup moins utilisés en clinique que les rayonnements électromagnétiques .Les particules chargées (électrons, protons) sont rapidement arrêtés dans les tissus humains, leur pénétration est proportionnelle a leur charge. Les particules non chargés (neutrons) pénètrent profondément comme les photons.

*Les électrons* : Ce sont les particules les plus utilisées en clinique .Ils agissent par répulsion électrostatique sur les électrons de la matière. Leur parcours est fini et dépend de leur énergie initiale. Ils sont émis directement à partir d'un accélérateur de particules et leur énergie est choisie en fonction de la profondeur de la tumeur à traiter, ce qui permet d'épargner les tissus profonds. Leur principale indication est le complément d'irradiation préalable aux photons (aires ganglionnaires cervicales dans les carcinomes ORL, chaine mammaire interne...). L'électron est la particule produite dans la quasi -totalité des

accélérateurs à usage médical, et sert pour la production des photons .Elle peut être utilisée directement pour le traitement des tumeurs superficielles a semi-profondes.

Les électrons sont aussi produits dans la matière par l'interaction des photons et de celle-ci et participent ainsi à leur action biologique.

*Hadrons (Protons, neutrons et ions légers)* : Ce sont des particules utilisées en radiothérapie que dans un nombre limité de centres. Elles sont caractérisées soit par un effet biologique plus important (pour une même dose déposée, l'effet biologique est plus important que pour les photons) c'est le cas des neutrons, soit par des avantages balistiques (capacité de contrôler précisément le parcours des particules), c'est le cas des protons et des ions .La proton- thérapie est en plein essor et elle est en train de se vulgariser.

## **b- Radiobiologie des rayonnements ionisants :**

### **b-1-Mécanisme d'action :**

L'effet biologique des rayonnements ionisants passe par une cascade de réactions déclenchées par le passage du rayonnement :

*La phase physique* : C'est l'événement (ionisation ou excitation) qui est déclenché par l'interaction des rayonnements incidents avec les atomes des molécules cellulaires du milieu.

*Phase chimique* : Dans la seconde qui suit les réarrangements moléculaires survenus lors de la phase physique est la radiolyse de l'eau. Celle -ci produit des radicaux libres réactifs qui attaquent les molécules nobles, parmi lesquelles celles de l'ADN dont les lésions vont être responsables des effets biologiques.

*Phase cellulaire* : Dans les heures suivantes se développent les principales lésions responsables de l'effet létal des radiations ionisantes. Cet effet dépend des capacités de réparation de l'ADN, qui peut être complète et laisser une cellule viable, les possibilités de réparations sont plus importantes dans les cellules normales que dans les cellules tumorales. La mort cellulaire survient à cause de lésions directes de l'ADN ou bien par apoptose (mort différée).

*Phase tissulaire* : Les populations des tumeurs sont toutes en cycles, alors que les populations des tissus sains comportent des cellules en cycle et des cellules hors cycle, en équilibre. Les tissus sains et les tissus cancéreux réagiront donc différemment à l'effet cytotoxique des radiations. La radiothérapie cherche à exploiter cet effet différentiel.

### **b-2-Facteurs influençant l'effet biologique des rayonnements ionisants :**

\* *Le facteur temps* : L'irradiation se définit par trois paramètres : Dose totale en Gray(Gy), le fractionnement (le nombre de fractions ou dose par fraction) et l'étalement (durée totale du traitement en jours).

Le fractionnement favorise trois phénomènes physiologiques : réparation des lésions sublétales de l'ADN (dont la capacité diffère d'un tissu à l'autre et définit la radiosensibilité intrinsèque), redistribution dans le cycle cellulaires et à la réoxygénation des cellules hypoxiques. L'étalement favorise la repopulation cellulaire.

La bonne maîtrise de ces paramètres permet d'obtenir l'effet différentiel souhaité en radiothérapie entre les tissus sains et les tissus tumoraux. Une radiothérapie classique délivre la dose totale par fraction de 1.8 à 2 Gy, une fraction par jour, 5 jours par semaine.

*\*Effet oxygène :* C'est le rôle de l'oxygène dans l'augmentation de la radiosensibilité. L'oxygène est une molécule très électrophile, capable de fixer les lésions radio-induites. C'est l'un des facteurs influençant la réponse tumorale à une irradiation fractionnée. L'OER (Oxygen Enhancement Ratio) est le rapport des doses nécessaires à l'obtention d'un effet biologique donné selon que les cellules sont irradiées en hypoxie ou en normoxie.

*\*Cycle cellulaire :* La radiosensibilité est maximale pendant la mitose (M) et en phase (G2), elle est minimale en phase S. La multiplication cellulaire entre les séances d'irradiation favorise le recrutement de cellules en cycle, et donc leur passage aux phases radiosensibles (G2) et (M).

*\*Radiosensibilité intrinsèque :* Il existe des tissus à faible capacité de restauration, donc relativement radio sensibles et des tissus à forte capacité de restauration, donc relativement radio résistants.

Le taux de survie (S), ou la proportion des cellules survivantes après une irradiation, diminue quand la dose augmente. La relation dose -effet est représentée par la courbe de survie :  $S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$

La courbe a deux composantes, une composante linéaire  $-\alpha D$  et une composante quadratique  $e^{-\beta D^2}$  : C'est le modèle linéaire quadratique. La composante quadratique est due aux lésions sublétales.

Le rapport  $\alpha / \beta$  qui est une dose en Gy et reflète l'importance respective de ces deux mécanismes de mort cellulaire, donc la capacité de restauration cellulaire. On distingue donc : *Des tissus à faible capacité de réparation*, donc relativement radiosensibles avec un rapport  $\alpha / \beta$  élevé (entre 10 et 15 Gy) : la plupart des tumeurs et les tissus sains à renouvellement rapide. *Des tissus à forte capacité de réparation* donc relativement radio-résistants, avec un rapport  $\alpha / \beta$  élevé bas (entre 1 et 3) : les tissus sains à réponse tardive et les tumeurs peu sensibles à l'irradiation (mélanome malin, glioblastome).

## **5- Les principaux appareillages :**

La radiothérapie externe comprend un certain nombre de moyens thérapeutiques allant de la radiothérapie de contact utilisant les photons X de faible énergie aux nouvelles techniques d'irradiations telles que la tomothérapie et le CYBERKNIFE, en passant par la radiothérapie conventionnelle de haute énergie, cobalthérapie et accélérateur linéaire.

### **a-Tubes à rayons X :**

Ils sont utilisés en radiothérapie de contact qui fait appel à des photons X d'une énergie de moins de 100KV. La source est presque au contact de la zone à irradier DSP : 4cm avec des cônes de différents diamètres, en général inférieur à 30mm qui servent à collimater le faisceau de rayon X. Les rayons sont très peu pénétrants, avec atténuation rapide en surface jusqu'à 0.5 cm de profondeur.

Les indications actuelles de la radiothérapie de contact concernent les carcinomes cutanés superficiels spino ou baso-cellulaires d'un diamètre de moins de 2 cm et les adénocarcinomes du bas et moyen rectum superficiels de moins de 3cm.

### **b-Appareils cobalthérapie :**

La cobalthérapie a été largement utilisée dans le domaine de radiothérapie avant l'avènement des accélérateurs linéaires.

Les appareils de Cobalt contiennent une source de Cobalt 60 sous forme d'un container dans lequel sont placés des éléments de Cobalt radioactif sous forme de billes ou de plaquettes. Un poussoir automatique permet de placer la source en position d'irradiation.

L'émission de rayonnement est composée de deux photons gamma de 1,17 et 1,33 Mev, l'énergie moyenne étant de 1,25 Mev. Cette énergie est adaptée pour le traitement de tumeurs semi-profondes.

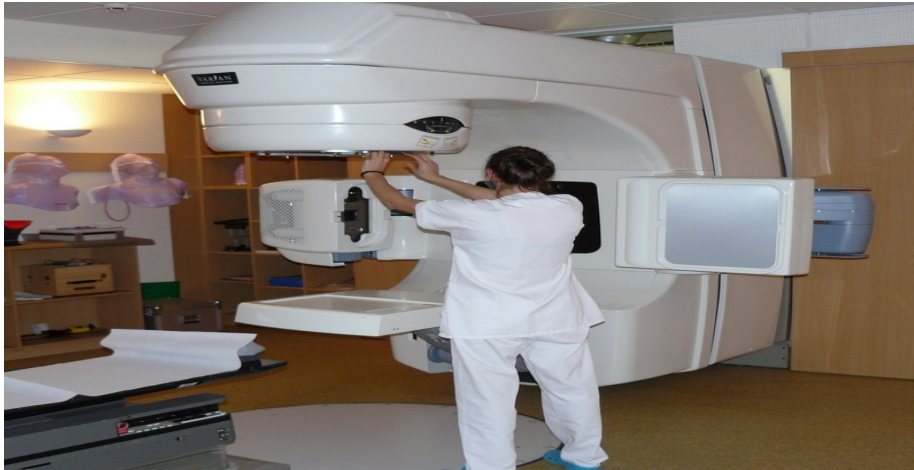
### **c-Accélérateurs linéaires :**

Ce sont des appareils dans lesquels sont accélérés des électrons qui sont utilisés soit directement, soit en produisant un rayonnement X après avoir frappé une cible de tungstène.

Ils sont constitués d'une source de rayonnement placée dans la tête d'une source de rayonnement placé à la sortie de la tête, d'un bras mobile qui tient la tête et d'une table de traitement sur laquelle est placé le malade.

Le système de collimation de l'appareil permet d'obtenir, par l'interposition de barres de métal, des faisceaux carrés ou rectangulaires. Un système de collimation additionnelle est utilisé dans la grande majorité des cas pour obtenir des faisceaux de formes adaptées au plan de traitement. Ce système peut être représenté, soit par un porte-caches ou sont placés et immobilisés des caches personnalisés, soit par un collimateur mutilâmes. Les multiples lames du collimateur sont motorisées et permettent d'obtenir la forme souhaitée pour le faisceau.

Le bras et la table peuvent se mobiliser de telle sorte qu'un nombre extrêmement varié de portes d'entrée sont utilisables. Les positions du bras, de la table, les dimensions du collimateur sont automatisables, permettant de gagner en temps et en précision lors des séances successives.



**Figure 20** : Accélérateur linéaire de radiothérapie dans le centre de cancérologie Mougins France. (77)

### **d-Arc thérapie, tomothérapie, cyberknife :**

#### **d-1-Arc thérapie :**

L'Arc thérapie volumique avec modulation d'intensité (VMAT) est l'une des dernières techniques innovantes de radiothérapie développée sur des accélérateurs classiques. Elle permet de réaliser une irradiation circulaire avec une adaptation continue de la position des lames du collimateur multilames en fonction de l'angle de l'incidence du faisceau par rapport à la cible et aux organes à risque.

Un arc est défini par deux positions extrêmes entre lesquelles le faisceau est présent tout au long de la séquence, la position des lames pouvant être modifiée tous les cinq degrés.

Cette technique innovante associée aux procédés d'irradiation guidés par l'imagerie (IGRT) assure un traitement de haute précision et de brève durée. Différents constructeurs proposent actuellement ce type de solution : RapidArc (Varian) et VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy : Elekta) qui permettent une délivrance rapide du traitement associée à une imagerie de contrôle.

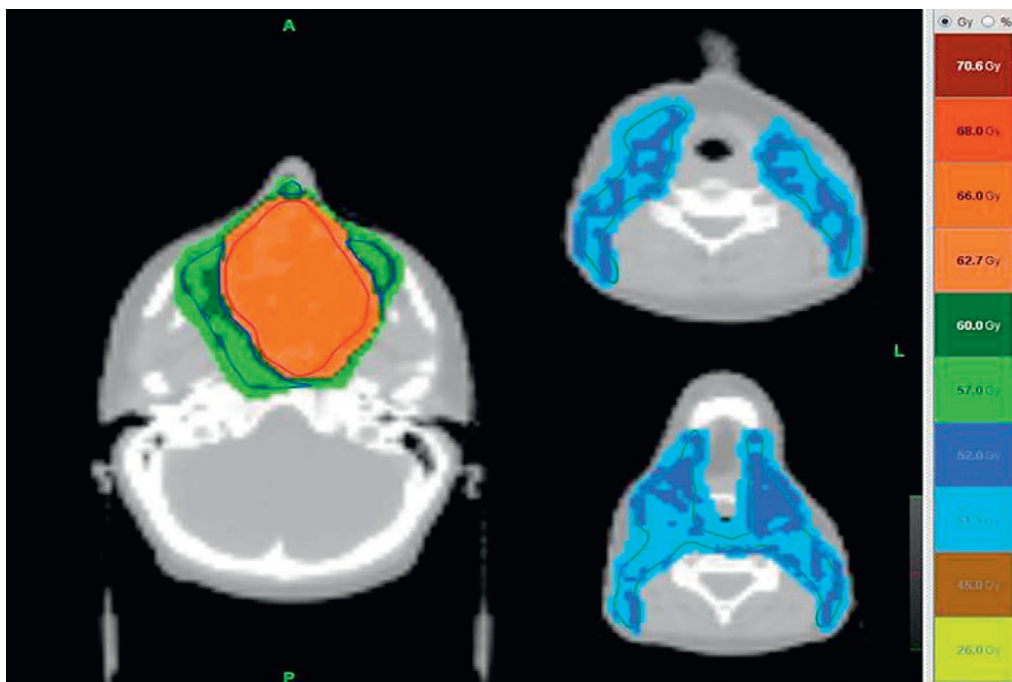


#### **d-2-Tomothérapie :**

Le principe de la tomothérapie, proposé pour la première fois en 1993, consiste à embarquer sur un même statif de scanner un petit accélérateur de moyenne énergie (6Mev) qui tourne autour du patient pendant que la table se déplace longitudinalement et un système d'imagerie TDM.

La tomothérapie permet, en un seul appareil, de réaliser une RCMI en mode hélicoïdale et, dans le même temps, d'effectuer une acquisition TDM du patient afin de s'assurer avant chaque irradiation de la bonne position du volume cible.

L'appareil se présente comme un scanner : Le patient est allongé sur une table mobile qui passe dans une ouverture en forme d'anneau « gantry » animé d'un mouvement circulaire continu. L'anneau contient un accélérateur linéaire de particules qui émet un éventail de faisceaux de rayons très minces en forme de pinceau (6MV) pendant la rotation. Comme la table et l'anneau bougent en même temps on obtient une progression hélicoïdale (on dit parfois spiralée) autour du patient.



**Figure 21** : Exemple de dosimétrie pour un UCNT du nasopharynx par une technique de RCMI par tomotherapie avec préservation des parotides bilatérales (Hôpital européen Georges Pompidou Paris) . ( 77)

### **d-3-Le Cyberknife :**

Le Cyberknife (Cyberknife Robotic Radiosurgery System) est un appareil de radiothérapie stéréotaxique robotisée, commercialisé par la société Accuray. Il s'agit d'un accélérateur de particules miniaturisé, monté sur un bras robotique pouvant se déplacer dans toutes les directions de l'espace associé à un système d'imagerie embarqué.

Au total ,cela permet de contrôler en temps réel la position du patient durant le traitement et de suivre les mouvements des organes et de la tumeur liés à la respiration du patient en temps réel (Tracking) pour adapter l'irradiation .Cela signifie qu'il est capable d'administrer une radiothérapie avec une très grande précision permettant de faire des traitements à visée curative qui n'étaient simplement pas possibles auparavant .Au-delà de cet aspect ,la grande précision de la radiothérapie stéréotaxique permet d'augmenter les doses ,et donc de limiter le nombre de séances ,tout en limitant la dose reçue par les organes sains entourant la tumeur.



**Figure 22 : Cyberknife (77)**

## **6-Les progrès de la radiothérapie : (78)**

### **a-La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC3D) :**

« Conformal Radiotherapy » est la dénomination Américaine traduite par Radiothérapie Conformationnelle, c'est-à-dire irradier suivant la forme de la tumeur ou plus généralement du volume cible. C'est grâce à l'avènement de l'ordinateur et le développement du collimateur multilâmes que la radiothérapie conformationnelle (RT3D) a fait son apparition à la fin des années 1990 .Les scanners permettent des reconstructions en 3D du corps et de tous les organes. Les logiciels de Beam Eye View (BEV),vue depuis la source ,permettent non seulement de réaliser de façon virtuelle des plans de traitement en 3D qui contournent plus précisément et de suivre la forme du volume cible , mais aussi de visualiser les volumes adjacents. Ceci permet de délivrer une distribution de dose ayant un haut degré de conformité avec la forme de la tumeur .Malgré ce progrès thérapeutique apporté par la RT3D, il faut noter que cette technique est moins précise dans le cas où la tumeur présente des formes concaves avec en plus des organes à risque dans ces concavités .D'où le développement de la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI).

### **b-La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) :**

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est une technique de radiothérapie qui consiste à délivrer la dose au volume cible en variant l'intensité émise à l'intérieur de chaque faisceau .Cette technique permet d'augmenter la dose au tissus sains avoisinant la tumeur et d'obtenir une meilleure conformation de la dose délivrée.

En d'autre terme l'IMRT est une modulation volontaire de l'intensité de l'irradiation. Cette modulation est rendue possible grâce au développement des collimateurs mutilâmes. La première utilisation d'un collimateur mutilâmes pour la modulation du faisceau est introduite par la société NOMOS. C'est un collimateur binaire utilisé dans la tomothérapie.

Aujourd'hui, la plupart des traitements en IMRT sont réalisés à l'aide des collimateurs mutilâmes. Il s'agit d'un élément mécanique fixé à la tête de l'accélérateur linéaire (Varian Medical Systems) ou intégré (Elekta, Siemens) qui permet, à l'aide de lames mobiles effectuant des mouvements continus et asynchrones, de définir précisément la forme du champ et d'atténuer les rayonnements en dehors du champ.

Grâce à ces collimateurs, la dose est délivrée en deux modes distincts :

- Mode stationnaire : le bras est fixé pendant l'irradiation.
- Mode dynamique : le bras se déplace en continue pendant l'irradiation.

### **b-1-IMRT par faisceaux stationnaires :**

Pour les techniques d'IMRT par faisceaux stationnaires, le bras de l'accélérateur reste fixe pendant l'irradiation. En générale de cinq à douze faisceaux sont utilisés. Ces faisceaux provenant des angles différents convergent vers un même point. A chaque emplacement fixe, le patient est irradié par des faisceaux de formes spécifiques (segment) définies par le collimateur. La modulation d'intensité est réalisée par la superposition de segments. Chaque segment possède sa propre pondération en dose : un certain nombre d'unités moniteurs (UM) est associé à chaque segment. Selon le mouvement des lames pendant l'irradiation, deux modes de délivrance des segments existent : le mode statique nommé Step and shoot et le mode dynamique nommé Sliding Window.

## **b-2-L'IMRT par faisceaux mobiles en rotation (arcthérapie) :**

### **❖ IMAT /VMAT :**

L'arc thérapie avec modulation d'intensité, appelée Intensité Modulation Arc Thérapie (IMAT) a été introduite par Yu en 1995. Elle est une technique en plein essor, c'est une approche dynamique qui consiste à une irradiation avec mouvement continue du bras et de la position des lames. Pour les cas complexes le temps de traitement pourra être réduit considérablement car l'irradiation est continue pendant la séance de traitement.

En 2008, une nouvelle méthode d'optimisation des plans de traitement pour IMAT fait son apparition en introduisant la variation d'autres paramètres de parcours sur un seul arc. Il a alors apparu le terme VMAT ,pour Volumetric Modulated Arc Thérapy .En comparant avec IMAT ,il est maintenant possible de faire varier la vitesse de rotation du bras ainsi que le débit de dose de l'appareil pendant l'irradiation .Cette technique apporte à la fois un haut niveau de conformation de la dose au volume cible et une diminution du temps de traitement par rapport à IMRT stationnaire .

### **\*Tomothérapie :**

Le système de tomothérapie hélicoïdale a été conçu et développé par le groupe de recherche dirigé par R.Mackie et P.Reckwerdt university of Wisconsin, Etats Unis .Il s'agit en effet d'un accélérateur linéaire compact (énergie nominale de 6MV)monté en opposition sur un bras en anneau qui tourne autour du patient .La capacité du bras à tourner de façon continue couplée à la translation longitudinale simultanée de la table permet de faire des

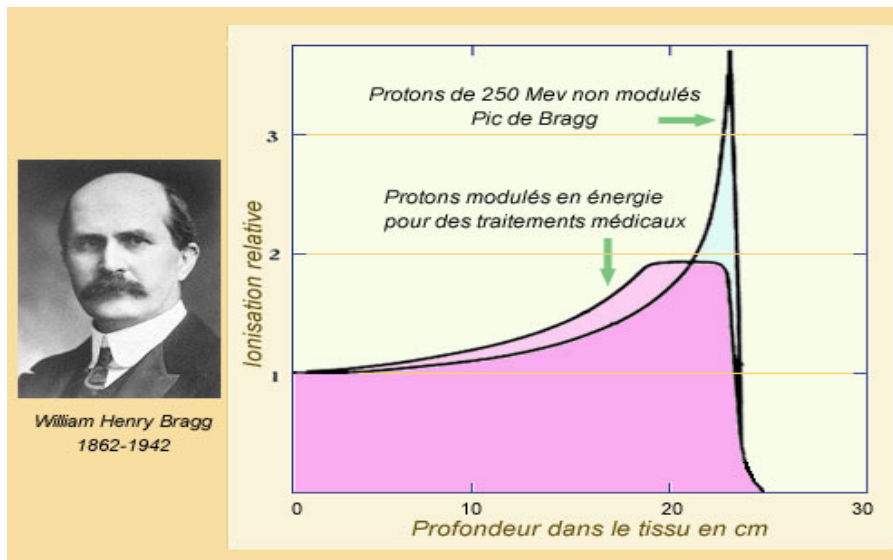
traitements en hélice de façon comparable à l'acquisition des images par un scanographe hélicoïdal diagnostique habituel .Le faisceau produit par l'accélérateur est collimaté en faisceau étroit par un système de mâchoires. L'intensité du faisceau est ensuite modulée par un collimateur multilame binaire composé de 64 lames intercalées.

### **c-Protonthérapie et Hadrons : (79) (80)**

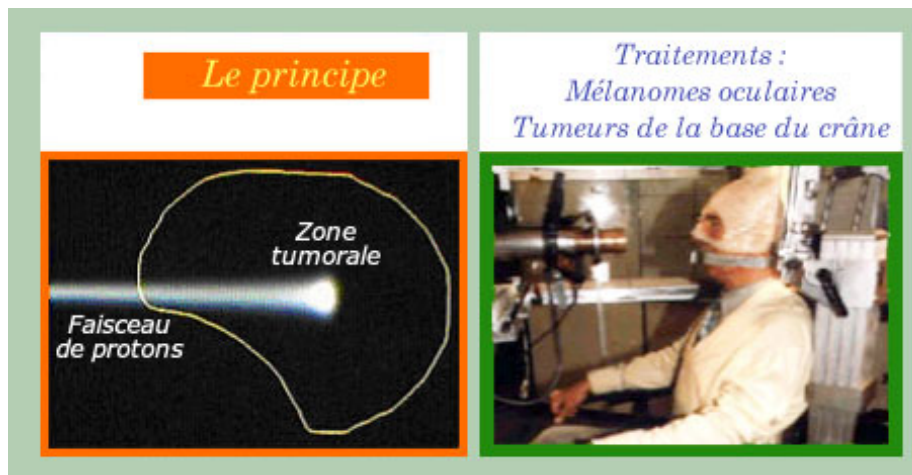
#### **c-1-Protonthérapie :**

C'est une technique particulière de radiothérapie, elle n'irradie pas les tumeurs en utilisant des photons mais en focalisant un faisceau de protons sur les lésions ce qui exige la présence d'un accélérateur de particules. Disposer d'un accélérateur donne encore un avantage balistique, la possibilité de diriger avec précision les particules sur la tumeur. Le faisceau de protons reste concentré sur la forme de la tumeur sans trop de dommages au niveau des tissus environnants .cette technique est utilisée principalement en pédiatrie.

Quand le proton pénètre dans le corps, l'énergie déposée par ionisation s'accroît d'abord lentement au fur et à mesure qu'il se ralentit pour augmenter beaucoup juste avant de s'arrêter. Cette fin de parcours, où la dose délivrée est élevée, est appelée *le pic de Bragg*. Il s'agit de faire en sorte pour une thérapie que ce maximum de dégâts se produise dans la tumeur.



**Figure 23** : Le pic de Bragg (80)



Les protons ne déposent pas leur l'énergie au-delà d'une certaine profondeur. Il faut régler cette énergie et la direction pour qu'ils irradient au maximum la zone à traiter. En variant les énergies et les angles d'attaque on arrive à épouser la forme de la tumeur. Il faut évidemment, étant donné la précision balistique, que le patient reste absolument immobile et que l'on dispose de repères précis et fixes pour accroître la dose là où il faut et la réduire dans les tissus sains avoisinants.

## c-2-L'Hadronthérapie :

Les ions légers ont des caractéristiques physiques identiques à celles *des* protons. Le pic de Bragg est quasiment identique. Un des avantages des ions est l'augmentation de l'effet radio biologique. Celui-ci permet d'espérer une efficacité plus importante dans les tissus malins que dans les tissus sains. D'autre part, ce rayonnement présente un avantage en étant insensible à l'hypoxie.

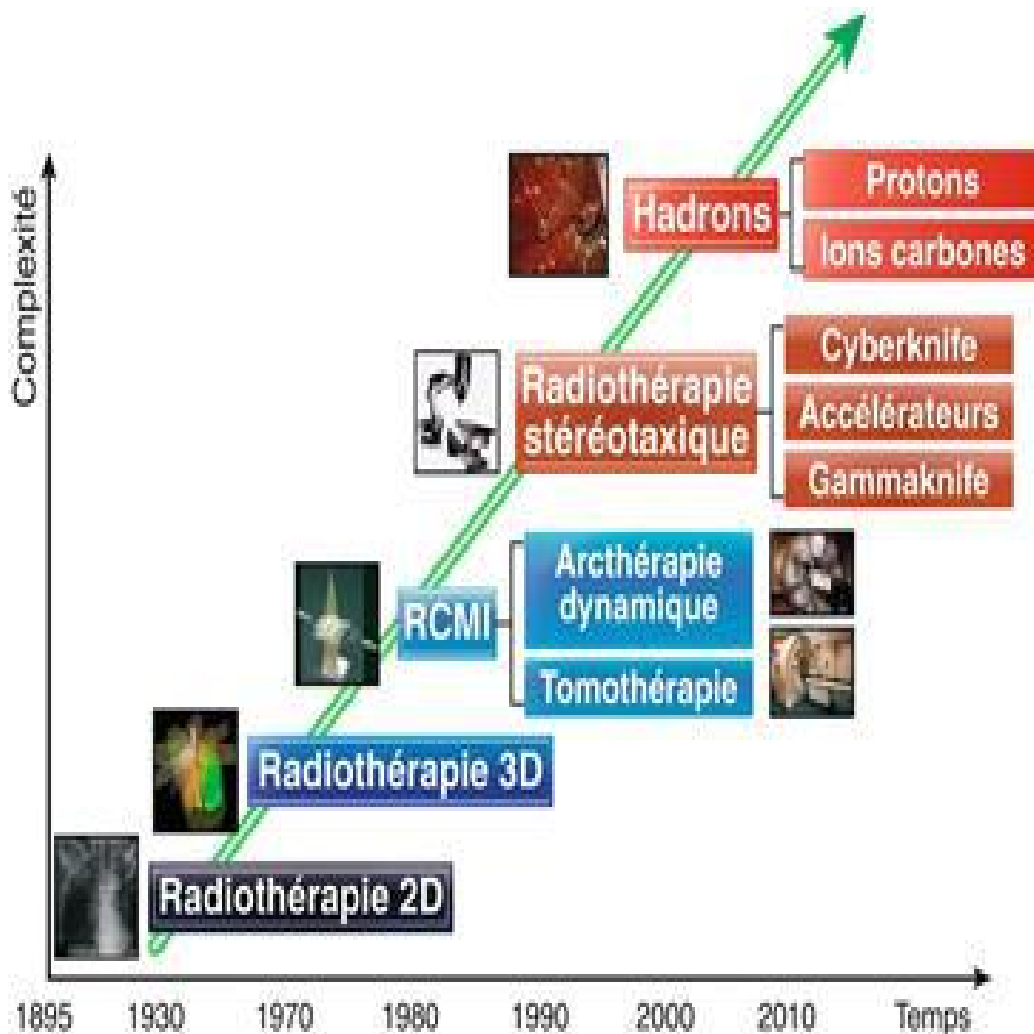


Figure 24 : Représentation schématique de différentes techniques innovantes de radiothérapie externe. (77)

## **C- LES MODALITES DE LA RADIOTHERAPIE DANS LES CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES: (83)**

Les deux tiers des malades porteurs de cancer bénéficient d'une à plusieurs irradiations au cours de l'évolution de leur maladie : en général pour 100 cancers guéris, 50.5% le sont par la chirurgie seule ,27.5% par la radiothérapie seule 13.8% par la chirurgie et la radiothérapie ,2.8% par la chimiothérapie et, 5.5% par la chimiothérapie et la chirurgie et /ou la radiothérapie. La radiothérapie peut être indiquée soit à visée curative ou palliative.

### **1-La radiothérapie curative :**

Le but est de détruire toutes les cellules cancéreuses au niveau de la tumeur et de ses extensions visibles ou présumés afin d'obtenir une guérison de la maladie.

#### **a-Radiothérapie exclusive :**

Elle s'adresse aux tumeurs très radiosensibles ou radiocurables,dont les localisations permettant de délivrer des doses suffisantes sans nuire aux tissus sains avoisinants et qui ne se prêtent pas à la chirurgie soit à cause de l'extension locale ou si la radiothérapie permet un traitement avec une efficacité égale (traitement conservateur )ou une efficacité meilleure (lymphomes malins). C'est le cas des cancers du cavum, larynx T1 limité sur la corde vocale.

## **b-Radiothérapie associée à la chirurgie :**

### **b-1- Post-opératoire :**

La radiothérapie postopératoire est réalisée dans un but préventif, pour réduire le risque de rechute locorégionale en rapport avec la maladie résiduelle infra clinique. Ce risque est important dès qu'il y a un envahissement ganglionnaire histologique et surtout si l'envahissement est multiple et / ou avec rupture capsulaire, mais également si la résection est de qualité histologiquement limitée, incertaine, voire insuffisante.

### **b-2-Pré-opératoire :**

La radiothérapie peut être pré-opératoire dans le but de rendre opérables des tumeurs initialement inopérables.

## **c-Radiothérapie associée à la chimiothérapie : (84)**

La chimiothérapie se définit par l'utilisation de produit cytotoxique susceptible de tuer les cellules cancéreuses actives. Dans certains cas, la chimiothérapie est associée à la radiothérapie :

Si elle est réalisée avant, c'est-à-dire la chimiothérapie néo- adjuvante, elle révèle les formes radiosensibles lorsque les tumeurs diminuent de plus de 50% ou disparaissent, ce qui permet dans certains cas (larynx, hypopharynx) d'éviter une chirurgie mutilante.

Elle peut être utilisée après le traitement locorégionale : la chimiothérapie adjuvante, pour éviter la survenue de rechutes locorégionale et systémique, mais les études n'ont pas montré de bénéfice en matière de cancer des voies aéro-digestives supérieures.

Elle peut être utilisée en concomitant avec la radiothérapie (RCC).

### **c-1-La radio-chimiothérapie concomitante (RCC) : (85) (86)**

La radio-chimiothérapie concomitante a remplacé la radiothérapie exclusive. Une méta-analyse « Pignon » comprenait 87 essais comparant le traitement locorégional au traitement locorégional plus la chimiothérapie chez 16 485 patients atteints du carcinome épidermoïde non métastatique de la tête et du cou, a été menée entre 1965 et 2000.

Le bénéfice de la chimiothérapie concomitante a été confirmé et était supérieur au bénéfice de la chimiothérapie d'induction : Le taux de risque de décès était de 0,88 avec un bénéfice absolu pour la chimiothérapie de 4,5% à 5 ans et une interaction significative entre le temps de chimiothérapie (adjuvant, induction ou concomitant) et le traitement. Les comparaisons directes (6 essais) et les comparaisons indirectes ont montré un avantage plus prononcé de la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction. Pour les 50 essais concomitants, le hazard ratio était de 0,81 et le bénéfice absolu de 6,5% à 5 ans. Il y avait un effet décroissant de la chimiothérapie avec l'âge. (85)

Le bénéfice lié à l'ajout de la chimiothérapie concomitante pour traiter les cancers du nasopharynx a été démontré pour la première fois par l'essai ALSARRAF en 1998, qui a comparé chez 193 patients atteints du cancer du cavum, l'effet de la radiothérapie seule à celui de la radiothérapie associée à du cisplatine concomitant (100mg /m<sup>2</sup>) et à 3 cycles de chimiothérapie adjuvante (association cisplatine -5 fluorouracil toutes les 4 semaines).

Il a été observé une augmentation significative de la survie globale à 3 ans de 47% à 78% et de la survie sans récurrence de 24% à 69% en faveur du bras chimiothérapie. (tableau 12)

Cent quatre-vingt-cinq patients ont été inclus dans une analyse secondaire pour la survie. Le taux de survie globale à 3 ans pour les patients randomisés en radiothérapie était de 46% et pour le groupe chimio- radiothérapie de 76%, et le taux de survie sans récurrence à 3 ans était de 26% contre 66% pour le groupe de radiothérapie et chimio- radiothérapie respectivement.

Variable	Eligible Patients (n = 147)		Randomized Patients (n = 185)	
	RT	RT/CT	RT	RT/CT
3-year survival (%)	47	78	46	76
Hazards ratio	2.50		2.92	
3-year PFS (%)	24	69	26	66
Hazards ratio	4.34		4.24	

**Tableau 12** : Survie globale et survie sans récurrence des patients admissibles et randomisés

Cent quarante-six patients ont été évalués pour la première toxicité du traitement (69 radiothérapie seulement et 78 cisplatine plus radiothérapie).

Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau suivant :

Toxicity	Toxicity Grade					
	RT (n = 69)			CT + RT (n = 78)		
	0	3	4	0	3	4
<b>Hematologic</b>						
Anemia	60	—	—	59	—	—
Leukopenia	56	1	—	19	23	—
Granulocytopenia	67	—	—	68	3	2
Thrombocytopenia	63	1	—	65	1	—
<b>Gastrointestinal</b>						
Anorexia	58	—	—	71	—	—
Diarrhea	67	—	—	68	—	—
Nausea	41	5	—	15	14	—
Vomiting	44	1	1	24	10	1
Renal	68	—	—	75	—	—
Hearing impairment	51	3	—	52	9	—
Infection	59	1	—	70	2	—
Desquamation, RT field	45	3	—	62	2	—
Erythema, RT field	40	—	—	54	—	—
Dry mouth	46	—	—	56	—	—
Stomatitis	10	18	1	21	20	9
Taste alteration	55	—	—	72	—	—
Weight loss	36	1	—	49	5	—
Maximum grade any toxicity	1	28	6	0	43	16

**Tableau 13** : La survenue de toxicité entre le groupe radiothérapie et le groupe chimio-radiothérapie (85)

*Une incidence plus élevée de leucopénie de grade 3 ou 4 (23 %), des nausées (14%), des vomissements (10%), la perte auditive sensorielle ( 9%), stomatite (20%), et la perte de poids (5%), ont été observés chez les patients sous traitement de chimio-radiothérapie .*

L'efficacité de ces associations sont issues en premier lieu de la recherche clinique. Les mécanismes biologiques sont actuellement encore fondés sur de nombreuses hypothèses. Elles s'appuient sur des complémentarités cellulaires, moléculaires, spatiales et temporelles :

*Sur le plan cellulaire*, des chimiothérapies agissant préférentiellement en phase S comme le docétaxel (Taxotère®) ou l'hydroxyurée complètent l'action toxique des radiations sur les cellules en phase G2 ou M

D'autres produits comme le paclitaxel (Taxol®) synchronisent les cellules en cycle au niveau de la phase G2 ou M. Une véritable coopération a été évoquée au niveau des zones tissulaires hypoxiques détruites par la chimiothérapie, permettant une meilleure destruction cellulaire par l'irradiation. De plus, l'irradiation améliore la pénétration des cytostatiques au sein même de la tumeur.

*Au niveau moléculaire*, la stimulation de l'apoptose résulterait de l'induction de voies communes et de voies complémentaires. Au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN), les cassures monocaténares se transformeraient en cassures bicaténares. De plus, la réparation des cassures bicaténares radio-induites serait inhibée par certains produits de chimiothérapie comme le cisplatine, le carboplatine ou l'étoposide.

La *coopération spatiale* qui correspond à la diffusion de la chimiothérapie dans le but d'éradiquer d'éventuelles micro métastase à distance.

La *coopération temporelle* de la radio chimiothérapie concomitante tente de bloquer la repopulation tumorale entre deux séances d'irradiation.

### **c-2-La chimiothérapie néoadjuvante :**

La chimiothérapie faite avant la radiothérapie (*néo-adjuvante*) a pour but d'induire une réduction du volume tumoral, ceci pour que les irradiations ne concernent qu'un volume tumoral le plus faible possible. La radiothérapie est alors à visée curative, elle évite un acte chirurgical agressif et invalidant comme l'exérèse des tumeurs du pharyngolarynx. La chimiothérapie première peut traiter la maladie généralisée et la radiothérapie va traiter la maladie localisée (exemple des lymphomes malins non Hodgkiniens traités par une chimiothérapie et une irradiation de l'anneau de Waldeyer).

### **c-3-La chimiothérapie adjuvante :**

La chimiothérapie faite après un traitement locorégionale a pour but de prévenir la survenue de métastases. Dans cette situation, son efficacité reste encore à prouver dans les cancers des VADS.

Jusqu'à présent la chimiothérapie adjuvante n'occupe aucune place dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures.

### **2-Radiothérapie à visée palliative :**

C'est l'irradiation de tumeurs primitives ou de localisations secondaires de tumeurs primitives, en dehors de toutes ressources thérapeutiques curatives, dans le but d'améliorer le confort et la qualité de vie du malade en soulageant des symptômes tels que la douleur, la compression (compression médullaire, syndrome cave supérieur ....) ou l'hémorragie .on parle alors de : Radiothérapie antalgique ; radiothérapie décompressive et radiothérapie hémostatique.

Elle constitue environ le tiers de l'activité d'un service de radiothérapie. L'irradiation se fait souvent de façon accélérée en délivrant de fortes doses par fractions (Traitement hypo fractionné).

## **D-IMPACT ET EFFETS DES RADIATIONS IONISANTES SUR LES GLANDES SALIVAIRES :**

### **1-Conséquences histologiques : (87)**

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures malgré que ses effets secondaires altèrent la qualité de vie des patients traités. Les troubles de la salivation sont dus à l'extrême radiosensibilité des cellules acineuses des glandes salivaires.

Il existe plusieurs hypothèses expliquant le mécanisme des dommages causés, dans les premières phases de la radiothérapie.

La première hypothèse, suggérée en 1984 : se base sur la présence de granules de sécrétion dans les cellules excrétrices. En effet, les cellules excrétrices salivaires subiraient une perméabilisation de leur membrane plasmique, induite par une peroxydation des lipides. Ces changements dans la structure membranaire conduisent à la libération des enzymes protéolytiques contenues dans les granules. La cellule serait alors lysée avant de disparaître.

La seconde hypothèse, est la plus probable, serait que les radiations ionisantes agiraient sur les récepteurs muscariniques des cellules acineuses.

Ces récepteurs sont responsables de la transmission du signal qui commande l'excrétion liquidienne. Il n'y aurait donc pas de lyse cellulaire significative dans les premiers temps de la radiothérapie pouvant expliquer la diminution du flux salivaire.

Selon les études cliniques utilisant la scintigraphie salivaire, il apparaît que le piégeage du Tc-pertechnetate n'est pas affecté alors que l'excrétion salivaire est sévèrement réduite dans les premiers temps de la radiothérapie. Ces résultats semblent donc indiquer que le volume tissulaire est intact à ce stade du traitement, ce qui confirme la seconde hypothèse. (88)

Après les premières semaines de radiothérapie, les patients voient la viscosité de leur salive augmenter en raison de la diminution de la quantité d'eau sécrétée à la fin de la première semaine de traitement (soit après que 10 grays aient été délivrés), la production salivaire diminue de 60 à 90%. (89)

Dans un deuxième temps, on observe au niveau du parenchyme glandulaire une diminution de l'activité mitotique qui s'explique par les dommages causés par les radiations sur l'ADN.

Après une forte dose d'irradiation (plus de 60 grays), les changements dégénératifs progressent, la glande s'atrophie et devient fibrotique. Il en résulte une perte du stock des cellules acineuses qui n'est pas réapprovisionné par les cellules de la couche basale, dont un grand nombre a subi une apoptose. Par ailleurs, le patient peut récupérer totalement sa fonction à condition que la dose moyenne reçue par les glandes salivaires soit inférieure à 26 grays (90).

Il existe donc deux mécanismes bien distincts pour expliquer les troubles de la fonction salivaire après irradiation, en premier lieu, ces dysfonctions seraient dues à un défaut de fonction des cellules acineuses, puis plus tard, à une perte du stock des cellules acineuses.

Dans une étude incluant soixante –cinq patients irradiés au niveau de la région cervico-faciale six mois au préalable, Epstein et al, ont montré que 91% d'entre eux souffraient d'hyposialie, 75% de dysgeusie, 63% de dysphagie, 60% de douleurs ou sensation de brûlures, 50% de dysphonie, 43% de troubles de la mastication et 38% de dégradation de l'état dentaire. Même si le manque de salive n'est pas toujours directement lié à l'origine de ces troubles, il potentialise les lésions tissulaires engendrées par la radiothérapie. (91)

D'après Coppes et al, on observe dès la première semaine de radiothérapie, après une dose d'environ 15Gy, une diminution de 90% du flux salivaire total. A ce stade, la glande apparaît encore histologiquement normale et les mécanismes physiopathologiques semblent liés à une altération des signaux intracellulaires et/ou de la membrane cellulaire. Si l'irradiation est arrêtée à ce stade, une récupération fonctionnelle reste possible. Si le traitement est poursuivi, le flux reste stable et s'améliore même légèrement à la fin du traitement. Néanmoins, sur le plan histologique, apparaît une destruction progressive des acini salivaires, accompagnée d'inflammation et de fibrose interstitielle. L'atteinte touche de façon égale les glandes parotides et les glandes sous mandibulaires. Les nouvelles formes de fractionnement des rayons ne semblent pas aggraver la destruction glandulaire. (92)

Trois ans après une radiothérapie, 64% des survivants présentent une xérostomie modérée à sévère. Cette xérostomie est due à une hyposialie, séquelle apparaissant pour une dose d'irradiation totale supérieure ou égale à 35 grays. Son intensité peut être modérée à forte jusqu'à atteindre l'asialie, c'est-à-dire une absence totale de sécrétion. (53)

## **2- Effets de la radiothérapie sur la composition salivaire :**

### **a-Effets sur la sécrétion d'immunoglobuline A salivaire :**

On sait que la fréquence d'infection respiratoire augmente après une radiothérapie de la sphère oro-faciale. Les mécanismes de contrôles immunologiques sont responsables de l'équilibre de la flore bactérienne de notre système respiratoire supérieur. Le système immunitaire local est constitué d'IgA et d'IgG qui dérive du sérum. L'IgA salivaire est un composant majeur du système de défense muqueux de cette région (93)

Le traitement par radiothérapie de la sphère oro-faciale s'accompagne de profondes modifications de la composition de la flore microbienne orale, bien que la concentration bactérienne totale reste inchangée. On observe les variations les plus sensibles concernant les streptocoques virulents, les candidas ou les staphylocoques virulents (94)

La mesure du taux d'IgA est basée sur le principe du dosage anticorps-antigène. Les études montrent que des doses croissantes de radiations altèrent la concentration salivaire d'IgA. Les modifications de la microflore orale pourraient être en partie liées aux variations de concentration en IgA. L'irradiation des glandes salivaires a pour conséquence de détruire le système immunitaire local ainsi que la barrière muqueuse, affaiblie par la mucite. Ces changements au niveau de la microflore bactérienne interfèrent avec l'équilibre entre les streptocoques saprophytes et les bactéries pathogènes, ce qui a pour effet d'augmenter la susceptibilité aux infections. La diminution du taux d'IgA est cependant insuffisante pour expliquer à elle seule la prévalence carieuse observée chez ce type de patient, mais renforce l'effet cariogène de l'hyposialie (95).

#### **b-Effets sur la composition protéique salivaire :**

##### **b-1- 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. Elle est considérée comme la première ligne de défense de l'organisme de par ses fonctions antibactériennes antivirales anti-inflammatoires et anti- oxydantes .Sa capacité de chélater le fer privant ainsi les microorganismes de ce nutriment essentiel à leur croissance, explique en partie son action antimicrobienne. (96)

La concentration en lactoferrine dosée chez les patients ayant subi une radiothérapie des voies aéro-digestives supérieures six mois plus tôt, est bien supérieure aux concentrations retrouvées sur des personnes saines (environ 24 fois plus importante selon Almstahl et wilktrom, 2001) . (94).

Ces résultats sont dus à l'exsudat inflammatoire consécutif aux radiations et qui suinte au niveau des muqueuses. Ce taux diminue ensuite graduellement dans le temps. Ces sujets possèdent en outre un pH significativement plus bas que la moyenne. Les expériences in vitro montrent que les fonctions bactéricide et bactériostatique de cette protéine sont perturbées par un pH acide, mais de façon différente selon les bactéries.

L'action bactéricide de la lactoferrine est efficace sur *fusobacterium nucleatum* dont la concentration diminue suite au traitement de radiothérapie. Il semble néanmoins que son efficacité antifongique est réduite en milieu acide, comme en témoigne les taux élevés de *candida albicans* relevés chez ces mêmes patients (97).

La lactoferrine n'a pas non plus d'effet sur les *lactobacillus* dont la concentration augmente plus ou moins significativement (94,98).

Dans les deux bras expérimentaux étudiés par Almstahl et al .La croissance du *lactobacillus spp* et *candida albicans* est favorisée très probablement par le pH acide du milieu qui paraît comme facteur fortement contributif. (94)

## **b-2- Le lysozyme :**

Le lysozyme a une activité antibactérienne importante dans la salive. Il n'a pas été mis en évidence une modification significative du taux de lysozyme au cours de la radiothérapie mais il existe une corrélation inverse statistiquement significative entre le lysozyme et le pH salivaire.

## **b- 3- L'amylase :**

L'amylase est une des principales enzymes de la salive. C'est un bon indicateur de l'activité des cellules séreuses. Sa concentration diminue après une radiothérapie cervico-faciale et atteste des dommages causés au niveau des glandes salivaires.

Almstahl et al (97) a comparé la concentration de la lactoferrine, d'amylase et de mucine 5b dans la salive entière stimulée collectée de sujets atteints d'hyposialie radio-induite, de sujets avec le syndrome de sjoëgren , l'hyposalivation d'origine inconnu ou médicamenteuse à un groupe contrôle en bonne santé. Pour être inclus, les sujets devaient être entre 35 et 70 ans et aient au moins dix dents, pas de prothèses amovibles ou d'implants et un taux de sécrétion non stimulé de 0,1 ml / min.

La concentration d'amylase différait significativement entre les groupes. Le groupe *de radiothérapie a affiché la plus faible concentration d'amylase, environ 30% de la valeur de contrôle* ; dans le groupe du syndrome de sjoëgren, la concentration de l'amylase était d'environ 70% de la valeur des contrôles, alors qu'il était d'environ 92% dans le groupe inconnu (non significatif).

#### **b-4- Les mucines :**

Les mucines ou glycoprotéines muqueuses sont sécrétées par les cellules acineuses des glandes sous mandibulaires, sublinguales et des glandes accessoires. 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) un film recouvrant l'email protégeant les dents et les muqueuses des agressions mécaniques, bactériennes et virales.

Après une radiothérapie de la sphère oro-faciale, on observe une diminution significative de la production par minute de muc5b (10%) par rapport au contrôle (100%). Cela pourrait conduire à une réduction de la protection des tissus buccaux et causer des dommages au niveau de la muqueuse buccale. (97)

#### **b- 5- Epidermal growth factor (EGF) : (99)**

Epidermal growth factor est présent dans les fluides biologiques, y compris la salive, et joue un rôle important dans la protection de la barrière épithéliale et dans la cicatrisation des muqueuses, il existe un lien entre le taux d'EGF mesuré et la sévérité de la mucite consécutive à une radiothérapie de la sphère oro-faciale, plus la concentration d'EGF mesurée avant et pendant le traitement est faible, plus la mucite est sévère.

#### **b-6 –Les anions salivaires et le pH :**

La radiothérapie a un impact significatif et prolongé sur certaines espèces anioniques, ce qui contribue probablement à l'augmentation des propriétés cariogènes et à la diminution des capacités antimicrobiennes de la salive chez les

patients ayant subi une radiothérapie. , les anions organiques comme le lactate, l'acétate et le propionate provoquent une diminution rapide du pH et la déminéralisation des tissus dentaires durs, tandis que les anions phosphate contribuent à la capacité tampon de la salive et à la reminéralisation des dents.

De plus, les anions phosphate jouent un rôle important dans la capacité antimicrobienne de la salive, car ils ont démontré qu'ils inhibent les activités des protéines salivaires. Le nitrate s'est avéré être une source importante de nitrite salivaire et d'oxyde nitrique, qui fournissent une protection contre les pathogènes microbiens dans la cavité buccale et le tube digestif. De même, le système de peroxydase salivaire, dont le thiocyanate fait partie intégrante, contribue également aux défenses innées. Les changements documentés dans les espèces anioniques ont été persistants pendant au moins un an et peuvent contribuer à l'augmentation des propriétés cariogènes et à la réduction des capacités antimicrobiennes de la salive post-radique.

En 1976, Dreizen et al. montrent une forte diminution du flux salivaire stimulé atteignant 83,3% dans les six premiers mois. *La diminution va s'accroître* dans les trois mois suivant l'arrêt de la radiothérapie. Ils étudient aussi les modifications de compositions ioniques de la salive. Ils notent *une diminution de la concentration des ions bicarbonates* responsable d'une diminution du pH, passant d'une valeur moyenne de 7 avant traitement à 6,83, ainsi que du pouvoir tampon de la salive, pour lequel ces ions jouent un rôle primordial, qui *chute de 44%*. Ils observent en *revanche une augmentation de la concentration en ions sodium, chlorure, calcium et magnésium ainsi qu'une baisse de la concentration en protéines*. Cette variation semble indépendante des taux sériques enregistrés, ils en déduisent donc que ces variations sont dues à un dysfonctionnement glandulaire et n'altèrent pas les constantes sériques. Selon les auteurs, ces variations semblent être dues à des altérations de la fonction

acinaire mais aussi à des défauts de réabsorption dans les canaux striés lors de l'élaboration de la salive définitive. On obtiendra donc chez les patients irradiés une salive rare, peu riche en eau, plus riche en ions donc plus concentrée. ( 91)

Pow a étudié en 2016 les changements anioniques salivaires chez 30 patients atteints de carcinome nasopharyngé traités par radiothérapie, la salive entière stimulée a été prélevée au départ à 2, 6 et 12 mois après la radiothérapie, les niveaux d'anions salivaires ont été mesurés par chromatographie ionique.

*Au bout de 2 mois après la radiothérapie, on a noté une augmentation significative des taux de chlorure, de sulfate, de lactate et de formate, alors que des réductions significatives des taux de nitrate et de thiocyanate ont été observées, aucun autre changement dans ces taux d'anions n'a été observé à 6 et 12 mois, aucun changement significatif n'a été observé dans les taux de phosphate, d'acétate ou de propionate pendant toute la période d'étude.* (100)

Les taux d'écoulement ont été significativement réduits à 2 mois (0,060 ml / min) après radiothérapie, comparativement à la valeur initiale (0,846 ml / min). Le pH salivaire a suivi une tendance similaire, avec une diminution significative à 2 mois (pH = 6,166) par rapport à la ligne de base (pH = 6,953), à 2 mois après la radiothérapie, on observe une augmentation significative des taux de chlorure (101.37), de sulfate (0.25), de lactate (0.31) et de formiate (0,03), avec des réductions concomitantes de nitrate (0.07) et de thiocyanate (0.08) .Aucun autre changement dans ces niveaux d'anions n'a été observé à 6 et 12 mois. Aucun changement significatif n'a été trouvé dans les niveaux de phosphate, d'acétate ou de propionate tout au long de la période d'étude (tableau8).

	BL	2 months	6 months	12 months	Time*	Time^
					p-value	Multiple Comparisons
Chloride	27.31(16.81–42.78)	101.37(83.75–110.73)	94.77(74.05–113.59)	96.20(82.71–109.64)	<0.001	(BL) < (2), (6), (12)
Nitrate	0.21(0.07–0.75)	0.07(0.04–0.20)	0.06(0.04–0.14)	0.07(0.04–0.13)	0.015	(BL) > (2), (6), (12)
Phosphate	3.58(2.25–4.53)	3.74(3.11–5.26)	4.15(2.87–4.98)	3.77(3.38–6.13)	n.s.	-
Sulphate	0.10(0.08–0.16)	0.25(0.20–0.34)	0.22(0.16–0.31)	0.24(0.16–0.31)	<0.001	(BL) < (2), (6), (12)
Thiocyanate	0.30(0.17–0.44)	0.08(0.00–0.20)	0.06(0.00–0.19)	0.08(0.00–0.27)	<0.001	(BL) > (2), (6), (12)
Lactate	0.01(0.00–0.08)	0.31(0.03–0.56)	0.15(0.04–0.61)	0.13(0.03–0.66)	<0.001	(BL) < (2), (6), (12)
Acetate	0.54(0.36–0.98)	0.68(0.41–0.92)	0.59(0.18–1.23)	0.51(0.22–0.87)	n.s.	-
Propionate	0.05(0.02–0.11)	0.07(0.02–0.15)	0.06(0.02–0.18)	0.07(0.02–0.12)	n.s.	-
Formate	0.01(0.01–0.05)	0.03(0.01–0.09)	0.04(0.01–0.07)	0.04(0.02–0.10)	0.011	(BL) < (2), (6), (12)

BL = baseline,

\*Friedman test comparing the differences of medians over the four time points

^Wilcoxon signed rank test comparing the differences of medians between two time points

doi:10.1371/journal.pone.0152817.t002

**Tableau 14** : Concentrations anioniques (mmol/l) au départ et 2,6 et 12 mois après la radiothérapie (100)

## **E-LES AUTRES ÉTIOLOGIES DE LA XÉROSTOMIE :**

La radiothérapie ne représente pas la seule source de xérostomie ; il existe plusieurs autres étiologies notamment :

### **1-Les étiologies physiologiques : (101)**

*La ménopause* : La femme observe une hyposialie, allant de la simple sensation désagréable de bouche sèche à des douleurs et des modifications du goût.

*Grossesse* : On observe une sialorrhée intense chez la femme enceinte en début et au cours du deuxième et troisième trimestre, elle est en rapport avec les carences vitaminiques (vitamine A, B12, C) et les changements hormonaux.

*La sénescence* : Avec l'âge, les glandes salivaires diminuent en nombre et en taille. Cette atrophie concerne aussi bien les glandes salivaires principales que les accessoires.

*La déshydratation* : Le risque d'hyposialie est particulièrement important chez les personnes âgées pour deux raisons : l'eau corporelle diminue avec l'âge d'environ 15% et la sensation de soif diminue. Il faut donc sensibiliser la personne âgée à boire fréquemment.

### **2 -Les étiologies pathologiques innées :**

Le syndrome de Gougerot Sjogren (SGS) est une maladie auto-immune caractérisée sur le plan histologique par *une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines, en particulier des glandes salivaires et lacrymales, aboutissant à leur dysfonctionnement* avec pour traduction clinique un syndrome sec salivaire et oculaire. (102)

### **3-Le diabète :**

*Le diabète* : Trouble du métabolisme hydrocarboné lié soit à un déficit d'insuline, soit à une résistance anormale à cette hormone.

Moore et al ; ont montré une nette tendance à l'hyposialie des patients diabétiques de type I par rapport aux sujets témoins. Chez les adultes, la prévalence de la xérostomie chez les sujets diabétiques varie entre 12,5% et 53,5%, comparée à 0-28,4% chez les sujets non diabétiques (103)

Kao et al ; ont montré par scintigraphie que les patients atteints de diabète de type II ; souffraient de dysfonctionnement des glandes salivaires sur le plan qualitatif et quantitatif (la prévalence de la xérostomie chez les sujets diabétiques arrive à 45% comparée au contrôle 2,5%), la polyurie, la polydipsie ainsi que les désordres neurosensoriels présents chez les diabétiques pourraient être responsables de cette sensation de sécheresse . (104)

### **4 -Etiologies nutritionnelles : (105)**

#### **a-Hypovitaminose A**

Les modifications produites au niveau de nombreuses structures épithéliales doivent être considérées comme les plus caractéristiques conséquences d'une carence en vitamine A. Les séquences de l'atteinte épithéliales peuvent se schématiser ainsi :

- ❖ Atrophie de l'épithélium concerné.
- ❖ Prolifération réparatrice des cellules basales.
- ❖ Croissance et différenciation en un épithélium stratifié kératinisé.

La métaplasie kératinisante se rencontre notamment au niveau des glandes salivaires (parotides, sous-mandibulaire et glandes accessoires de la cavité buccale). Un des faits les plus intéressants dans la carence en vitamine A est la préservation par les cellules épithéliales, de l'identité de l'épithélium original d'un bout à l'autre de la période de métaplasie.

Les cellules peuvent reprendre leur morphologie et leur fonction originale sans subir de division, à condition d'être approvisionnées en vitamine A.

La chromatine nucléaire n'est pas affectée par la carence vitaminique.

Cliniquement, une hyposialie résulte de ces métaplasies concomitantes au niveau des acini et des canaux salivaires.

La vitamine A possède donc la potentialité remarquable de régulation de la croissance des cellules épithéliales et de leur différenciation. Dans des conditions nutritionnelles défavorables, les cellules cesseraient de se multiplier et reviendraient à un stade différencié mieux adapté à leur survie.

#### **b-Hypovitaminose B12 :**

Elle entraîne une atteinte des cellules épithéliales avec élargissement et altération des noyaux engendrant une baisse de la sécrétion salivaire. Cette hypovitaminose B12 est responsable de l'anémie de Biermer.

Une langue lisse, pâle, d'aspect vernissé, brillant et sec est le principal signe clinique buccal de cette anémie.

#### **c-Hypovitaminose C :**

Les glandes salivaires sont aussi affectées par les taux réduits d'acide ascorbique engendrant un syndrome de sécheresse buccale.

Cette xérostomie prédispose à une sensibilité diffuse de la muqueuse buccale.

#### **d-Carence protidique (106):**

Les grandes malnutritions s'accompagnent parfois d'hyperplasie parotidienne pouvant être suivie de celle d'autres glandes salivaires. Le Kwashiorkor est une malnutrition proteino-calorique qui associe une parotidomegalie à une hépato-splénomégalie. Le phénomène peut de même intéresser les glandes sous mandibulaires et les glandes lacrymales.

Ces sialoses nutritionnelles n'ont pas pour seul inconvénient de tuméfier les glandes salivaires et de les exposer à des complications inflammatoires, elles engendrent des altérations qualitatives et quantitatives de la salive.

#### **e-Surcharge en hydrate de carbone (106) :**

L'excès d'aliments riches en amidon (pain, pomme de terre) détermine une dystrophie parotidienne avec une hyperplasie modérée et silencieuse. L'histologie met en évidence la clarté des cellules acineuses, pauvres en grains de sécrétion et la dégénérescence adipeuse de la glande, ce qui entraîne un déficit salivaire modéré.

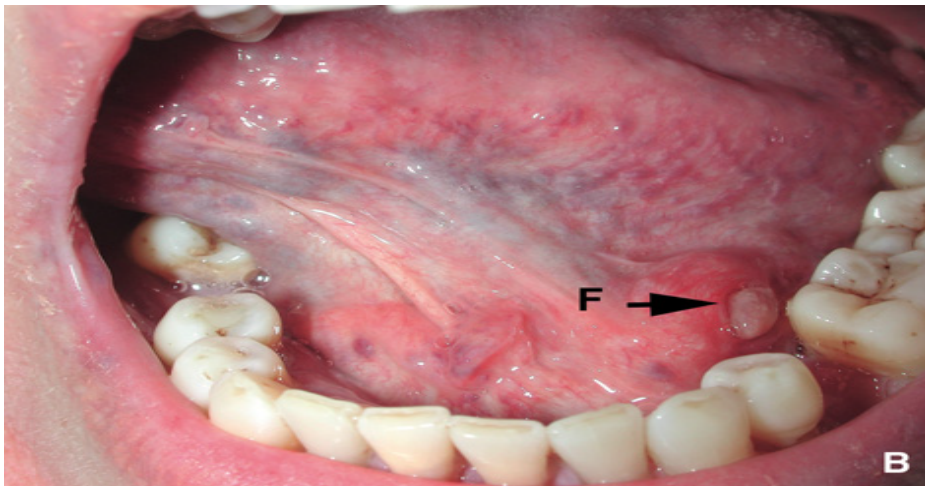
### **5-Etiologies pathologiques acquises :**

#### **a-Tumeurs malignes des glandes salivaires :**

Les lésions chroniques dégénératives et les cancrs peuvent être la cause d'hyposialie. La radiothérapie impliquée dans le traitement est responsable d'un déficit salivaire ainsi que le traitement chirurgical consistant en la suppression partiel ou totale de la glande.

## **b- Les lithiases salivaires :**

La lithiase de la glande sous mandibulaire est la plus fréquente devant la lithiase parotidienne. En général, ces calculs sont uniques, mais peuvent être multiples. Ils sont situés soit dans les canaux glandulaires, soit dans le canal excréteur.



**Figure 25 :** Lithiase sous mandibulaire gauche. Le calcul s'est éliminé spontanément en laissant un orifice fistuleux (F) au niveau de la crête salivaire.

## **6-Etiologie médicamenteuse : (107) (108)**

Les grandes familles de médicaments hyposialants sont les suivants :

- Les antihypertenseurs : On distingue plusieurs sous classes
  - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : Captopril, Enalapril, Périndopril.
  - Les antihypertenseurs centraux : Clonidine, Rélminidine.
  - Alpha 1 bloquant : Prazosine
  - Inhibiteurs calciques : Diltiazem

- Béta bloquants : Aténolol ; Carvédilol
- Les antibiotiques : Terramycines, Erythromycine, Chloramphénicol.
- Les psychotropes et les antidépresseurs tricycliques:( Anafranil\* Laroxyl\*), sont responsables de **50%** des hyposialie médicamenteuses. (109). Les inhibiteurs de la monoamine Oxydase IMAO (Marsilid\*, Niamide\*), les neuroleptiques (Haldol\*, Largactil\*) et les benzodiazépines (xanax\* valium\* temesta\*)
- La chimiothérapie : Certains agents tels que la doxorubicine entraîne une altération de la sécrétion salivaire favorisant l'apparition de la xérostomie. Certains anticancéreux cytotoxiques (comme la bléomycine) exposent fréquemment à une sécheresse buccale notamment par altération des glandes salivaires.
- Les antiparkinsoniens (Artane\*) : La sécheresse buccale est classée parmi les principaux effets indésirables
- Les antispasmodiques (Atropine\*), des antiépileptiques, des anticonvulsivants, des antiémétiques, des antalgiques, des diurétiques, des laxatifs, des contraceptifs, des anticoagulants, des coronarodilatateurs, des anti- arythmiques et d'autres encore, dont les effets sont variables sur la sécrétion salivaire allant d'une légère hyposialie à une asialie vraie.

## **7-Etiologies toxiques : (110)**

### **a- Le tabagisme :**

La nicotine inhibe légèrement la sécrétion salivaire car c'est un antagoniste de l'acétylcholine qui la rend inactive sur les synapses ganglionnaires. Aussi la nicotine est un puissant vasoconstricteur central et périphérique provoquant ainsi une sensation de dessiccation muqueuse.

### **b- L'éthylisme :**

L'alcoolisme induit une dystrophie salivaire. L'hyperplasie des parotides s'observe chez 70% à 80% des éthyliques surtout à la phase des pré-cirrhoses. Bilatérale, symétrique et indolore, elle reste toujours modérée et ne s'accompagne pas de signes inflammatoires. L'étude de la salive montre une augmentation de l'activité amylasique et un abaissement du pH.

L'étude histologique met en évidence l'aspect aquipare (qui produit ou contient de l'eau ou une sécrétion aqueuse) des cellules acineuses, claires, turgescentes et pauvres en grains de sécrétion.

## **8-Etiologies virales :**

### **a-Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) :**

Lin et al, en 2003 ont étudié les dysfonctionnements salivaires liés à l'infection par le V.I.H dans les stades précoces, c'est-à-dire pour les stades biologiques où le patient se situe au-dessus de 200 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> de sang (en dessous de ce taux, la personne contaminée présente de nombreux symptômes généraux) et montre une diminution significative du flux salivaire, qu'il soit stimulé ou non. (111)


Groupe	Nombre	Salive parotidienne non stimulée	Salive sous-mandibulaire, sublinguale non stimulée	La salive parotidienne stimulée	La salive sous-mandibulaire, sublinguale stimulée
Témoin	50	0.48+/-0.05	0.13+/-0.01	0.43+/-0.04	0.49+/- 0.01
VIH	139	0.13+/-0.02	0.10+/-0.01	0.23+/-0.02	0.30+/- 0.01
		<b>-35%</b>	<b>-23%</b>	<b>-47%</b>	<b>-39%</b>

**Tableau 15** : Variations du flux salivaire chez les patients atteints d'infection par le VIH stades précoces. (111)

On constate donc une réduction notable du flux salivaire. Ce résultat est confirmé par une précédente étude, réalisée par Lin et al, en 2006 (112), qui démontre l'hyposialie provoquée par l'infection par V.I.H. dans tous les stades de l'infection. La plainte de xérostomie évoquée par les patients atteints du VIH, semble donc être effective et sera un cofacteur de développement des signes buccaux de cette maladie (113).

### **b-Hépatite C :**

Dans le cas d'une infection au virus de l'hépatite C, la xérostomie est présente dans 12% des cas. Les manifestations extra-hépatiques de l'infection par l'hépatite C comprend des atteintes des glandes salivaires qui ont lieu dans 10 à 33% des cas. Elle est aussi observée dans l'infection par le virus Epstein-Barr. (114).



*IV - PRISE EN CHARGE  
THERAPEUTIQUE  
DE LA XEROSTOMIE  
RADIO-INDUITE*

## **A-STRATÉGIE DE GESTION : (115)**

1. Les patients porteurs du cancer des voies aéro-digestives supérieures doivent, avant toute prise en charge thérapeutique, bénéficier d'une réunion de concertation pluridisciplinaire incluant une évaluation bucco-dentaire.
2. Une consultation dentaire, et la mise en route d'un traitement bucco-dentaire approprié avant l'induction du traitement radiothérapeutique permettent une diminution des complications, un meilleur confort des malades et participent ainsi à l'amélioration des résultats thérapeutiques.
3. L'équipe soignante a l'obligation :
  - D'informer les patients des règles à respecter (arrêt des toxiques : type tabac et alcool).
  - Délivrer une bonne éducation : hygiène bucco-dentaire
4. Il faut prévenir les complications chaque fois que cela est possible :

L'hygiène buccodentaire rigoureuse avec utilisation de pâtes dentifrice fluorées diminuant la fréquence des caries, nettoyage soigneux des prothèses mobiles ; *le traitement des infections et un régime alimentaire équilibré et non cariogène.*

## **B- MOYENS PROPHYLACTIQUES : (116) (117)**

### **a- Les mesures préventives hygiéno-diététiques :**

En complément des traitements proposés par l'équipe de soin (la radiothérapie, la chimiothérapie adjuvante, néo adjuvante, RCC ....), les mesures préventives hygiéno-diététiques est la pierre angulaire de la prise en charge de la xérostomie.

#### **a-1- Les mesures prophylactiques d'hygiène buccodentaire :**

Elles sont indispensables en cas d'insuffisance ou d'absence de sécrétion salivaire .Elles limitent le risque d'infections buccales et préservent un bon état dentaire :

- ❖ Un brossage soigneux et régulier des dents (ou des prothèses dentaires) après chaque repas.
- ❖ L'utilisation de fil dentaire, dentifrice fluoré, de bains de bouche bicarbonatés (à préférer aux solutions contenant de l'alcool accentuant la sécheresse) trois à quatre fois par jour et d'éviter les aliments cariogène. et le contrôle régulier de l'état bucco-dentaire (tous les 6 mois).

En tant que pharmaciens on doit orienter la personne, au moment approprié, vers des spécialistes (chirurgien-dentiste, diététicien, nutritionniste, orthophoniste...). Les mesures hygiéno-diététiques à privilégier doivent être discutées en tenant compte des besoins, des goûts, des habitudes de chacun et du mode de vie. Il convient d'associer à l'alimentation une notion de plaisir pour stimuler d'autant plus la sécrétion salivaire, et de privilégier les aliments frais, onctueux, veloutés, faciles à avaler, et nutritifs.

### **a-2- Conseils pour stimuler la sécrétion salivaire (annexe 2)**

- ❖ Mastication des aliments durs (carotte, céleri...).
- ❖ Succion des glaçons, des noyaux de pruneaux de cerise ou des rondelles de fruits frais (ananas, kiwi, orange, melon, pastèque...).
- ❖ Consommation des chewing –gums, des gommes à mâcher fluorées sans sucre, des comprimés à sucer vit C en vente en pharmacie
- ❖ Grignotage des graines de fenouil et des graines de fenugrec plusieurs fois.
- ❖ Boire 2 à 3 tasses de thé au gingembre mélangé au miel quotidiennement
- ❖ Gargarisme avec de l'eau tiède salée ou citronné 3 ou 4 fois par jour.

### **a-3-Conseils pour éviter la dysphagie :**

Les textures collantes, pâteuses, caoutchouteuses, épaisses, sèches, dures et fibreuses (certaines viandes et légumes) sont difficiles à avaler en cas de bouche asséchée. Il est conseillé de rappeler aux patients de privilégier :

- ❖ les préparations tendres et homogènes, les aliments coupés très finement, hachés, moulinés et rendus liquides en ajoutant du lait ou du bouillon de légumes (purées) permettant une mâche facilitée, un délitement en bouche sans effort et une déglutition plus aisée .
- ❖ Les textures savoureuses, en nappant les préparations de sauces (béchamel, jus de viande, mayonnaise) ou en ajoutant des corps gras (beurre, lait, crème fraîche) pour lier les ingrédients et donner de l'onctuosité.

- ❖ L'association de légumes à texture souple ou rendus plus tendres grâce à une cuisson plus poussée des féculents afin d'en faciliter la déglutition.
- ❖ Des yaourts crémeux et goûteux.

#### **a-4-Aliments à éviter :**

- ❖ Les aliments pouvant léser la muqueuse déjà fragile (très épicés, acides, salés, durs ou croustillants tels que la croûte de pain, les fruits secs...)
- ❖ Les boissons à base de caféine (café, thé, certaines boissons gazeuses) accentuant la sécheresse buccale.
- ❖ Les aliments très sucrés (cariogènes), l'alcool sous toutes ses formes ainsi que le tabac.
- ❖ Respirer par le nez et non par la bouche, autant que possible.
- ❖ Si possible, éviter de prendre des médicaments comme les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires, les antidépresseurs et les antispasmodiques qui peuvent causer une sécheresse de la bouche.

#### **a-5- Maintien d'un apport hydrique suffisant :**

- ❖ Consommer une quantité suffisante d'eau (au moins 1,5 L par jour) régulièrement et fréquemment, par petites gorgées, dès le réveil afin d'humidifier la bouche ainsi qu'au cours des repas pour humecter et lubrifier le bol alimentaire et faciliter la déglutition, mais sans excès car une trop grande quantité de liquide remplirait l'estomac et réduirait l'appétit.

- ❖ Consommer des aliments liquides (jus de fruits, jus de légumes, tisane de camomille, lait, les soupes), régulièrement et fréquemment, par petites gorgées, dès le réveil.
- ❖ Des glaces qui procurent une sensation de fraîcheur, des yaourts et des boissons lactées fraîches,
- ❖ Appliquer sur les lèvres un baume hydratant (vaseline, gel d’aloe vera, stick...)
- ❖ Inhaler de la vapeur à l’occasion pour aider l’hydratation des voies nasales et respiratoires.
- ❖ Utiliser de pulvérisateur d’eau thermale permettant de garder une bouche humide et fraîche.



**Figure 26** : Exemples de pulvérisateur d'eau thermale

## **b-Conseils complémentaires :**

- ❖ Il est préférable d'ajouter quelques gouttes de jus de citron dans une eau minéralisée plutôt que de sucer directement des rondelles de citron pour éviter l'irritation.
- ❖ D'une manière générale, il est recommandé de fractionner l'alimentation en mangeant en petites quantités, de faire des repas moins importants mais plus fréquents.
- ❖ Pour lubrifier les muqueuses, chaque repas peut être débuté par la prise de deux cuillères de crème fraîche ou autres matières grasses. Les aliments secs (biscuits) peuvent être trempés dans des liquides.
- ❖ Il est recommandé d'utiliser des saturateurs et des humidificateurs d'atmosphère, et de ne pas surchauffer les logements l'hiver .
- ❖ En cas d'apports alimentaires insuffisants et de risque de dénutrition, un enrichissement de l'alimentation quotidienne doit être recommandé afin de fournir, plus de calories et de protéines : Privilégier les aliments riches en protéines (viandes, poissons, œufs, produits laitiers) et enrichir les potages, les purées et les desserts avec du lait entier, des jaunes d'œuf, et du fromage. La prescription de compléments nutritionnels oraux (CNO) liquides peut se faire au moment opportun.

## **C-TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES : (118) (119) (120)**

Lorsque la xérostomie est définitive et en l'absence de potentiel sécréteur, il n'existe aucun traitement curatif. Le traitement est alors purement symptomatique (soulage les patients et joue un rôle de soutien psychologique).

Il existe plusieurs techniques pour apprécier la persistance d'un parenchyme fonctionnel : l'examen clinique, les tests salivaires, la scintigraphie, la sialographie, l'examen cytologique de la salive, voire les biopsies.

Le traitement s'orientera vers des stimulateurs de salive en cas de persistance d'une sécrétion partielle.

Si les glandes salivaires ne produisent plus de salive, le traitement se fera par les substituts salivaires. Cependant, pour leur confort les patients peuvent coupler plusieurs produits.

### **1-Les stimulateurs de salive :**

Si les glandes salivaires ont gardé un potentiel de sécrétion, les patients peuvent essayer de stimuler cette sécrétion pour diminuer la sensation de bouche sèche. Il existe différents stimulateurs de salive :

- ❖ *Les comprimés à sucer*
- ❖ *Les gommes à mâcher*
- ❖ *Les sialagogues*
- ❖ *Les flavonoïdes*

### **a-Comprimés à sucer :**

Ils sont prescrits pour une durée de 5 à 10 jours et assurent un contact avec le principe actif *plus durable* que les bains de bouche. Leur efficacité est souvent modeste, mais ils peuvent constituer un *appoint thérapeutique* apprécié par certains patients.

- ❖ Les *pastilles de vitamine c* (contenant de l'acide citrique considéré comme le meilleur stimulant gustatif).
- ❖ SST® « saliva stimulating tablets » :

SST® sont des comprimés préconisés pour augmenter la production de la salive dans la cavité buccale, quand il y a atteinte de la sécrétion salivaire mais, qu'il existe toujours du tissu glandulaire potentiellement fonctionnel. Constitués de sorbitol, d'acides organiques, d'un tampon calcique et sans sucre.

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. Ils agissent au niveau des papilles gustatives pour stimuler les glandes salivaires. Ils améliorent les propriétés naturelles de la salive en respectant la dentition, même en cas d'utilisation répétée.



**Figure 27 :** Saliva stimulating tablets "SSB"

### **b-Gommes à mâcher :**

La sécrétion de la salive est favorisée par la mastication de ces chewing-gums sans sucre .Un grand nombre se trouve en grande surface : tonigum®, freedent®. Xyléto® est commercialisée au Maroc.

La gamme bioXtra® en pharmacie propose également une gomme à mâcher spécifique.



**Figure 28 : La gamme BioXtra**

### **c- Sialagogues :**

Une substance dite sialagogue, favorise la sécrétion salivaire en stimulant la production de la 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. Prescrits en général pendant 3 à 6 mois, les sialagogues à base de *pilocarpine* sont les plus utilisées.

La pilocarpine est un alcaloïde extrait des feuilles de jaborandi qui appartient à la famille des parasymphomimétiques : elle mime les effets muscariniques de l'acétylcholine après fixation au niveau des récepteurs muscariniques M3 du système nerveux central parasymphomique (121). Elle entraîne donc une stimulation des glandes exocrines en particulier les glandes salivaires, ce qui explique son emploi dans la xérostomie.

Un traitement d'au moins 5mg, trois fois par jour, per os et d'une durée d'au moins huit semaines semble le plus performant. Elle peut être utilisée comme traitement de fond au long cours. L'effet secondaire le plus fréquent de la pilocarpine est la transpiration, et elle est contre-indiquée dans la maladie pulmonaire obstructive chronique ; l'asthme bronchique aigu ; le bronchospasme, l'insuffisance cardiaque congestive, et le glaucome congestif aigu.

L'effet thérapeutique maximal est normalement observé après 4 à 8 semaines de traitement. Un effet plus persistant de la pilocarpine peut être observé lorsque son administration est commencée avant la radiothérapie, continuée pendant, puis arrêtée trois mois après la fin de la radiothérapie.

La pilocarpine est devenue l'objet de la plupart d'essais cliniques sur les stimulants salivaires, pour le traitement de la xérostomie induite par rayonnement. Plusieurs études multicentriques, randomisées, en double aveugle, ont montré que l'administration de pilocarpine permet de diminuer de façon significative les symptômes de la xérostomie après la radiothérapie.

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 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. (120)

Les patients de l'étude ont reçu de chlorhydrate de pilocarpine par voie orale a la dose de 15 mg par jour avec une augmentation optionnelle de 5mg à 5 semaines jusqu'à une dose quotidienne de 25mg au-delà de 9semaine.les résultats montrent que la pilocarpine diminue les symptômes de la xérostomie et améliore la qualité de vie chez deux tiers des patients même si l'apparition de toxicité aigu(transpiration ,diarrhées nausées, vomissements ) a conduit à l'interruption de traitement chez 9% des patients .de plus les patients présentant une augmentation modérée de la quantité de salive considèrent que cela représente tout de même une amélioration significative de leur qualité de vie .

D'autres études ont évalué l'intérêt de l'utilisation de pilocarpine dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, notamment une étude randomisé versus placebo incluant 373 patients, les résultats de cette étude concluent une amélioration chez 60% des patients traités par un médicament à base de pilocarpine *Salagen®* a 20mg par jour contre 30% des patients traités par placebo.

Elle est proposée depuis 1994 par voie orale a raison de 15 à 20 mg par jour chez les patients après irradiation cervico-faciale. Son efficacité a été démontrée dans des essais rigoureux : 50% des malades sont améliorés sous pilocarpine contre 20 à 25% pour le placebo, sans qu'il y ait toujours corrélation entre le flux salivaire et la satisfaction des malades (121).

L'amélioration est progressive et n'atteint son maximum qu'après 8 semaines de traitement, de plus on observe des changements dans la composition de la salive (122).

#### **d –Les flavonoïdes : (123)**

Ces pigments végétaux ont de multiples effets sur l'organisme, un des plus importants étant de réduire la fragilité et la perméabilité des capillaires. Elle possède des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, et vasoprotectrices.

Pris quotidiennement, des antioxydants comme la vitamine C et les flavonoïdes protègent le tissu des gencives contre les détériorations cellulaires et accélèrent leur cicatrisation. Ils aident à lutter contre les attaques des bactéries. *Les flavonoïdes agissent indirectement dans le traitement de la sécheresse buccale, en diminuant l'inflammation buccale et en favorisant la vascularisation des glandes salivaires*. La vitamine C et les flavonoïdes renforcent le tissu conjonctif des gencives et réduisent l'inflammation, surtout s'ils sont absorbés ensemble.

Les suppléments recommandés pour éviter l'inflammation des gencives : Vitamine C/ flavonoïdes (comprimés) :100 mg de vitamine C et 100 mg de flavonoïdes 2 fois par jour.

Les flavonoïdes contenus dans les graines de fenouil stimulent le flux de salive et aident à se débarrasser de la sécheresse de la bouche. De plus, leur saveur aromatique permet de lutter contre la mauvaise haleine qui accompagne souvent la bouche sèche.

- ✓ Grignoter des graines de fenouil plusieurs fois par jour pour traiter la bouche sèche.
- ✓ On peut également mélanger des quantités égales de graines de fenouil et de graines de fenugrec. Rôtis à sec dans une poêle, les broyer à fond et ajouter un peu de sel. Manger 1/2 cuillère à café de ce mélange après chaque repas.

Spécialités ou préparations		Dénomination commune internationale	Exemple de posologie	Action ciblée
Sialogogues (formes commerciales)	Dihydroergotamine-Sandoz®	Dihydroergotamine mésilate	1 comprimé ou 30 gouttes 3x/j	Favorise la vascularisation des glandes salivaires
	Ikaran®	Dihydroergotamine	30 gouttes 3x/j	
	Séglor®	Dihydroergotamine	2 gélules/j ou 30 gouttes 3x/j	
	Evoxac®	Cevimeline	1 comprimé 3x/j	Stimule l'excrétion et la sécrétion salivaire
	Génésérine®	Esérine oxyde	2 granules 3x/j ou 20 gouttes 3x/j	
	Salagen®	Chlorhydrate de pilocarpine	1 comprimé 3x/j	
	SulfarlemS25®	Anétholtrithione	3 comprimés 3x/j	
Sialogogues (préparations de pharmacie)	Teinture mère de Jaborandi®	Feuilles, rutacées	30 gouttes 3x/j	Stimule l'excrétion et la sécrétion salivaire
	Pilocarpine®	Chlorhydrate de pilocarpine	1 comprimé 3x/j ou 30 gouttes 3x/j	

**Tableau 16** : Les différents stimulateurs de la salive (122)

## **2-Les substituant salivaires :**

Les substituts salivaires peuvent être utilisés lorsqu'il n'est *pas possible de stimuler la sécrétion salivaire* car le parenchyme glandulaire est totalement détruit et n'est plus fonctionnel. Ils peuvent également être prescrits, lorsque la fonction salivaire résiduelle est minime et que les stimulants gustatifs et/ou pharmacologiques n'ont pas montré d'amélioration suffisante.

Il existe maintenant de nombreuses salives artificielles dont l'action thérapeutique est très variable suivant les patients. La salive artificielle idéale doit être bien tolérée par les muqueuses irradiées, doit être riche en fluor, sans sucre, avoir bon goût, être active non seulement ponctuellement mais aussi dans le temps, avoir les propriétés physiques de la salive naturelle (viscosité et élasticité) et être antiseptique et antifongique.

Bien que de nombreuses recherches aient été effectuées, le substitut salivaire idéal pouvant être appliqué dans tous les cas n'est pas encore disponible, la plupart des produits commercialisés sont plus visqueux que la salive, ne reproduisent pas les variations de viscosité de la sécrétion salivaire, ne contiennent ni enzymes salivaires, ni immunoglobulines, leur 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 créant ainsi des problèmes d'observance et de coût, leur goût est médiocre et ils ne peuvent être ciblés sur les différents sites intra-oraux (surface de la muqueuse ou de l'émail). L'avenir est à la coopération entre industrie pharmaceutique et biotechnologie pour compléter en macromolécules natives les salives artificielles et moduler leur action en fonction des différentes surfaces et des différentes flores locales.

La majorité des produits proposés est à base de solutions de carboxyméthyl-cellulose avec parfois incorporation de certaines mucines d'origine animale (extraits de glandes sous mandibulaires bovines ou d'estomac de porc) pouvant poser des problèmes de sécurité infectiologique. De nombreuses formulations contiennent des fluorures. Malheureusement, la majorité des produits commerciaux n'a pas été soumise à des essais cliniques contrôlés.

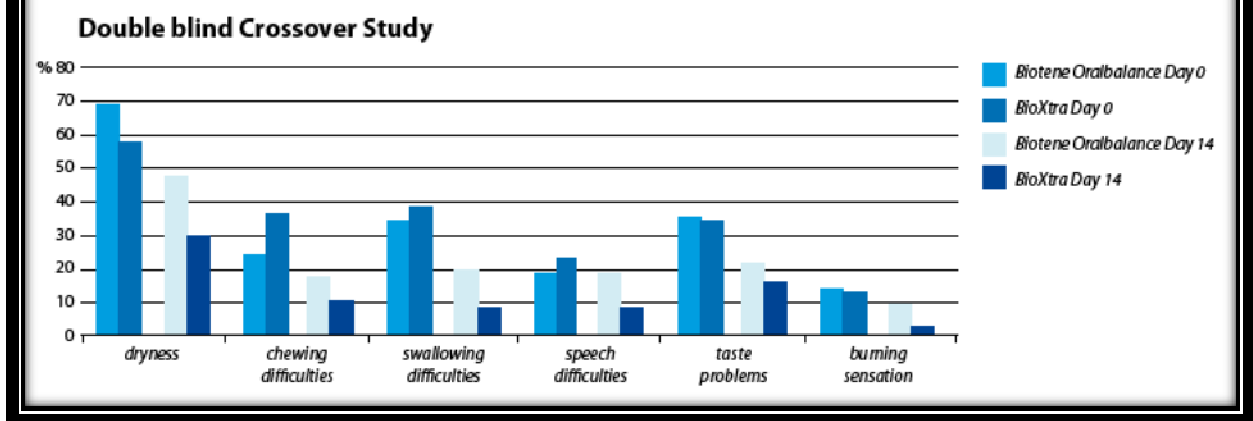
Voici quelques exemples de substituts salivaires: Artisial®, Oralbalance®, Evodry®, BioXtra®, Salinum®. Ils sont commercialisés sous forme de spray ou de gel humectant. Les substituts salivaires peuvent aussi être prescrits sous forme de préparations magistrales, à réaliser par le pharmacien.

La composition des produits BIOXTRA tente de se rapprocher de celle de la salive naturelle. Elle incorpore des protéines salivaires telles que des lactoferrine, lactopéroxydase, lysosyme afin de reproduire un effet antimicrobien. Mais aussi des fluorures, du calcium et phosphate dans un but de protection des tissus durs de l'émail.

D'après Shahdad et Collaborateurs (2005), l'utilisation combinée de la gamme BIOTENE et BIOXTRA améliorent la symptomatologie de la xérostomie post-radique. Par ailleurs, l'étude démontre la supériorité de BIOXTRA par rapport à BIOTENE et ORALBALANCE sur six points :

La sensation de bouche sèche, la mastication, l'élocution, le goût, la sensation de brûlure et la qualité de vie. (120)

*A double-blind crossover study of Biotene Oralbalance and bioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia.*  
 Shadad et al. Eur J Cancer Care 14, 319-326.2005



**Figure 29** : Etude en double aveugle entre Biotène et Bioxtra sur des patients souffrant de xerostomie après radiothérapie. (120)

### Gel-Spray

Facile et pratique à utiliser, le Gel-spray buccal bioXtra soulage instantanément et durablement la sensation de bouche sèche.

Vaporiser sur les gencives, la langue

**Spray de 50 ml**  
**ACL : 434885 2**

et les lèvres aussi souvent que nécessaire.

Agents actifs : Lactoferrine, Lactoperoxydase, Lysozyme, Xylitol, Extrait de colostrum, Fluor (150 ppm)

---

### Gel humectant

Grâce à la présence d'un agent hydratant spécifique, le gel humectant bioXtra apporte une sensation d'hydratation durable. Convient aux porteurs de prothèses.

Appliquer 1 noisette de gel, directement sur les gencives,

**Tube de 40ml**  
**ACL : 757391 1**

la langue et le palais aussi souvent que nécessaire, en particulier le soir au coucher.

Agents actifs : Lactoferrine, Lactoperoxydase, Lysozyme, Xylitol, Extrait de colostrum, Aloe vera

**Figure 30** : La gamme Bioxtra

Le spray buccal aux *triesters de glycérols oxydés (TGO)* (AEQUASYAL® ESAI) est un traitement symptomatique d'action locale qui vise à diminuer la sensation de sécheresse buccale. Il constitue une alternative à l'utilisation d'un substitut salivaire. La haute autorité de santé délivre un avis de commission au sujet d'études rapportant le bénéfice lié à l'utilisation du spray TGO sur la sensation de sécheresse buccale ressentie par le patient. Après 14 jours de traitement, une diminution de 26 à 70% de la sensation de sécheresse buccale est ressentie par le patient, avec une différence significative par rapport au groupe traité par le substitut salivaire de référence dans les essais. (120)

Sur les 91 patients traités par T.G.O, aucun événement indésirable en rapport avec l'administration du produit n'a été rapporté.



**Figure 31** :Pulvérisateur AEQUASYAL

### **3-Les fluidifiants : Bromhexine (Bisolvon®):**

Les mucomodificateurs appartiennent à de nombreuses familles physicochimiques correspondant principalement à des dérivés de la cystéine, à des dérivés organiques tels que les terpènes, phénols et autre pipérazine, à des dérivés d'origine végétale, et enfin à des enzymes protéolytiques.

La bromhexine est un agent mucolytique utilisé dans le traitement des bronchites aiguës et des maladies pulmonaires obstructives, elle agit en augmentant la quantité des sécrétions par diminution de leur viscosité.

Une étude a été faite dans le but d'évaluer et de comparer l'efficacité de la pilocarpine et de *la bromhexine dans l'amélioration de la xérostomie radio-induite et de ses symptômes associés* (125). Dans cette étude croisée randomisée en simple aveugle, des comprimés de pilocarpine et de bromhexine ont été utilisés chez vingt-cinq patients souffrant de xérostomie, avec des antécédents médicaux de radiothérapie de la tête et du cou, à l'étape A, les patients ont été traités avec de la pilocarpine pendant 2 semaines. De plus, on leur a demandé de prendre de la bromhexine pendant 2 semaines avec une période d'élimination d'une semaine. A l'étape B, le processus inverse a été conduit (d'abord la bromhexine, puis la pilocarpine).

La salive au repos a été prélevée sur les patients avant et après la prise de chaque médicament par des mesures précises. 87,5% des utilisateurs de pilocarpine et 25% des utilisateurs de bromhexine ont montré des améliorations dans les problèmes de déglutition; 100% des utilisateurs de pilocarpine et 14,3% des utilisateurs de bromhexine, ont rapporté un soulagement des problèmes d'élocution et 90,9% des utilisateurs de pilocarpine et 20,8% des utilisateurs de bromhexine ont montré des améliorations dans les difficultés de dégustation.

Enfin, 100% des utilisateurs de pilocarpine et 66,7% des utilisateurs de bromhexine ont démontré une amélioration de la sensation de brûlure. Donc La pilocarpine est plus efficace pour améliorer la xérostomie et ses problèmes associés par rapport à la bromhexine, *bien que l'utilisation de cette dernière ait également montré qu'elle atténuait certaines des conséquences de la radiothérapie dans la région de la tête et du cou.* (125)

Spécialité	Dénomination commune internationale DCI	Exemple de posologie adulte
Bisolvon	Bromhexine	un ou deux comprimés trois fois par jour ou une cuillère à café de solution per os trois fois par jour. mucomodificateur mucolytique
Exomuc	Acétylcystéine	un sachet trois fois par jour mucomodificateur mucolytique
Lyso-6	lysozyme, pyridoxine	un comprimé six fois par jour à laisser fondre sous la langue; pendant 10 jours.
Maxilase 3000	alpha amylase	un comprimé trois fois par jour. enzyme à visée anti-inflammatoire
Maxilase 200 u/ml.	alpha-amylase	une cuillère à soupe trois fois par jour. enzyme à visée anti-inflammatoire.

**Tableau 17 :** La liste des fluidifiants avec les posologies recommandées (120)

## **D- EVOLUTION DE LA RADIOTHERAPIE :**

La radiothérapie est un traitement efficace pour les tumeurs de la tête et du cou, à la fois en tant que modalité primaire et comme un adjuvant après la chirurgie .Cependant ce traitement induit des effets secondaires aigus comprenant : mucite, dysphagie, xérostomie, et la dermatite. Ainsi qu'une morbidité tardive significative altérant la qualité de vie des patients.

Les toxicités radio-induite tardives comprennent la xérostomie grade3 (60-90%), dysphagie (15-30%), ostéoradionécrose mandibulaire (5-15%),perte auditive sensorielle (40%-60%) ,fibrose cutanée et nécrose du cartilage laryngé .

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) dans cette localisation permet une excellente couverture des volumes cibles et une meilleure épargne des tissus sains, notamment parotidiens.

Dans le cancer du cavum , trois essais contrôlés randomisés de phase 3 de préservation de la glande parotide utilisant l'IMRT pour les patients atteints de cancer du nasopharynx ont été rapportés dans la littérature.

Kam et al, ont randomisé 60patients entre IMRT et RT classique 2D. L'objectif primaire de l'étude qui était la xérostomie évaluée par l'observateur, a été significativement réduit dans le groupe IMRT, de même le flux salivaire parotidien et total ont été significativement améliorés.

Pow et al, ont randomisé 51 patients pour recevoir soit IMRT ou RT classique, 83%des patients dans le groupe IMRT avait récupéré le flux salivaire parotidien vs 9.5% dans le groupe classique à 1 an. La qualité de vie globale était significativement meilleure dans le groupe conventionnel.

Peng et al, ont randomisé 616 patientes atteintes d'un carcinome nasopharyngé entre IMRT et RT classique .Ils ont pu démontrer un bénéfice significatif en contrôle local et en survie globale à 5ans associe une réduction significative du taux de xérostomie grade 2-4.

Ces résultats de l'amélioration de la qualité de vie ont été confirmés dans un large nombre d'étude non randomisé comparant IMRT avec RT classique ou RT-3D. (81)

Dans les cancers de l'oropharynx, larynx et hypopharynx : Les études démontrent un excellent contrôle locorégional et des taux de survie globale très satisfaisants .La réduction de la xérostomie tardive est incontestable (Likewise, Nutting et all et Gupta et all).Le bénéfice sur la xérostomie tardive a été également retrouvé dans les études de radiothérapie post opératoire.

Une méta- analyse incluant uniquement les essais de phase trois comparant IMRT et la RTH2D-3D dans les cancers ORL a été publié .Les auteurs ont conclu que l'IMRT réduit significativement la survie globale à 5 ans .Le bénéfice sur le contrôle local à 5 ans était non significatif.

Study	RT	Xerostomia grade 2-4 (%)					Local control (%)			Overall survival (%)		
		6 months - 1 year	2 years	3 years	5 years		2 years	3 years	5 years	2 years	3 years	5 years
Pow et al. [16]	2D-RT	Compared directly salivary flow and quality of life. Did not show the										
	IMRT	xerostomia scores										
Kam et al. [17]	2D-RT	82.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	IMRT	39.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nutting et al. [18]	2D-RT	74	83	-	-	-	80	-	-	76	-	-
	IMRT	15	23	-	-	-	78	-	-	78	-	-
Gupta et al. [20]	3D-RT	76	60.2	62.7	-	-	-	88.2	-	-	70.6	-
	IMRT	28.8	22.7	0	-	-	-	80.5	-	68	-	-
Peng et al. [21]	2D-RT	57.4	-	-	29.7	-	-	-	83.8	-	-	67.1
	IMRT	28.1	-	-	9.5	-	-	-	90.5	-	-	79.6*

Statistically significant difference.

**Tableau 18:** Résumé des études phase III de l'IMRT vs RT2D ou RT3D dans les cancers ORL (81)

Plusieurs études ont montré la supériorité de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans la préservation des glandes salivaires principales et leur fonction :

L'étude de Zheng *et al*, en 2015 a pour objectif d'observer les toxicités tardives chez 208 patients atteints de carcinome nasopharyngé qui ont atteint une survie à long terme après la radiothérapie à modulation d'intensité. Ce groupe de patients était composé de 167 hommes et 41 patientes. L'âge médian était de 42 ans.

Au cours des 5 années de suivi après IMRT ; les auteurs ont constaté alors que IMRT a présenté des avantages pour réduire la plupart toxicité tardive des patients atteints de carcinome nasopharyngé ayant une survie à long terme ; la xérostomie pourrait être atténuée ou progressivement retournée à la normale au fil du temps et cette tendance n'a montré que de légers changements après les 4 ans ; la xérostomie a été enregistrée dans 80,8%, 66,3%, 56%, 40,9% et 40,9% des patients dans 1, 2, 3, 4 et 5 ans après radiothérapie, respectivement. (82)

L'incidence a diminué progressivement au cours temps et ensuite stabilisé dans les 4 ans après radiothérapie. Aucune xérostomie de grade 3-4 n'a été trouvée. *La distance moyenne des incisives de 208 patients était de  $4,54 \pm 0,5$  cm avant la radiothérapie et diminué à  $4,3 \pm 0,6$  cm,  $4,3 \pm 0,6$  cm,  $4,3 \pm 0,7$  cm,  $4,2 \pm 0,7$  cm et  $4,2 \pm 0,7$  cm par années 1-5 après la radiothérapie, respectivement.*

Des progrès technologiques, entre autres dans la nature des faisceaux, pourraient apporter des améliorations balistiques. L'utilisation de particules telles que les protons et les ions carbonés (hadron thérapie), caractérisés par un dépôt de dose élevée en fin de parcours, une faible diffusion latérale et un effet biologique très supérieurs aux faisceaux de photons et d'électrons, faciliterait le traitement des tumeurs profondes ou très radiorésistantes.

L'hadron thérapie est une technique innovante de radiothérapie pour le traitement du cancer. Elle est destinée à détruire les cellules cancéreuses radio-résistantes et inopérables en les irradiant avec un faisceau de particules. La radiothérapie conventionnelle utilise essentiellement des rayons X, l'hadron thérapie d'autres types de particules : des hadrons, notamment des protons (proton thérapie) et des ions carbonés.

L'hadron thérapie par ions carbone est une technique de radiothérapie conformationnelle qui se distingue entre autres par sa précision balistique et son efficacité anti-tumorale.

## **E- EVOLUTION PHARMACOLOGIQUE :**

### **1- Les Antioxydants : (115)**

Chez le rat, Nagler et coll. ont montré que la fonction de la glande parotide pouvait être partiellement protégée contre les effets de l'irradiation, à deux mois, par l'administration d'un puissant antioxydant « Le zinc-désferrioxamin »

(Zn-DFO). Une irradiation de la tête et du cou (15 Gy) a été administrée aux rats 90 min après l'administration intra péritonéale de 20 mg / kg de Zn-DFO. Ce groupe a été comparé à deux groupes témoins, irradiés et non irradiés. Deux mois après l'irradiation, les paramètres systémiques et salivaires ont été analysés. Les résultats ont démontré que l'irradiation X induisait une forte atténuation du poids corporel (30%) et une réduction du débit salivaire de la glande parotide (74%) du poids des glandes parotides (36%), du débit salivaire de la glande sous maxillaire et de la glande sublinguale (46% ), et le poids de la glande sous mandibulaire / sublinguale (24%) . La teneur en potassium dans la salive de la glande parotide était augmentée de 46% ( $P < 0,01$ ), tandis que la teneur en protéines n'était pas altérée. L'augmentation de la concentration de potassium dans la salive est considérée comme une autre indication de l'hypofonction des glandes salivaires.

L'administration de Zn-DFO avant l'irradiation a entraîné une protection partielle contre les lésions radio-induites de la glande parotide, mais pas de la glande sous-mandibulaire. Dans le groupe traité au Zn-DFO et irradié, le débit salivaire de la glande parotide était réduit de 42%, le poids de la glande parotide était réduit de 13% et la concentration de potassium dans la salive de la glande parotide augmentait de 21%.

Un examen plus approfondi de l'utilisation clinique du Zn-DFO est actuellement en cours, en mettant l'accent sur son effet protecteur bénéfique sur les tissus sains non néoplasiques. (125)

## **2-Médicaments cytoprotecteurs : (126)**

L'amifostine délivrée au cours de l'irradiation est un radioprotecteur efficace qui permet un certain degré de préservation salivaire. La molécule (thiophosphate organique hautement hydrophile) est capable de protéger les cellules saines de la toxicité des radicaux libres radio-induits.

Une étude randomisée a été menée pour évaluer l'activité protectrice de l'amifostine contre les toxicités dose-limitantes de la radiochimiothérapie. Les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ont reçu une radiothérapie (2 Gy / jour 5 jours par semaine jusqu'à 60 Gy) avec carboplatine 70 mg / m<sup>2</sup> aux jours 1 à 5 et 21 à 25 inclusivement. Un groupe de patients a reçu la radiochimiothérapie seule, un groupe a reçu la radio-chimiothérapie et l'amifostine à une dose de 500 mg avant le traitement avec carboplatine.

Chez les patients recevant la radio-chimiothérapie et l'amifostine, on a noté une réduction significative de l'incidence de la mucite de grade 3/4, de la xérostomie aiguë de grade 2 et de la thrombocytopénie de grade 3/4.

La xérostomie tardive de grade 2 est de 16,7% à 12 mois et l'incidence de perte de goût est de 0% chez les patients traités par l'amifostine, contre 54,5% et 63,6% chez les patients ayant reçu la radio-chimiothérapie seule. (126)

La survie sans maladie à 12 mois est de 85,7% chez le groupe recevant la radio-chimiothérapie et l'amifostine, est de 78,6% chez le groupe recevant la radio-chimiothérapie seule.

### **3- Concept des agonistes de récepteur :**

La stimulation des récepteurs membranaires adrénérgiques ou muscariniques pendant la période d'irradiation pourrait conférer une protection aux glandes salivaires.

Le mécanisme d'action n'est pas connu, mais il pourrait s'agir d'un changement de structure tridimensionnelle de la membrane cellulaire empêchant les radicaux libres d'atteindre les molécules membranaires clés.

Coppes et *coll.* Ont démontré sur des rats que la métacholine (Parasympathomimétique) associée au phényléphrine (sympathomimétique) est la combinaison qui confère la meilleure protection. Huit mois après l'irradiation, 50% du flux parotidien étaient conservés. (127)

### **4-Administration de l'IGF1 (insulin-like growth factor-1) ( 128)**

Même si dans des études anciennes sur l'animal notamment la souris, n'ont pas montré de corrélation entre l'induction de l'apoptose dans les glandes salivaires et la diminution immédiate ou chronique de la fonction salivaire. Après la radiothérapie, Liemsand et al, ont pu détecter un taux significatif d'apoptose dans les glandes salivaires des souris FVB après irradiation et cette apoptose est supprimée chez les souris transgéniques exprimant un mutant activé de l'AKT (myr AKT1).

Fait important ; cette suppression de l'apoptose chez les souris myr AKT1 préserve le débit salivaire à 3, et 30 jours après la radiothérapie.

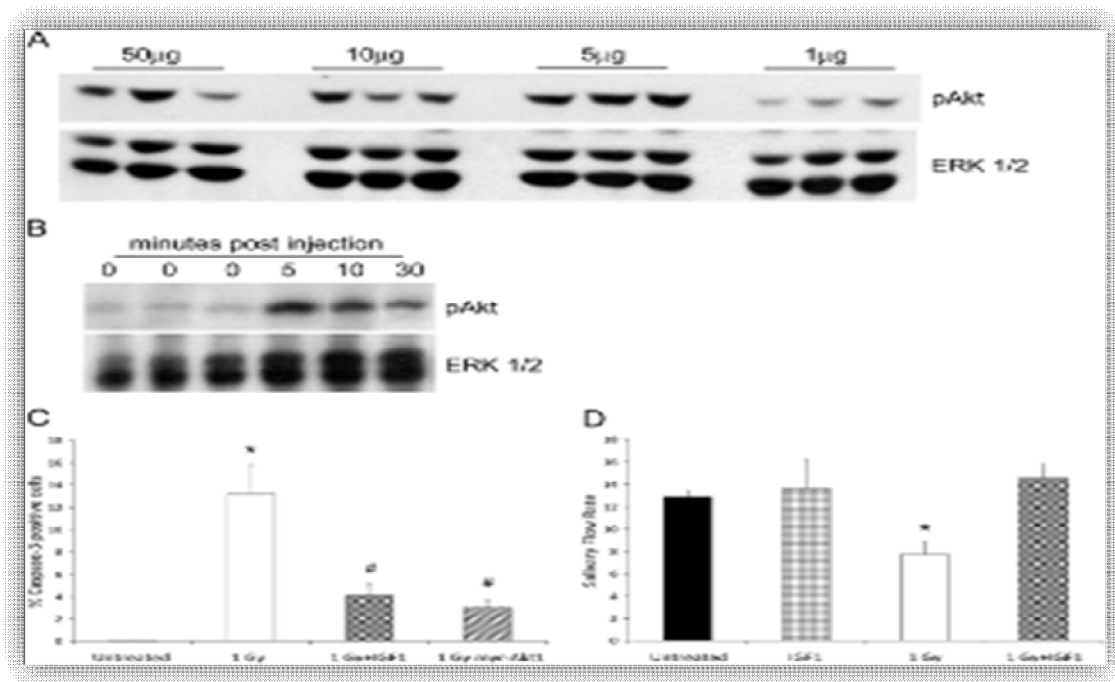
Afin de traduire ces études en modèle préclinique, Liemsand a mis en évidence que l'injection intraveineuse d'IGF1 stimule l'activation d'AKT endogène dans les glands salivaires in vivo.

Des injections intraveineuses d'IGF1 dans la veine de la queue de souris active l'Akt endogène dans la glande salivaire parotide. Des souris témoins (FVB) ont reçu 1, 5, 10 ou 50 ug d'IGF1 et l'activation d'Akt a été examinée dans la parotide cinq minutes après l'injection. L'injection de 5 ug d'IGF1 conduit à l'activation maximale d'Akt telle que déterminée par immunotransfert avec l'anticorps anti-phospho-Akt « threonine473 » (figure 32A)

Pour déterminer si l'administration aiguë d'IGF1 chez les souris pouvait supprimer l'hypofonction des glandes salivaires induite par le rayonnement, les souris témoins ont été anesthésiées avec de l'avertin, injectées avec 5 ug d'IGF1 et immédiatement exposées à un rayonnement de 1 Gy. Les glandes parotides ont été retirées 24 heures plus tard pour quantifier le niveau d'apoptose en utilisant l'immunohistochimie pour la caspase-3 activée (figure 32C).

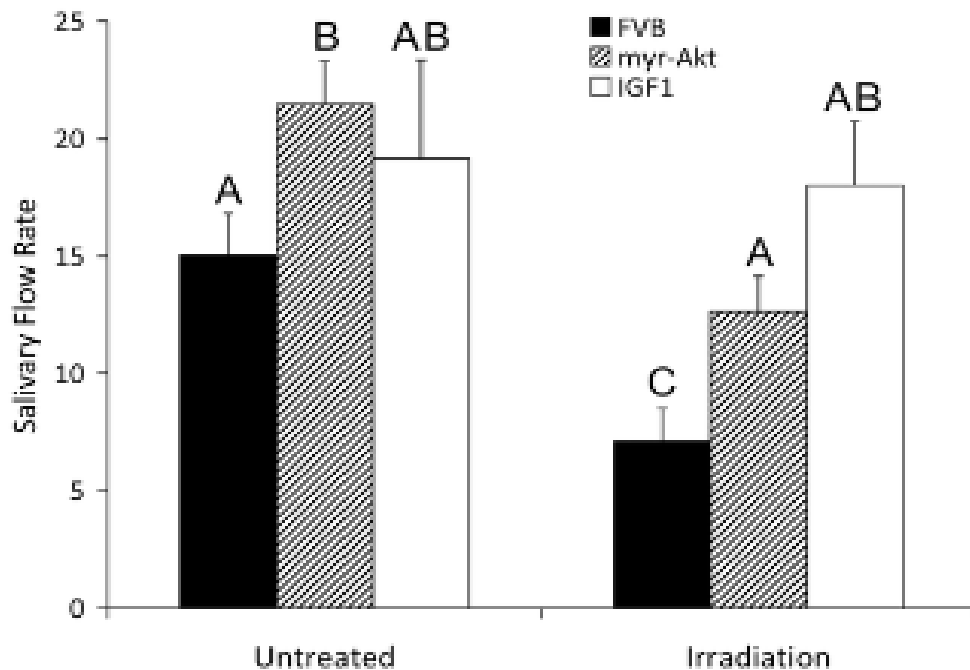
Environ 4% des cellules salivaires parotidiennes sont apoptotiques chez les souris recevant IGF1 avant l'irradiation qui est significativement inférieur aux 13% observés dans le groupe témoin irradié. Le niveau d'apoptose induite par le rayonnement dans l'IGF1 injecté n'est pas significativement différent de celui des souris myr-Akt1 (3%).

On a évalué les débits salivaires trois jours après l'exposition au rayonnement. L'injection de souris avec 5 ug d'IGF 1 seul n'a eu aucun effet sur le débit salivaire trois jours après l'injection des souris. Après irradiation, il y a une diminution de 40% du débit salivaire par rapport aux souris témoins non irradiées. L'injection d'IGF1 chez les souris supprime complètement la réduction du débit salivaire induite par le rayonnement (Figure 32 D)



**Figure 32** : L'IGF1 active l'AKT in vivo et préserve les débits salivaires 3 jours après l'exposition unique au rayonnement gamma

Une caractéristique distincte du dysfonctionnement des glandes salivaires induite par les radiations est que l'effet est chronique et qu'il n'y a pas de récupération dans la production de salive au fil du temps. Par conséquent, les auteurs ont réévalué les débits salivaires chez les souris irradiées témoins (FVB), myr-Akt1 transgéniques et IGF1 prétraitées 30 jours après le rayonnement  $\gamma$  afin de déterminer si les tendances observées trois jours après l'irradiation seraient conservées au fil du temps.



**Figure 33:** Préservation des débits salivaires 30 jours après l'exposition unique au rayonnement gamma par myr-AKT1 ou injection par IGF1.

On observe une légère augmentation des débits salivaires chez tous les non irradiés au 30ème jour comparés aux débits déterminés chez les souris non irradiées le 3ème jour . Le débit dans les souris myr-Akt1 non irradiées était plus élevé que chez les souris témoins (FVB) non irradiées à la 30ème jours, et cette différence est significative.

Il n'y a pas de différence statistique dans le débit salivaire entre les souris témoins FVB non irradiées et les souris auxquelles on a injecté IGF1 au 30eme jour. Il y a une diminution de 60% du débit salivaire chez les souris FVB irradiées comparativement aux souris témoins au 30eme jour. Chez les souris myr-Akt1 irradiées, on observe une diminution de 16% du débit salivaire par rapport aux témoins non traités FVB qui ne sont pas significativement différents; Mais il est significativement plus faible que myr-Akt1 non irradié.

De manière remarquable, les souris injectées avec une seule dose d'IGF1 avant le rayonnement  $\gamma$  ne démontrent aucune diminution du débit salivaire 30 jours après irradiation.

*Donc on conclut qu'une seule injection d'IGF1 avant l'exposition au rayonnement  $\gamma$  diminue l'apoptose des cellules acinaires salivaires et préserve complètement la fonction des glandes salivaires trois et trente jours après l'irradiation.*

## **F-CHIRURGIE ET THERAPIE GENIQUE :**

### **1-Thérapie génique / transplantation cellulaire : (130) (131)**

L'évolution des techniques de chirurgie et des études sur les thérapies géniques pourront modifier la prise en charge des patients dans le but de protéger leurs glandes salivaires des rayonnements. Ces diverses techniques encore au stade expérimental ou d'évaluation pourraient ainsi offrir des options thérapeutiques prometteuses.

Il a été démontré que le transfert du gène codant pour l'aquaporine humaine (hAQP1) par injection dans les canaux de Wharton, chez le rat, et par injection dans les canaux de Sténon, chez le cochon, tous irradiés seize semaines auparavant, permettait de retrouver un flux salivaire correspondant au minimum à 80% du flux salivaire avant le traitement. Les animaux irradiés présentaient tous une diminution de 65 à 80% du flux salivaire avant le transfert du gène. Cette technologie de transfert de gènes peut être considérée, mais d'avantage de recherches fondamentales doivent être effectuées avant que ces techniques puissent être appliquées à la clinique.

### **2 -Transfert d'une glande sous -mandibulaire : ( 132)**

Seikaly et *coll.* ont développé une technique chirurgicale qui consiste à transférer la glande sous-mandibulaire controlatérale à la tumeur dans l'espace sous-mentonnier (hors champ d'irradiation).

Quatre-vingt-seize patients ont été inclus dans l'étude et 38 ont eu un minimum de deux ans de suivi. La cohorte de 38 patients était composée de 2 groupes: 26 patients avaient la préservation d'une glande sous-mandibulaire à travers le la procédure Seikaly-Jha , tandis que les 12 autres ne l'avaient pas.

Toutes les données ont été recueillies par une infirmière de recherche spécialisée. La fonction salivaire a été évaluée à intervalles réguliers avec des études sur les flux salivaires et des questionnaires.

Le flux salivaire a été conservé dans le groupe Seikaly-Jha dans lequel 83% des patients ont rapporté des quantités normales de salive deux ans après la radiothérapie. (132)

Il n'y avait pas de récurrences de la maladie du côté de la glande transférée ou dans l'espace sous-mentonnier. Aucune complication chirurgicale n'a été attribuée à la procédure de transfert et la xérostomie a été empêchée chez 83% des patients de l'étude.

Cette approche permet ainsi de protéger la glande salivaire des dommages de l'irradiation et de préserver ses fonctions. Cette technique constitue donc une réelle prévention de la xérostomie.

### **3- Transplantation de glandes salivaires : (53)**

Chez un chien donneur, il a été possible de prélever une glande sous-mandibulaire en conservant le canal de Wharton, l'extrémité des branches de la corde du tympan ainsi que l'artère sous mandibulaire et la veine jugulaire externe pour la transplanter chez un chien receveur.

Deux semaines après la procédure, la glande transplantée produisait plus de 90% du volume de salive sécrétée par la glande de contrôle. A huit semaines, la production de salive du transplant était même plus importante que celle du contrôle. Un traitement immunosuppresseur était toutefois nécessaire à la survie des transplants.

#### **4-Glandes salivaires artificielles : (53 )**

Des auteurs ont montré qu'il était possible de mettre en culture du tissu de glandes salivaires humaines, de le multiplier puis de l'installer sur un support biodégradable de polymères. Cet implant ainsi constitué a été placé en sous-cutané chez des souris immunodéprimées. Les cellules ont conservé leurs caractéristiques phénotypiques jusqu'à huit semaines après l'implantation. La difficulté principale de cette lignée d'expérimentation est la génération de canaux permettant d'acheminer la salive à la cavité buccale.

## **G- AUTRES :**

### **1- La stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS) : (133)**

Plusieurs études montrent qu'en stimulant électriquement le dos de la langue et le palais dur, la production de salive peut être augmentée et que les patients notent une diminution de l'inconfort lié à la xérostomie. Le stimulus afférent engendrerait, via les structures hautes du système nerveux central, un signal efférent en direction des glandes salivaires.

Selon Steller et *coll.*, la stimulation n'est efficace que chez les patients qui ont gardé une fonction résiduelle des glandes salivaires.

Il a aussi été montré que la stimulation nerveuse électrique transcutanée de la parotide augmentait la production de salive chez les sujets sains. Une autre étude portant sur des patients atteints d'hyposialie serait justifiée.

### **2- Acupuncture : (134)**

L'acupuncture est définie par le National Institute of Health comme « l'ensemble des divers dispositifs impliquant la stimulation de sites anatomiques cutanés précis, les mécanismes de stimulation les plus connus étant la pénétration cutanée par de minces aiguilles solides et métalliques, manuellement ou électriquement ».

Cette thérapeutique a récemment vu le jour dans le traitement de la xérostomie et peut constituer une aide pour certains patients à l'avenir. Mais à ce jour, aucune étude de qualité ne montre une quelconque efficacité. C'est pourquoi, d'autres recherches avec un haut niveau de preuves sont nécessaires.



*V-CONCLUSION*

La xérostomie ou la bouche sèche est une complication fréquente et angoissante pendant et après la radiothérapie chez les patients atteints du cancer des voies aérodigestives supérieures. C'est un défi tant pour le patient que pour le fournisseur de soins qui gère ses symptômes. Elle entraîne des dommages irréparables aux glandes salivaires, qui sont inclus dans les champs de rayonnement.

La xérostomie non seulement entraîne des troubles buccaux (candidoses, caries..), elle altère également la qualité de vie des patients (anxiété insomnie...).

La radiothérapie a connu au cours des dernières années de nombreux progrès ; le volume d'irradiation est de mieux en mieux défini ; et les tissus sains avoisinants mieux préservés. Plusieurs stratégies ont été développées pour éviter les dysfonctionnements salivaires induits par les radiations. Il s'agit notamment des techniques de radiothérapie épargnant les glandes salivaires, telles que la radiothérapie conformationnelle à trois dimensions ou modulée en intensité, les cytoprotecteurs concomitants et le transfert chirurgical des glandes salivaires.

Cependant, ces approches préventives ne sont pas applicables à tous les patients et une recherche scientifique exhaustive qui incorpore de nouvelles connaissances biologiques est justifiée pour optimiser l'index thérapeutique de la radiothérapie pour le cancer de la tête et du cou.

Explorer, prévenir et soulager la xérostomie reste une priorité essentielle dans les soins oncologiques.

Pour limiter l'inconfort, la douleur et les risques de dénutrition, le pharmacien devra conseiller ses patients et leur proposer des règles hygiéno-diététiques pour les soulager au quotidien, le patient doit être beaucoup plus vigilant.



# RESUME

**Titre :** La xérostomie radio-induite

**Auteur :** Elogri asmae

**Mots clés :** xérostomie, radiothérapie, hyposialie, salive, cancer des voies aérodigestives supérieures

La sécrétion salivaire est assurée par trois paires de glandes principales (parotides, sous mandibulaires, et sublinguales) et par un grand nombre de glandes salivaires accessoires.

La salive a une action lubrifiante, de défense, de protection et de nettoyage. Elle permet également grâce à son pouvoir tampon, le maintien d'un pH constant dans la cavité buccale indispensable pour conserver une homéostasie buccale adéquate.

La xérostomie ou la bouche sèche est une complication fréquente et angoissante pendant et après la radiothérapie chez les patients atteints du cancer des voies aérodigestives supérieures. Elle entraîne des dommages sur le plan histologique et fonctionnel, aux glandes salivaires qui sont inclus dans les champs de rayonnement.

La xérostomie non seulement entraîne des troubles buccaux (candidoses, caries..), elle altère également la qualité de vie des patients (anxiété insomnie..).

La radiothérapie a connu au cours des dernières années de nombreux progrès

(RC3D, IMRT, VMAT), le volume d'irradiation est de mieux en mieux défini ; et les tissus sains avoisinants mieux préservés et plusieurs stratégies ont été développées pour diminuer les dysfonctionnements salivaires induits par les radiations (cytoprotecteurs, les antioxydants...)

Pour soulager le patient ; divers moyens peuvent être utilisé, allant des plus simples comme : la prévention, l'hygiène bucco-dentaire, l'humidification locale, à l'utilisation des sialagogues, des substituts salivaires, les stimulateurs, voir de traitements chirurgicaux pour les cas les plus complexes (Transfert d'une glande sous mandibulaire, transplantation de glandes salivaires) .

## ABSTRACT

**Title:** Radiation induced –xerostomia

**Autor:** Elogri asmae

**Key words:** Xerostomia,radiotherapy,hyposialia,saliva, cancer of the upper aerodigestive tract.

Salivary secretion is provided by three pairs of major (parotid, submandibular, and sublingual) glands and a large number of accessory salivary glands.

Saliva has a lubricating action, defense, protection and cleaning. It also allows the maintenance of a constant pH in the oral cavity, which is essential for maintaining adequate oral homeostasis.

Xerostomia or dry mouth is a common and distressing complication during and after radiation therapy in patients with cancer of the upper aerodigestive tract. It causes histological and functional damage to the salivary glands that are included in the radiation fields.

Xerostomia not only causes oral disorders (candidiasis, caries ...), it also alters the quality of life of patients (anxiety insomnia ...). In recent years, radiotherapy has seen a lot of progress, the volume of irradiation is better and better defined; and surrounding healthy tissues better preserved and several strategies have been developed to reduce the salivary dysfunctions induced by radiation (cytoprotective agents, antioxidants ...).

To relieve the patient, various means can be used, ranging from the simplest such as prevention, oral hygiene, local humidification, to the use of sialagogues, salivary substitutes, stimulators. See surgical treatments for the most complex cases.

# ملخص

العنوان : اجتفاف الفم الناتج عن العلاج بالأشعة

الكاتب : العكري أسماء

الكلمات الأساسية اجتفاف الفم العلاج بالأشعة اللعاب سرطان الرأس والرقبة

يتم إفراز اللعاب من قبل ثلاثة أزواج من الغدد الرئيسية بالإضافة إلى عدد كبير من الغدد اللعابية الثانوية.

يؤدي اللعاب عدة أدوار دور وقائي بالحفاظ على درجة حموضة ثابتة مما يؤدي إلى الحفاظ على التوازن داخل الفم

يعتبر جفاف الفم من المضاعفات الخطيرة الناجمة أثناء وبعد العلاج بالأشعة عند المرضى المصابين بسرطان الرأس والرقبة.

يؤثر جفاف الفم على حياة المرضى بسبب القلق و اضطرابات النوم و اضطرابات الفم (داء المبيضات تسوس.....)

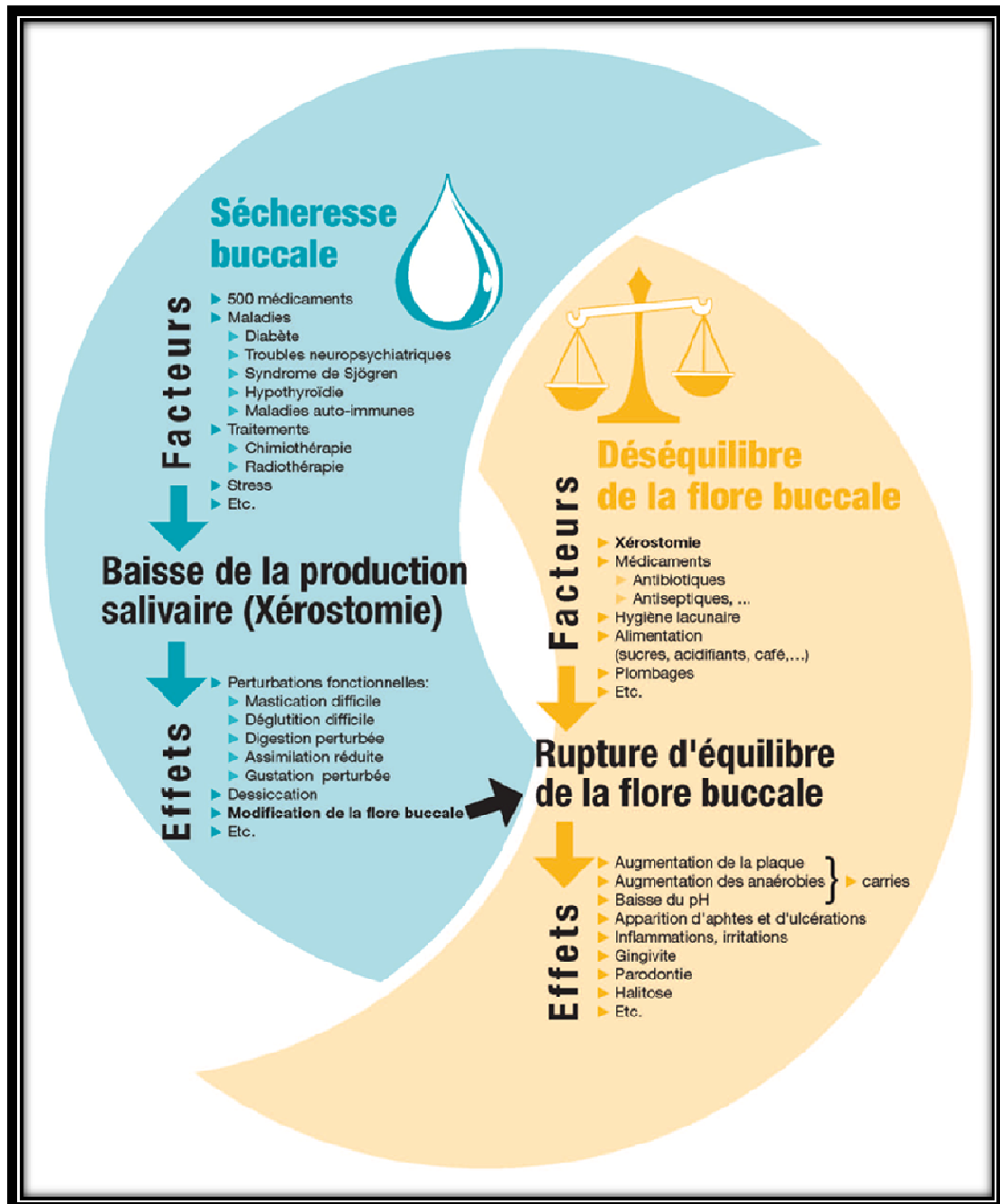
في السنوات الأخيرة شهد العلاج بالأشعة تقدماً ملحوظاً و قد وضعت عدة استراتيجيات لتقليص الاختلالات اللعابية الناجمة عن العلاج بالأشعة

للتخفيف عن المريض، يمكن استخدام وسائل مختلفة، بدءاً من أبسط مثل الوقاية، نظافة الفم، الترطيب المحلي، لاستخدام البدائل اللعابية، المحفزات. و العلاجات الجراحية أثناء الحالات الأكثر تعقيداً.



Les documents ci-dessous sont élaborés au terme de cette thèse, afin d'apporter un outil pratique bénéfique pour les patients atteints de la xérostomie.

**Annexe 1** : une fiche descriptive des facteurs induisant la xérostomie et les conséquences de celle-ci sur la cavité buccale.



**Annexe2** : Quelques mesures qui peuvent soulager et améliorer le confort  
des patients atteints de la xérostomie.

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

### ***Stimuler la sécrétion salivaire***

- ❑ En mastiquant des aliments durs (carotte, céleri...).
- ❑ En suçant des glaçons, des noyaux de pruneaux de cerise ou des rondelles de fruits frais (ananas, kiwi, orange, melon, pastèque...).
- ❑ En consommant des chewing-gums, des gommes à mâcher fluorées sans sucre,
- ❑ En utilisant des produits pharmaceutiques : Caphosol\*, Promax\*, Fortimel\*, des comprimés à sucer de la vitamine C.
- ❑ Grignoter des graines de fenouil et des graines de fenugrec plusieurs fois.
- ❑ Boire 2 à 3 tasses de thé au gingembre mélangé du miel quotidiennement.
- ❑ Se gargariser avec de l'eau tiède salée ou citronnée 3 ou 4 fois par jour.

### ***Hydrater votre bouche***

- ❑ Consommer une quantité suffisante d'eau au moins 1,5 L par jour.
- ❑ Consommer des aliments liquides (jus de fruits, jus de légumes, tisane de camomille, lait, les soupes), régulièrement et fréquemment, par petites gorgées, dès le réveil.
- ❑ Des glaces qui procurent une sensation de fraîcheur, des yaourts et des boissons lactées fraîches.
- ❑ Utiliser de pulvérisateur d'eau thermale.
- ❑ Appliquer sur vos lèvres un baume hydratant (vaseline, gel d'aloé vera, stick...).
- ❑ Inhaler de la vapeur à l'occasion pour aider l'hydratation des voies nasales et respiratoires.
- ❑ Dormir dans une chambre avec un humidificateur ou un vaporisateur pour garder votre bouche humide toute la nuit.

### ***Eviter les facteurs entraînant une déshydratation buccale :***

- ❑ Les aliments pouvant léser la muqueuse déjà fragile (très épicés, acides, salés, durs ou croustillants tels que la croûte de pain, les fruits secs...).
- ❑ Les boissons à base de caféine (café, thé, certaines boissons gazeuses) accentuant la sécheresse buccale.
- ❑ Les aliments très sucrés (cariogènes), l'alcool sous toutes ses formes ainsi que le tabac.
- ❑ Respirer par le nez et non par la bouche, autant que possible.
- ❑ Si possible, éviter de prendre des médicaments comme les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires, les antidépresseurs et les antispasmodiques qui peuvent causer une sécheresse de la bouche.

### ***Soigner votre hygiène bucco-dentaire pour éviter toute complication et infection bucco-dentaire :***

- ❑ Un brossage soigneux et régulier des dents (ou des prothèses dentaires) après chaque repas.
- ❑ L'utilisation de fil dentaire, dentifrice fluoré, de bains de bouche bicarbonaté et d'éviter les aliments cariogène.
- ❑ Aller régulièrement chez votre dentiste afin qu'il contrôle votre état bucco-dentaire (tous les 6 mois).

## Annexe 3 :

### بعض التدابير اليومية التي يمكن أن تخفف من اجتفاف الفم

#### تحفيز إفراز اللعاب :

- امضغ الأطعمة الصلبة (الجزر والكرفس ...).
- امتص مكعبات الثلج، شرائح من الفاكهة الطازجة (الأناناس والكيوي والبرتقال والبطيخ...).
- استهلك علقة خالية من السكر وتحتوي على الفلور
- استخدم المستحضرات الصيدلانية: كا فوسول \*، بروماكس \*، فور تيميل \*، مص أقراص فيتامين س
- تناول بذور النافع وبذور الحلبة عدة مرات.
- اشرب 2-3 أكواب من شاي الزنجبيل مع العسل يوميا.
- غرغر بالماء الدافئ مع الملح أو الحامض 3 أو 4 مرات في اليوم.

#### ترطيب الفم

- استهلك كمية كافية من الماء لا يقل عن 1.5 لتر يوميا
- استهلك الأطعمة السائلة (عصير الفواكه، عصير الخضار، شاي البابونج، الحليب، الحساء)، بانتظام وبشكل متكرر
- تناول الزبادي و مشتقات الحليب.
- استخدم رذاذ الماء الحراري
- طبق مرهم مرطب للشفاة (الفازلين، هلام الألو فيرا-
- استنشق البخار أحيانا للمساعدة في ترطيب المسالك الأنفية والجهاز التنفسي.

#### تجنب العوامل المسببة لجفاف الفم

- الأطعمة التي يمكن أن تضر اللثة : الحارة ، الحمضية ، المالحة....
- المشروبات التي تحتوي على الكافيين (القهوة ، الشاي وبعض المشروبات الغازية)، الأطعمة السكرية ، الكحول بجميع أشكاله وكذلك التبغ .
- التنفس من خلال الأنف وليس من خلال الفم قدر الإمكان.
- إذا كان ذلك ممكنا، تجنب تناول الأدوية مثل الأدوية الخافضة للضغط، المضادة للالتهابات، مضادات الاكتئاب ومضادات التشنج التي يمكن أن تسبب جفاف الفم

#### الحفاظ على نظافة الفم لتجنب المضاعفات :

- نظف أسنانك بالفرشاة و معجون الأسنان بعد كل وجبة.
- استخدم خيط الأسنان، ومعجون الأسنان الغني بالفلور ، اغسل فمك بالبيكربونات وتجنب الأطعمة المسببة للتسوس.
- زر بانتظام طبيب الأسنان لمراقبة الحالة الصحية للفم والأسنان (كل 6 أشهر)



*VII- BIBLIOGRAPHIE*

- [1] **VIDAILHET B, ROBIN O, POLO. A et AL.** Salivation. Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie, 2000, 22-008-A-05, page7
- [2] **KAMINA P.** Anatomie clinique. Tome 2. 3eme édition, Edition Malouine, 2006 ,pages : 301-308
- [3] **PERILLEUX .E, ANSELME. B, RICHARD D.** Biologie humaine : anatomie, physiologie, santé. Paris : Nathan, 1998, page 448
- [4] **COUJARD. R, POIRIER J.** Précis d'histologie humaine. Masson. page752
- [5] **5)DADOUNE J.P.** Histologie. 2ème édition. Flammarion médecine-sciences. 2000 ; page 320
- [6] **M. GOLDBERG.** Histologie des glandes salivaires. EMC - Chirurgie orale et maxillo-faciale 2014;9(2):1-23 .
- [7] **LAGERLÖF F, DAWES C.** The volume of saliva in the mouth before and after swallowing. J Dent Res. 1984 ; 63 : 618-21
- [8] **L. H SCHNEYER J. A YOUNG ,C. A SCHNEYER .**Salivary secretion of electrolytes. American Physiological Society .1972.52.3.720
- [9] **HUQ NL et AL.** A Review of the salivary proteome and peptidome and saliva-derived peptide therapeutics. Int J Pept Res Ther 2007; 13:547-64.
- [10] **AMERONGEN AV, VEERMAN EC.** Saliva: the defender of the oral cavity.Oral Dis 2002; 8:12-22.

- [11] **SCANNAPIECO FA.** Saliva-bacterium interactions in oral microbial ecology. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5:203-48.
- [12] **ESTELLE GAUDIER, CHRISTINE HOEBLER** · Rôles physiologiques des mucines dans la barrière colique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Vol 30, N° 8-9 - 2006 . 965-974.
- [13] **SARNI-MANCHADO P, CANALS-BOSCH JM, MAZEROLLES G,CHEYNIER V.** Influence of the glycosylation of human salivary proline-rich proteins on their interactions with condensed tannins. *J Agric Food Chem.* 2008; 56:i9563-i9569
- [14] **HUQ NL et AL.** A review of the salivary proteome and peptidome and saliva-derived Peptide therapeutics. *Int J Pept Res Ther* 2007; 13:54764.
- [15] **RENEGAR KB, JOHNSON CD, DEWITT RC, KING BK, LI J, FUKATSU K, et AL.** Impairment of mucosal immunity by total parenteral nutrition: requirement for IgA in murine nasotracheal anti-Influenza immunity. *J Immunol* 2001; 166:819-25
- [16] **ARELLANO M, JIANG J, ZHOU X, ZHANG L, YE H, WONG DT, et AL.** Current advances in identification of cancer biomarkers in saliva. *Front Biosci* 2009;1:296-303.
- [17] **BRENNAN MT, FOX PC.** Cytokinem RNA expression in the labial salivary glands of healthy volunteers. *Oral Dis* 2000; 6:222-6.
- [18] **APS JK, MARTENS LC.** The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int* 2005; 150:119-31.

- [19] **ADRIAN LUSSI, ELMAR HELLWIG ET JOACHIM KLIMEK** «Fluorures-Modes d'action et recommandations d'utilisation» .Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie 2012 , page 122
- [20] **SEWÓN L, KARJALAINEN S, SÖDERLING E, LAPINLEIMU H, SIMELL O.** Associations between salivary calcium and oral health. J Clin Periodontal. 1998;25:915-9.
- [21] **MANDEL I.D.** The role of saliva in maintaining oral homeostasis. J. Am. Dent. Assoc. 1989 ; 119 : 298-304
- [22] **GEORGES DANL.** Les pathologies générales de la salive. Thèse,2012 Pages : 32-33
- [23] **LAGERLÖF F, DAWES C.** The volume of saliva in the mouth before and after swallowing. J Dent Res. 1984 ; 63 : 618-21
- [24] **AZERAD J.** Salivation. Physiologie de la mastication. Masson. 1992; 69-100
- [25] **BRADLEY RM.** Salivary secretion. Getchell TV ed. Smell and taste in health and disease. Raven Press. 1991
- [26] **BAUM BJ.** Age-related vulnerability. Otolaryngology Head Neck Surg. 1992; 106 : 730-732
- [27] **STRECKFUS CF, WU AJ, SHIP JA, BROWN LJ.** Comparison of stimulated parotid salivary gland flow rates in normotensive and hypertensive persons. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.1994; 77: 615-619

- [28] 28) **SAARILAHTI K, KOURI M, COLLAN J, et AL.** Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function. *Radiotherapy and Oncology*. 2005; 74 :251–258
- [29] **VERAIN A.** La fluorothérapie post-radique. *Rev. Stomato. Chir. Maxilo.* 2004 ; 105,5 : 289-290
- [30] **GEORGES DANI.** Les pathologies générales de la salive. Thèse : 2012. Pages : 48-52
- [31] **HUMPHREY SP, WILLIAMSON RT.** A review of saliva: Normal composition, flow and function. *J. Prosthet Dent* 2001,85(2):162-9
- [32] **La salive : formation, propriétés physiques et composition .(En ligne) ,disponible sur :**  
**<http://fracademic.com/dic.nsf/frwiki/1504066>**
- [33] **GARNIER, DELAMARE.** Dictionnaire illustré des termes de 29ème édition.
- [34] Management of Radiation Induced Xerostomia/ oncolink .Penn Medicine 2017.
- [35] **FÉKI .A.** Le chirurgien-dentiste face au cancer - Du diagnostic précoce du cancer buccal à la prise en charge du patient cancéreux. Dossier de l'ADF, 2007
- [36] **GUINAND, NILS, DULGUEROV, PAVEL, GIGER, ROLAND.** Xérostomie radio-induite: prévention, traitement, perspectives. *Revue médicale suisse*, 2007, vol. 3, no. 127, p. 2225-9

- [37] Xérostomie. ( **En ligne**), disponible sur :  
<http://santecheznous.com/condition/getcondition/xerostomie>
- [38] **PHILIPPE COUILLARD**. Le dépistage précoce de la bouche. Journal dentaire du Québec .2004
- [39] **LAUDENBACH . P, HUYNH. D**. Pour une débitmètre salivaire pratique, une technique pondérale. Rev Stomatol Chir Maxillo-facial 1994; 95(2): 130-133
- [40] **LAROCHE. M ; ARLET. P ; AUTHIER J. P .** Le test à la compresse, un examen facile pour diagnostiquer et évaluer la xérostomie. La Presse Médicale.1987 ; 16 : 1704.
- [41] **RAGOT J.P, AURIOL .M, BERTRAND J.C**. Vieillesse des glandes salivaires. Bouches sèches des personnes âgées. Act Odonto Stomatol 2001 ; (215) : 345-366
- [42] **SARROT-REYNAUDF,ROCH P,MASSOT C**. Diagnostic de la xérostomie: évaluation d'un test simple, le RCS-Test. Rev Médecine interne.1993 ;14(10) :974
- [43] **CHARLES RAFFAELL , NICOLAS AMORETT,BRUNO CARLOTTI**. Applications of Sonography in Head and Neck Pathology: salivary glands pages 91-136 .
- [44] **KATZ P**. Imagerie normale des glandes salivaires. Encycl Med Chir Radiodiagnostic . 2006 ; [32-800-A-20)
- [45] **BOYNARD M**. Base physiques et technologiques de l'échographie ultrasonore. Encycl med chir Radiodiagnostic. Principe et technique d'imagerie. 2006 ; [35-000-C-10].

- [46] **NFAYE. M ,TASSART S PERIE JF DEUX,N KADI ;C MARSAULT.** Imagerie des lithiases salivaires Journal de radiologie.Vol 87, N° 1 .2006 pages : 9-15
- [47] **GEORGES DANY** ,Pathologies générales et salive . Thèse, 2012Pages :88-92
- [48] **ALICE PHILIPPE** : Mise en place d'un protocole d'évaluation de l'indice de résistance de l'échographie doppler-pulsé. Thèse, 2013 pages : 78-97
- [49] **EL MIEDANY Y.M, AHMED I, MOURAD H.G, MEHANNA A.N, ATY S.A, GAMAL H.M, [et AL].** Echographie et imagerie par résonance magnétique de la glande parotide .Revue du rhumatisme 2004 ; vol. 71, n° 1, p. 34-44
- [50] **VENLA LOIMU** .Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of salivary gland function in head and neck cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. Radiother Oncol. 2017 Feb;122(2):178-184
- [51] **Bernez A, Giraudeau B, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, [et al].** Syndromes secs : intérêt diagnostique de la scintigraphie des glandes salivaires. Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2005 ; vol. 132, n° hs3, p. 942

- [52] **MIKKO TENHUNE, JUHANI COLLAN, MAURI KOURI, AKI KANGASMA KI, JORMA HEIKKONEN.** Scintigraphy in prediction of the salivary gland function after gland-sparing intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2008 ;87(2):260-7.
- [53] **GUINAND N, DULGUEROV R.** Xérostomie radio-induite : Prévention, traitement, perspectives, *Rev med suisse* n° 127, 2007; volume 3. 32574
- [54] **ALMSTAHL A, WIKSTROM M, STENBERG I, JAKOBSSON A, FAGERBERG-MOHLIN B.** Oral microbiota associated with hyposalivation of different origins. *Oral Microbiol Immunol* 2003 ; 18(1) : 1-8
- [55] **ALMSTAHL. A, WIKSTROM. M, GROENINK. J.** Lactoferrin, amylase and mucin MUC5B and their relation to the oral microflora in hyposalivation of different origins. *Oral Microbiol Immunol* 2001 ; 16(6) : 345-52
- [56] **KLEINEGGER C.L.** Dental management of xerostomia-opportunity, expertise,obligation. *J Calif Dent Assoc* 2007 jun ; 35(6) : 417-424
- [57] **ZAMBON J.J., KASPRZAK S.A.** The microbiology and histopathology of human root caries. *Am J Dent* 1995 ; 8(6) : 323-328
- [58] **GANDARA B.K, TRUELOVE E.L.** Diagnosis and management of dental erosion. *The Journal Of Comptemporary. Dental Practice* 1999 ; 1(1) : 1-17

- [59] **JOHN LIBBY EURITEXT.** Bouches pathologiques et sèches des sujets âgés. Volume12, numéro 6 ( 2016 ) Pages : 66- 258
- [60] **M.DEVELOUX .**Candidoses et levures diverses candidiasis and yeast infections .EMC - Maladies Infectieuses .Volume 2, Issue 3, September 2005, Pages 119-139
- [61] **OPOKA J.M, BRAVETTI P.** Manifestations buccales de l'infection a V.I.H. Guide clinique, Paris : ed CdP, 1997, page 83
- [62] **IRELAND R.** Clinical textbook of dental hygiene and therapy. Blackwell Munks gaard, 2006, page 522 .
- [63] **ATKINSON J.C, WU A.J.** Salivary gland dysfunction: causes, symptoms and treatment. J Am Dent Assoc 1994 ; 125(4) : 409-416
- [64] **MERIGOT A, CHATEL C.** Irradiation cervicofaciale (1ere partie) : répercussion sur le milieu buccal. Revue Odonto-stomatologiques 2005 ; 34(4) : 155-169
- [65] **COUDERT J.L, LAIR J.M, FORTIN T, METROP D, LISSAC M.** Hyposialie et bouche sèche provoquées par des médicaments sialoprives : clinique. Inform. Dent. Paris 1993 ; 33 :2435-2247
- [66] **CASSOLATO S.F, TURNBULL R.S, SANDRA F.** Xerostomia: clinical aspects and treatment. Gerodontology 2003; 20(2) : 64-77
- [67] **PETISSIER A, BOURNIGAULT A.** Radiothérapie et sequelles bucco-dentaires. Prat Dent 1988; 5: 85-91

- [68] **XIUHUA BIAN, TAO SONG , SHIXIU WU.** Outcomes of xerostomia-related quality of life for nasopharyngeal carcinoma treated by IMRT: based on the EORTC QLQ-C30 and H&N35 questionnaires. 2015.961427
- [69] **PORTER S.R.** Xerostomia: prevalence, assessment, differential diagnosis and implications for quality of life. Oral Diseases 2010 ; vol. 16, n° 6, p. 501-502.
- [70] **CECILE FILHINE-TRESARRIEU ,** la xérostomie et radiothérapie cervico-faciale conséquences et thérapeutiques actuelles. Thèse, 2010 page :140
- [71] **J.D. COMBES, M. LAVERSANNE, S. FRANCESCHI,** chapitre1 : Aspects épidémiologiques et environnementaux. Livre : Actualités et innovations en cancérologie des voies aérodigestives supérieures. 2015, pages 1-6.
- [72] **A.EL BOUSAADANI :** Epidemiology and incidence of cancer upper aerodigestive tract in the Casablanca region (Morocco) in 2014. Research Gate, 2015 ; 10.1007/s12558-015-0397-2.
- [73] **ABDELLAOUI FATIMA.** Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Thèse : 2012 .Page 22-32
- [74] **J.D. COMBES, M. LAVERSANNE, S. FRANCESCHI .** Chapitre 3 : Cancers ORL autres que ceux du larynx et de l'hypopharynx. Livre : Actualités et innovations en cancérologie des voies aérodigestives supérieures.2015.

- [75] **J.D. COMBES, M. LAVERSANNE, S. FRANCESCHI** .Chapitre 2 : Cancers du larynx et de l'hypopharynx Actualités et innovations en oncologie des voies aérodigestives supérieures. 2015.
- [76] **K.HADADI, T.KEBDANI, H.SIFAT, A.BAZINE, M. ELMARJANY, K.ANDALOUSI** , chapitre : Principe et indications de la radiothérapie . Livre : Manuel de oncologie. Société Marocaine de oncologie deuxième édition volume1; Janvier 2017 page 171-176.
- [77] **P. GIRAUD, J. THARIAT.** Chapitre 2 : Complications et séquelles de la radiothérapie. Livre : Actualités et innovations en oncologie des voies aérodigestives supérieures. 2015, page 15-18
- [78] **L.MESBAH**, chapitre : Les nouvelles techniques de radiothérapie : principe technologie et applications cliniques. Livre : Manuel de oncologie, société Marocaine de oncologie deuxième édition volume 1 ; Janvier 2017 page 200-203
- [79] **AMAZAL SDELACROIX.** La protonthérapie: bases physiques et technologiques Bulletin du Cancer/Radiothérapie .Volume 83, Issue 4, 1996, Pages 230-246
- [80] Protonthérapies **.En ligne**, disponible sur :  
<http://www.laradioactivite.com/site/pages/protontherapies.htm>
- [81] **L. Mesbah**, chapitre : Les nouvelles techniques de radiothérapie : principe technologie et applications cliniques. Livre Manuel de oncologie,société Marocaine de oncologie deuxième édition volume 1 ;Janvier 2017 page 210

- [82] **ZHENG et AL** ; Analysis of late toxicity in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity modulated radiation therapy. Radiation Oncology Radiat Oncol. 2015 Jan 13;10:17. doi: 10.1186/s13014-014-0326-z.
- [83] **K.HADADI,T.KEBDANI,H.SIFAT,A.BAZINE,M.ELMARJANY, K.ANDALOUSI** , chapitre : Principe et indications de la radiothérapie . Livre Livre : Manuel de cancérologie, société Marocaine de cancérologie ; deuxième édition volume 1 ; Janvier 2017 pages 179-180
- [84] **J.BOURHIS ;G.CALAIS ;F.ESCHWEGE** : Chimioradiothérapie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures.Cancer/Radiothérapie .Volume 2, Issue 6. 1998, Pages 679-688
- [85] **JEAN-PIERRE PIGNON**,Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer Radiother Oncol. 2009 ;92(1):4-14; 10.1016
- [86] **MUHYI AL-SARRAF**. Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy in Patients With Advanced Nasopharyngeal Cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099 .Journal of clinical oncology 16:1310-1317. 1998
- [87] **ANTONIUS W.T, KONINGS Ph.D., ROB P. et al.** On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 62, 4, 2005, 1187-1194.

- [88] **RAFAEL M. NAGLER, BRUCE J. BAUM, AND PHILIP C. FOX.** Effects of X Irradiation on the Function of Rat Salivary Glands at 3 and 40 Days. *Radiation Research*: December 1993, Vol. 136, No. 3, pages: 392-396.
- [89] **COPPE R.P., ZEILSTRA L.J.W.** Radiation induced cell loss in rat submandibular gland and its relation to gland function. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2000, 76,419-429.
- [90] **KONIGS A.W., COTTLER F., FABER H.** Volume effects and region dependent radiosensitivity of the parotid gland. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005, 62, 4, 1090-1095
- [91] **LILIAN LIEBAUT,** xérostomie et implications odontostomatologiques , Thèse : 2011 . N: 3550
- [92] **COPPE R.P., VISSINIK A., KONINGS A.W.** Comparison of radiosensitivity of rat parotid and submandibular glands after different radiation schedules. *Radiother Oncol* 2002 63 : 321-328
- [93] **BRATTHALL. D, SERINIRACH .R, HAMBERG. K.** Immunoglobulin A reaction to oral streptococci in saliva of subjects with different combinations of caries and levels of mutans streptococci. *Oral Microbiol. Immunol.*, 1997,11,212-218.
- [94] **ALMSTÅHL .A, WILKSTROM. M, STENBERG et AL.** Oral microbiota associated with hyposalivation of different origins. *Oral Microbiol. Immunol*, 2003, 18, 1-8.

- [95] **TETSUO H., y ASUSHI K., HIDEAKI K. et AL.** Effect of radiotherapy on the levels of secretory immunoglobulin A against indigenous and virulent streptococci. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*,1997, 433-437
- [96] **DARCHIEN M.L, BOUCHONNEAU M.** Physiopathologie salivaire, biochimie de la salive. *Inf. Dent.*, 1983, 65, 5, 381-393.
- [97] **ALMSTÅHL. A, WILKSTROM. M, GROENINK .** Lactoferrin, amylase and mucin MUC5B and their relation to the oral microflora in hyposalivation of different origins.*Oral Microbiol. Immunol.*, 2001, 1Q, 345-352
- [98] **DAVILA, A BLAIS.** Effets de l'ingestion conjointe de probiotiques et de lactoferrine sur la flore fécale et l'immunité. *Nutrition clinique et métabolisme.* Vol 24, N° S1 - décembre 2010 pages : 137-138
- [99] **EPSTEIN JB., GORSKY M., GUGLIETTA A .**The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer*, 2000, 89, 2258-2265
- [100] **POW EHN, CHEN Z, KWONG DLW, LAM OLT .** Salivary Anionic Changes after Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: A 1-Year Prospective Study. 2016. *PLoS ONE* 11(3): e0152817
- [101] **PORTER S.R, SCULLY. C, HEGARTY A.M.** An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004 jan ; 97(1) : 28-46

- [102] **GUGGENHEIMER J, MOORE PA.** Xerostomia: etiology, recognition and treatment. J Am Dent Assoc 2003 ; 134(1) : 61-69
- [103] **MOORE P.A, GUGGENHEIMER J, ETZEL K.R, WEYANT R.J, ORCHARD T.** Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001 sep ; 92(3) : 281-291
- [104] **KAO C.H, TSAI S.C, SUN S.S.** Scintigraphic evidence of poor salivary function in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001 may ; 24(5) : 952-953
- [105] **MUNSTER D.** Vitamines en odontologie. In : Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie, 1983, 22050-C-10, p 4
- [106] **LAUDENBACH. P.** Glandes salivaires et pathologies. In : Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie, 1987b, 22057-B-10, p 28
- [107] **MADINIER. I, JEHL-PIETRI C, MONTEIL R.A.** Les hyposialies d'origine médicamenteuses. Ann Med Interne, Paris: edition Masson 1997; 148: 398-405
- [108] **SREEBNY L.M, SCHWARTZ S.S.** A reference guide to drugs and dry mouth, 2eme edition. Gerodontolgy 1997 jul; 14(1) : 33-47
- [109] **CELIA DAVI .**Hyposialie et xérostomie : étiologie, conséquences , prise en charge et rôle du pharmacien d'officine. Thèse :N 039 .2016. Page :44
- [110] **SCHUBERT M.M, IZUTSU K.T.** Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. J Dent Res 1987; 66: 680-688

- [111] **LIN A.L, JOHNSON D.A, STEPHAN K.T, YEH C.K.** Alteration in salivary function in early HIV infection. *J Dent Res* 2003 sep ; 82(9) : 719-724
- [112] **LINA.L, JOHNSON D.A, PATTERSON T.F, WU Y, LU D, SHI Q, YEH C.K.** Salivary anticandidal activity and saliva composition in an HIV infected cohort. *Oral Microbiol Immunol* 2001 oct ; 16(5) : 270-8
- [113] **NAVAZESH. M, MULLIGAN .R, KOMAROFF E, REDFORD. M, GREENSPAN D, PHELAN .J.** The prevalence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a cohort of HIV positive and at-risk women. *J Dent Res* 2000 jul; 79(7) : 1502-1507
- [114] **VIDAL. E, LIOZON. E, SORIA .P.** Bouche seche. *Rev Prat.* 2001 jan 31 ; 51(2) : 148-154
- [115] **CECILE FILHINE-TRESARRIEU** , la xérostomie et radiothérapie cervico-faciale conséquences et thérapeutiques actuelles Septembre 2010 ; thèse, pages 144-146.
- [116] **FAURE S.** L'hygiène buccodentaire à l'officine. *Actual Pharm.* 2010,49(495) : 13
- [117] **CAROLINE BATTU** ,L'accompagnement nutritionnel d'un patient atteint d'un cancer et présentant une sécheresse buccale .*Journal ISSN* ; 2016:0515-3700.
- [118] **VISSINK A, BURLAGE FR, SPIJKERVET FKL, JANSMA J, COPPES RP.** Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(3):213-25

- [119] **MEYER-LUECKEL H., KIELBASSA A.M.** Utilisation de succédanés salivaires chez les patients souffrant de xérostomie. Rev Mens Suisse Odontostomatol. 2002 ; Vol 112
- [120] **CECILE FILHINE-TRESARRIEU** , la xerostomie et radiothérapie cervico-faciale conséquences et thérapeutiques actuelles . Thèse, septembre 2010 ; pages : 147-163
- [121] **BEN SLAMA. L, DJEMIL. M.** La pilocarpine. Rev Stomatol Chir Maxillo fac 2003 sep ; 104(4) : 245-247
- [122] **CASSOLATO S.F, TURNBULL R.S. SANDRA F.** Xerostomia: clinical aspects and treatment. Gerodontology 2003 ; 20(2) : 64-77
- [123] Gingivite: prévenir ou soulager l'inflammation des gencives par des vitamines.(**En ligne**) ,disponible sur :  
<http://selection.readersdigest.ca/sante/maladies-conseils/prevenir-gingivite-vitamines/>
- [124] **FARID ABBASI, SAREH FARHADI, MOSTAFA ESMAILI** , Efficacy of pilocarpine and bromhexine in improving radiotherapy-induced xerostomia. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2013 ; 7(2): 86–90.
- [125] **NAGLER R, MARMARY Y, GOLAN E, et AL.** Novel protection strategy against X-ray-induced damage to salivary glands. Radiat Res 1998;149:271-6.

- [126] **BÜNTZEL J, SCHUTH J, KÜTTNER K, GLATZEL M.** Radiochemotherapy with amifostine cytoprotection for head and neck cancer, *Support Care Cancer* ,1998 ;6(2):155-60.
- [127] **COPPE RP, ZEILSTRA LJW, KAMPINGA HH, KONINGS AWT.** Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists. *BrJ cancer*. 2001;85(7):1055
- [128] **LIMESAND KH, SAID S, ANDERSON SM,** Suppression of Radiation-Induced Salivary Gland Dysfunction by IGF-1 .*Journal. Pone* 2009; 10.1371
- [129] **BAUM BJ, ZHENG C, COTRIM AP, GOLDSMITH CM, ATKINSON JC, BRAHIM JS, et AL.** Transfer of the AQP1 cDNA for the correction of radiation-induced salivary hypofunction. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758 (8):1071–7.
- [130] **JORAKU A, SULLIVAN CA, YOO JJ, ATALA A.** Tissue engineering of functional salivary gland tissue. *Laryngoscope*. 2005;115(2):244–8.
- [131] **SEIKALY H ,** Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Aug;130(8):956-61.
- [132] **STELLER M, CHOU L, DANIELS TE.** Electrical stimulation of salivary flow in patients with Sjögren’s syndrome. *J dent res*. 1988;67 (10):1334-7
- [133] **JEDEL. E.** Acupuncture in xerostomia—a systematic review. *J Oral Rehabil*.2005; 32(6):392–6

# *Serment de Galien*

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي  
بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيدا

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 30

سنة : 2018

## اجتفاف الفم الناتج عن العلاج بالأشعة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 13 فبراير 2018

من طرف

الآنسة: أسماء العكري

المزودة في: 04 يونيو 1992 بتاونات

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: اجتفاف الفم – العلاج بالأشعة – اللعاب –  
سرطان الرأس والرقبة.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: منى نزيه

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: محمد المرجاني

أستاذ في الأورام والعلاج بالأشعة

السيد: حسن صفات

أستاذ في الأورام والعلاج بالأشعة

السيد: علي جاهدي

أستاذ في أمراض الأذن والأنف والحنجرة

السيد: عماد غفير

أستاذ في الطب النووي

أعضاء