



Xérostomie et radiothérapie cervico-faciale : conséquences et thérapeutiques actuelles

Cécile Filhine-Tresarrieu

► To cite this version:

Cécile Filhine-Tresarrieu. Xérostomie et radiothérapie cervico-faciale : conséquences et thérapeutiques actuelles. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01738895

HAL Id: hal-01738895

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738895>

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITE HENRI POINCARÉ-NANCY I
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2010

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTORAT
EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Cécile FILHINE-TRESARRIEU

Née le 17 mai 1984 à Remiremont (Vosges)

XEROSTOMIE ET RADIOTHERAPIE CERVICO-FACIALE : CONSEQUENCES ET THERAPEUTIQUES ACTUELLES
--

Présentée et soutenue publiquement le 09 septembre 2010

Examineurs de Thèse : MM.	<u>J.P. LOUIS</u>	<u>Professeur.....Président</u>
	C. STRAZIELLE	Professeur.....Juge
	<u>J. BEMER</u>	<u>Docteur.....Juge</u>
	H. MECELLEM	Docteur.....Juge

Président : Professeur J.P. FINANCE

Doyen : Docteur Pierre BRAVETTI

Vice-Doyens : Pr. Pascal AMBROSINI - Dr. Jean-Marc MARTRETTE

Membres Honoraires : Dr. L. BABEL - Pr. S. DURIVAUX - Pr. G. JACQUART - Pr. D. ROZENCWEIG - Pr. M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr. J. VADOT

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. M. Mlle M.	DROZ Dominique (Desprez) PREVOST Jacques BOCQUEL Julien PHULPIN Bérengère SABATIER Antoine	Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant Assistant
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle M.	FILLEUL Marie Pierryle BOLENDER Yves PY Catherine REDON Nicolas	Professeur des Universités* Maître de Conférences Assistant Assistant
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	M. Mme	<i>Par intérim</i> ARTIS Jean Paul Poste vacant JANTZEN-OSSOLA Caroline	Professeur 1 ^{er} grade Assistant Assistant
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. M. M. M.	AMBROSINI Pascal BOUTELLIEZ Catherine (Bisson) MILLER Neal PENAUD Jacques GALLINA Sébastien JOSEPH David	Professeur des Universités* Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M. M. M. M. M. M. Mlle	BRAVETTI Pierre ARTIS Jean-Paul VIENNET Daniel WANG Christian BALLY Julien CURIEN Rémi SOURDOT Alexandra	Maître de Conférences Professeur 1 ^{er} grade Maître de Conférences Maître de Conférences* Assistant Assistant Assistante
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. Mlle	WESTPHAL Alain MARTRETTE Jean-Marc ERBRECH Aude	Maître de Conférences* Maître de Conférences* Assistante Associée au 01/10/2007
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M.	ENGELS-DEUTSCH Marc AMORY Christophe MORTIER Eric CUNY Pierre HESS Stéphan	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. M. M. M. Mlle Mlle Mlle M.	SCHOUVER Jacques LOUIS Jean-Paul ARCHIEN Claude DE MARCH Pascal BARONE Serge BEMER Julie RIFFAULT Amélie MONDON Hélène SIMON Franck	Maître de Conférences Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Assistante Assistante Assistant Assistant
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. Mme	STRAZIELLE Catherine RAPIN Christophe (Section 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre JAVELOT Cécile (Jacquelin)	Professeur des Universités* Professeur des Universités Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Associée au 01/01/2009

souligné : responsable de la sous-section

* temps plein

Mis à jour le 01.12.2009

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le professeur J.P. LOUIS

Officier des Palmes Académiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Docteur d'État en Odontologie

Professeur des Universités

Membre de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Sous-section : Prothèses

Nous vous sommes reconnaissants
de l'honneur que vous nous avez
fait en acceptant de présider notre
jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression
de notre gratitude et de notre
profond respect.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Mademoiselle le Docteur J. BEMER

Docteur en Chirurgie Dentaire

Ancien Interne en Odontologie

Assistant hospitalier Universitaire

Sous-section : Prothèses

Nous vous remercions d'avoir
bien voulu guider notre travail
et de nous avoir soutenu dans
sa réalisation.

A NOS JUGES

Mademoiselle le Docteur C. STRAZIELLE

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités

Habilité à diriger des Recherches

Responsable de la Sous-section : Sciences Anatomiques et

Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique,
Radiologie

Madame le Docteur H. MECELLEM

Radiothérapeute au Centre Alexis Vautrin

Soyez remerciées, ici, pour avoir
accepté d'être l'un de nos juges.

A MES PARENTS

Merci de m'avoir permis d'arriver là où je suis aujourd'hui.

A MES FRERES

Votre présence et votre soutien m'ont aidée durant ces années d'étude.

A HERVE

« Faites que le rêve dévore votre vie afin que la vie ne dévore pas votre rêve. » Saint Exupéry

Merci de rendre ma vie aussi belle et de me donner tant d'amour.

A TIPHAINE OU MATHIS ...

Notre enfant chéri

A MA FAMILLE

Pour tous ces moments de joie passés à vos côtés.

A MONSIEUR ET MADAME RICHARD

Pour votre accueil si chaleureux.

A TOUS MES AMIS

PLAN

INTRODUCTION	p.1
CHAPITRE I	
DESCRIPTION, DEFINITION, CIRCONSTANCES D'APPARTITIONS	p.3
1 SALIVE : ELEMENTS FONDAMENTAUX	p.4
1.1 Anatomo-histologie des glandes salivaires	p.4
1.1.1 Anatomie des glandes salivaires	p.4
1.1.1.1 Glandes salivaires principales	
A. Glande parotide	
B. Glande submandibulaire	
C. Glande sublinguale	
1.1.1.2 Glandes salivaires accessoires	
1.1.2 Histologie des glandes salivaires	p.15
1.1.2.1 Eléments sécréteurs	
A. Acini séreux	
B. Tubes muqueux	
C. Formations mixtes : tubulo-acineuses	
1.1.2.2 Eléments excréteurs	
A. Canal intercalaire	
B. Canal excréto-sécréteur	
C. Canal excréteur	
D. Canal collecteur	
1.2 Composition	p.21
1.2.1 Composition qualitative	p.21
1.2.1.1 Eléments organiques	
A. Protéines intrinsèques	
B. Protéines extrinsèques	
C. Autres composants organiques	
1.2.1.2 Eléments inorganiques	
1.2.2 Composition quantitative	p.27
1.2.2.1 Notion de débit	
1.2.2.2 Critères de variation physiologique	
A. Simulation	
B. Age	
C. Rythme circadien	
D. Autres	

2 HYPOSIALIE, ASIALIE, XEROSTOMIE	p.34
2.1 Définitions	p.34
2.2 Diagnostic	p.34
2.2.1 Signes fonctionnels	p.34
2.2.2 Interrogatoire	p.35
2.2.3 Examen de la cavité buccale	p.35
2.2.3.1 Examen exobuccale	
2.2.3.2 Examen endobuccale	
2.2.4 Tests diagnostiques	p.37
2.2.4.1 Technique pondérale	
2.2.4.2 Technique par aspiration	
2.2.4.3 Technique du sucre	
2.2.4.4 Mesure du pH intrabuccal	
2.2.4.5 Scintigraphie au technétium 99	
2.2.5 Autres examens complémentaires	p.41
2.2.5.1 Radiographies sans préparation	
2.2.5.2 Sialographie	
2.2.5.3 Echographie	
2.2.5.4 Scanner	
2.2.5.5 IRM	
2.2.5.6 Examens biologiques	
2.2.5.7 Examens bactériologiques / mycologiques	
2.2.5.8 Examen histologique	
3 LA RADIOTHERAPIE EXTERNE ET SALIVE	p.45
3.1 Rappel sur les cancers ORL	p.45
3.1.1 Epidémiologie	p.45
3.1.1.1 Incidence	
3.1.1.2 Mortalité	
3.1.1.3 Facteurs de risque	
A. Les facteurs avérés	
B. Les facteurs associés	
C. Etat à potentiel précancéreux	
3.1.1.4 Prévention	
3.1.2 Rappel sur les grandes localisations des cancers des voies aéro-digestives supérieures	p.55
3.1.2.1 Tumeurs de la cavité buccale	
A. Cancer de la langue mobile	
B. Cancer du plancher de bouche	

- C. Cancer de la face muqueuse des joues
- D. Cancer des lèvres
- E. Autres localisations
- 3.1.2.2 Tumeur de l'oropharynx
 - A. Cancer de la loge amygdalienne
 - B. Cancer de la base de la langue
 - C. Cancer du sillon glosso-épiglottique
 - D. Cancer du voile du palais
- 3.1.2.3 Tumeurs des glandes salivaires
 - A. Tumeur de la parotide
 - B. Tumeur des glandes sublinguales et sous-maxillaires
- 3.1.2.4 Classification TNM
 - A. Taille de la tumeur
 - B. Ganglions
 - C. Métastase

3.2 Rappel sur la radiothérapie et sa place dans le traitement des cancers ORL **p.66**

3.2.1 Définition **p.66**

3.2.2 Historique et évolution **p.67**

3.2.3 Protocoles standards de la radiothérapie externe **p.68**

- 3.2.3.1 Détermination du volume cible
- 3.2.3.2 Détermination de l'orientation des faisceaux
- 3.2.3.3 Détermination dose, fractionnement, étalement
- 3.2.3.4 Simulation

3.2.4 Radiothérapie externe exclusive ou complémentaire **p.73**

- 3.2.4.1 Radiothérapie externe exclusive
 - A. Radiothérapie curative
 - B. Radiothérapie palliative
- 3.2.4.2 Radiothérapie externe complémentaire
 - A. Selon le stade
 - B. Selon la localisation
 - C. Radiochimiothérapie concomitante des tumeurs inopérables
 - D. Radiochimiothérapie concomitante postopératoire

3.3 Effets / conséquence sur les glandes salivaires **p.80**

3.3.1 Conséquence histologique **p.81**

- 3.3.1.1 Données in vitro
 - A. Généralité des effets du rayonnement sur un tissu
 - B. Effets du rayonnement sur les glandes salivaires
- 3.3.1.2 Données in vivo / clinique

- A. Atteinte réversible
- B. Atteinte irréversible

3.3.2 Effets sur la composition salivaire **p.86**

- 3.3.2.1 Effet sur le pH salivaire
- 3.3.2.2 Effet sur la sécrétion d'immunoglobuline A salivaire
- 3.3.2.3 Effet sur la composition protéique salivaire
 - A. Lactoferrine
 - B. Le lysozyme
 - C. L'amylase
 - D. Les mucines
 - E. Epidermal growth factor

3.3.3 Facteurs de variation **p.88**

- 3.3.3.1 Facteur temps
- 3.3.3.2 Volume cible
- 3.3.3.3 Dose
- 3.3.3.4 Energie du rayonnement

4 AUTRES ETIOLOGIES DE LA XEROSTOMIE **p.92**

4.1 Médicaments sialoprives **p.92**

4.2 Syndrome de Gougerot Sjogren **p.93**

4.3 Sarcoïdose et amylose **p.93**

4.4 Hyposialies nutritionnelles **p.93**

4.5 Hyposialies endocriniennes **p.93**

4.6 Sénescence **p.94**

4.7 Autres **p.94**

CHAPITRE II	
CONSEQUENCE DE LA XEROSTOMIE	p.96
1 ROLE PHYSIOLOGIQUE DE LA SALIVE	p.97
1.1 Fonction mécanique	p.97
1.2 Fonction protectrice	p.98
1.3 Fonction digestive	p.99
1.4 Fonction gustative	p.99
1.5 Fonction d'élimination et de détoxification	p.99
2 CONSEQUENCE SUR LA CAVITE ORALE	p.101
2.1 Parodonte	p.101
2.2 Odonte	p.104
2.3 Risque infectieux	p.106
3 XEROSTOMIE ET CONSEQUENCE FONCTIONNELLE	p.109
3.1 Mastication	p.109
3.2 Déglutition	p.109
3.3 Phonation	p.110
3.4 Gustation	p.110
4 XEROSTOMIE ET REHABILITATION ORALE	p.112
4.1 Odontologie conservatrice	p.112
4.1.1 Préventif	p.112
4.1.2 Curatif	p.116
4.1.2.1 Anesthésie	
4.1.2.2 Soins de carie	
4.1.2.3 Endodontie	

4.2 Chirurgie	p.117
4.3 Prothèse	p.119
4.3.1 Prothèse fixe	p.119
4.3.2 Prothèse amovible	p.121
4.3.3 Apport de l'implantologie	p.126
 5 XEROSTOMIE ET QUALITE DE VIE : CONSEQUENCE PSYCHOLOGIQUE	 p.133
5.1 Définition	p.133
5.2 Evaluation technique	p.134
5.2.1 Echelle	p.134
5.2.2 Questionnaire EORTC et FACT	p.137
5.2.3 Données cliniques : série d'étude	p.139
5.3 Conséquence psychologique	p.140

CHAPITRE III
PRISE EN CHARGE DE LA XEROSTOMIE : TRAITEMENT ETIOLOGIQUE
DIFFICILE **p.143**

1 TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE : MESURES PREVENTIVES
INDISPENSABLES **p.144**

2 TRAITEMENT ACTUELS **p.147**

2.1 Pharmacologiques **p.147**

2.1.1 Substituts salivaires **p.147**

2.1.1.1 Liste alphabétique des spécialités

2.1.1.2 Préparations magistrales

2.1.2 Stimulateurs de salive **p.155**

2.1.2.1 Comprimés à sucer

2.1.2.2 Gommages à macher

2.1.2.3 Sialoguogues

A. Liste alphabétique des spécialités

B. Préparations magistrales

2.1.2.4 Substances diverses pouvant contribuer à favoriser la
sécrétion salivaire

2.1.3 Fluidifiants et associations diverses à visée
anti-inflammatoire **p.162**

2.1.3.1 Liste alphabétique des spécialités

2.2 Conseils alimentaires et hygiène de vie **p.163**

3 PERSPECTIVES **p.165**

3.1 Evolutions de la radiothérapie **p.165**

3.1.1 Orientation des faisceaux **p.165**

3.1.2 Dose **p.168**

3.1.3 Tongue depressor **p.173**

3.2 Evolutions pharmacologiques **p.174**

3.2.1 Phytothérapie **p.174**

3.2.2 Antioxydant **p.175**

3.2.3 Médicaments cytoprotecteurs **p.175**

3.2.4 Radiosensibilisateur **p.176**

3.2.5 Concept des agonistes de récepteur **p.177**

3.3 Evolutions chirurgicales et thérapie génique	p.178
3.3.1 Thérapie génique / transplantation cellulaire	p.178
3.3.2 Transfert d'une glande submandibulaire	p.178
3.3.3 Transplantation de glandes salivaires	p.179
3.3.4 Glande salivaire artificielle	p.180
3.4 Autres	p.180
3.4.1 Acupuncture et massage	p.180
3.4.2 Neurostimulation	p.181
CONCLUSION	p.183

INTRODUCTION

Une bouche saine et une belle dentition ne sont pas seulement importantes pour l'aspect extérieur d'une personne mais elles reflètent aussi l'état général de sa santé.

La **salive** est précieuse pour le bien être, elle offre le confort nécessaire pour parler, mastiquer ou avaler et préserve la santé bucco-dentaire.

L'apparition d'un cancer est un grand bouleversement dans la vie quotidienne.

La **radiothérapie** est l'une des principales modalités du traitement des cancers de la tête et du cou.

Les répercussions de la radiothérapie au niveau du territoire cervico-faciale sont nombreuses et s'imposent dans la vie quotidienne du patient.

Une des complications de cette thérapeutique est essentiellement représentée par une hyposialie irréversible : la **xérostomie**.

La qualité de vie est une priorité dans les soins, alors qu'en-est-il si la salive vient à manquer ?

Pour tenter d'apporter des solutions afin de rendre plus agréable cette perte de fonction salivaire, il est nécessaire de définir et de comprendre l'apparition de la xérostomie chez des patients traités par radiothérapie cervico-faciale externe. Pour se faire des rappels d'anatomie sur les glandes salivaires ainsi que sur la radiothérapie occuperont la **première partie**.

La **deuxième partie** montrera que le symptôme de bouche sèche entraîne des modifications non négligeables sur la cavité buccale mais également sur l'ensemble de l'organisme tant sur le plan physique que psychologique.

Pour répondre à la préservation de la qualité de vie, la **troisième partie** s'attardera sur les mesures préventives comme traitement prophylactique indispensable et ouvrira le panel des recherches sur la préservation du potentiel sécréteur des glandes salivaires irradiées.

CHAPITRE I

DESCRIPTIONS, DEFINITIONS, CIRCONSTANCES D'APPARITION DE LA XEROSTOMIE

Afin de mieux appréhender la complexité du lien entre la xérostomie et la radiothérapie cervico-faciale, il est nécessaire d'analyser les bases de ces deux parties.

D'abord, la **salive** est l'élément fondamental de ce sujet et sera décrite pour mieux comprendre par la suite son rôle essentiel.

Puis l'apparition de troubles de la salivation sera définie et un diagnostic de la **xérostomie** sera proposé.

Ensuite des rappels sur la **radiothérapie** et la cancérologie montreront le rapport direct de cause à effet.

Pour finir, d'**autres étiologies** de la xérostomie, aggravant la pathologie, seront citées.

1/SALIVE : ELEMENTS FONDAMENTAUX

Les éléments fondamentaux de la salive vont permettre de mieux cerner ce fluide corporel. Les rappels d'*anatomie et d'histologie* vont dans un premier temps décrire les organes qui la produisent et sa *composition* sera décrite dans un second temps.

1.1/ANATOMO-HISTOLOGIE DES GLANDES SALIVAIRES

D'abord, l'**anatomie** va différencier macroscopiquement les différents organes sécréteurs de la salive. Par la suite, l'**histologie** permettra, quant à elle, de différencier microscopiquement les tissus qui composent ces glandes salivaires.

1.1.1/ANATOMIE DES GLANDES SALIVAIRES (45) (54)

La salive est élaborée par des glandes exocrines dont on distingue deux groupes :

- Les **glandes salivaires principales** ou majeures : bien délimitées de part leur anatomie.
- Les **glandes salivaires accessoires** ou mineures : disséminées dans les muqueuses de la cavité buccale soit palatine, linguale, jugale et labiale.

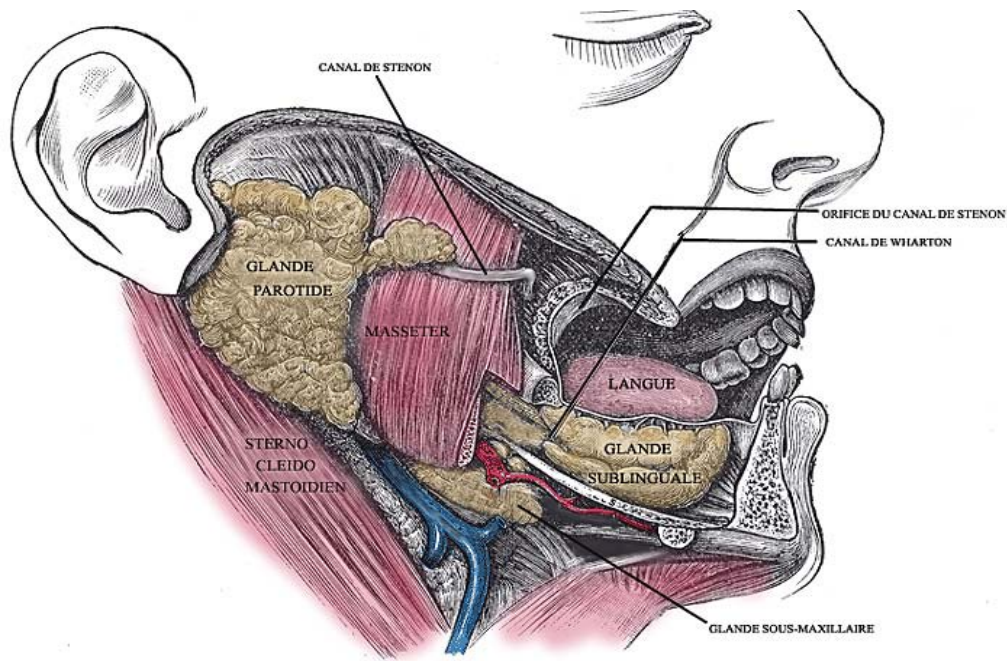


Fig.1: anatomie des glandes salivaires (d'après www.medecine-et-sante.com)

1.1.1.1/ GLANDES SALIVAIRES PRINCIPALES

Il existe trois paires de glande salivaire principale :

- Les **glandes parotides**
- Les **glandes submandibulaires**
- Les **glandes sublinguales**.

A/ GLANDE PAROTIDE

La parotide est la plus volumineuse des glandes salivaires, et pèse en moyenne 25g.

a/ Forme et situation

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.

Deux prolongements émis par la glande sont à distinguer :

- en dedans*, un prolongement pharyngien ;
- en avant*, un prolongement massétérien qui se poursuit par le canal excréteur de la glande parotide (le canal de Sténon).

La parotide se fonde dans une loge musculo-aponévrotique, ou loge parotidienne, présentant trois faces (antérieure, postérieure et latérale), trois bords (antérieur, postérieur et médial) et deux extrémités (supérieure et inférieure).

b/ La loge parotidienne

La paroi antérieure

Elle peut se diviser en deux parties :

-*latérale*, représentée par le bord postérieur de la branche verticale de la mandibule et les muscles qui y prennent insertion, le masséter en dehors et en dedans, le ptérygoïdien interne dont la face interne est recouverte par l'aponévrose inter-ptérygoïdienne dont le bord postérieur épaissi constitue le ligament sphénomandibulaire unissant l'épine du sphénoïde et la lingula mandibulaire (l'épine de Spix).

Entre le condyle mandibulaire et le ligament sphénomandibulaire se trouve délimité un interstice, appelé boutonnière rétrocondylienne de Juvara, faisant communiquer la loge parotidienne et la fosse infratemporale.

-*médiale*, représentée par une aponévrose tendue entre le ligament sphénomandibulaire et le ligament stylomandibulaire. Elle sépare la loge parotidienne de l'espace para-amygdalien qui contient les artères palatines ascendante et pharyngienne ascendante, ainsi que le nerf glosso-pharyngien(IX).

La paroi postérieure

Elle est constituée par le muscle sternocléidomastoïdien, le ventre postérieur du digastrique et la styloïde prolongée par le muscle stylohyoïdien, le ligament stylohyoïdien et le ligament stylomandibulaire.

Entre le ventre postérieur du digastrique et le muscle stylohyoïdien pénètre le nerf facial (VII) dans le triangle rétrostyloïdien.

Entre le muscle stylohyoïdien et le ligament stylohyoïdien pénètre l'artère carotide externe dans le triangle préstylohydien.

La paroi latérale

Elle est formée par l'aponévrose cervicale superficielle tendue entre la gaine du muscle sternocléïdomastoïdien et le fascia massétérin.

c/ Rapport avec les éléments vasculo-nerveux de la loge parotidienne

Le nerf facial

Il représente l'élément essentiel qui conditionne toute la chirurgie de la glande parotide. Le nerf facial et ses branches de division traversent le plan le plus superficiel de la parotide. Depuis sa sortie de la base du crâne par le foramen stylomastoïdien, il descend d'abord en arrière de la loge parotidienne puis perfore la diaphragme stylien au niveau du triangle rétrostyloïdien et entre aussitôt dans la glande où il se porte obliquement en bas, en avant et en dehors et se termine sur la veine jugulaire externe en donnant une branche supérieure horizontale dite temporofaciale et une branche inférieure verticale dite cervicofaciale.

Ces deux branches ainsi que leurs rameaux de division sont reliés entre eux par de nombreux filets anastomotiques réalisant un plexus nerveux disposé dans un plan vertical qui semble diviser la glande en deux lobes, superficiel et profond.

Le nerf auriculo-temporal

Il naît dans la région inter-ptérygoïdienne de la division du tronc postérieur du nerf maxillaire inférieur. Il gagne la loge parotidienne par la boutonnière rétro-condylienne de Juvara passant au-dessus des vaisseaux maxillaires internes. Puis le nerf devient vertical et émerge par le pôle supérieur de la parotide, en arrière des vaisseaux temporaux superficiels et monte verticalement dans la région temporale où il s'épanouit.

Dans son trajet intra-parotidien, le nerf auriculo-temporal abandonne, d'une part des rameaux parotidiens qui apportent à la glande son innervation sécrétoire, d'autre part des rameaux anastomotiques avec le nerf facial.

La carotide externe

L'artère pénètre dans la partie basse et inférieure de la loge parotidienne par le triangle pré-styloïdien. A l'intérieur de la parotide, elle monte en creusant une gouttière sur la face interne de la parotide, puis s'enfonce peu à peu dans la glande, pour bifurquer au-dessous du col du

condyle, en deux branches : l'artère temporale superficielle qui s'achemine verticalement vers la région temporale et l'artère maxillaire interne qui se dirige en avant pour quitter la loge parotidienne par la boutonnière rétro-condylienne de Juvara.

Un important plexus veineux

En dehors de ce plan artériel se trouve le plan veineux formé par le confluent veineux intra-parotidien. Ce dernier gêne souvent la dissection intra-glandulaire du nerf facial, notamment dans la région de l'articulation temporo-mandibulaire.

Il est formé par des veines satellites des artères : les veines maxillaires interne et temporale superficielle ; elles se réunissent en formant la veine jugulaire externe qui émerge au pôle inférieur de la glande. Mais aussi par la veine rétro-mandibulaire en profondeur, traversant la bandelette mandibulaire pour rejoindre la veine faciale. Et pour finir par la veine carotide externe, inconstante, satellite de l'artère.

Les lymphatiques

Ils se répartissent en ganglions superficiels, sus ou sous-aponévrotiques, et en ganglions profonds dont la plupart sont satellites des vaisseaux. Ils reçoivent de la lymphe en provenance du cuir chevelu, de la face et de l'oreille. Ils se drainent par la chaîne jugulaire interne.

d/ Le canal excréteur

C'est le conduit parotidien, canal de Stenon, qui prend son origine dans la partie postérieure de la parotide. De là, il se dirige vers l'avant par un trajet sinueux et émerge au bord antérieur de la glande à 1,5cm en dessous de l'arcade zygomatique. Il rejoint ensuite la cavité buccale suivant un trajet horizontal à trois segments :

- un premier segment*, massétérin, superficiel, dans l'épaisseur du fascia massétérin.
- un deuxième segment*, génien, qui s'infléchit médialement au bord antérieur du masséter, contourne en avant le corps adipeux de la joue et traverse le muscle buccinateur de dehors en dedans.
- un troisième segment*, sous-muqueux, très court qui se dirige de nouveau vers l'avant et s'ouvre dans la cavité buccale à la hauteur de la première ou deuxième molaire supérieure.

e/ L'innervation

L'activité sécrétoire de la glande parotide est sous contrôle du système nerveux végétatif.

Les fibres sécrétoires sont essentiellement d'origine parasympathique. Elles proviennent du noyau salivaire inférieur situé dans la planche du quatrième ventricule (tronc cérébral). Elles empruntent un trajet complexe, d'abord le nerf glosso-pharyngien, jusqu'au ganglion d'Andersch, puis le nerf de Jacobson, le nerf pétreux profond, le ganglion otique et enfin le nerf auriculo-temporal.

Les fibres sympathiques sont accessoires. Elles gagnent la glande en cheminant le long des artères. L'innervation sympathique est assurée par des fibres du plexus péricarotidien.

B/ GLANDE SUBMANDIBULAIRE

Située dans la partie latérale de la région sous-mandibulaire latérale appelée aussi région sous-maxillaire, la glande submandibulaire (sous maxillaire) a la taille d'une noix et pèse environ 7 gr.

a/ Forme et situation

Comme la parotide, elle est contenue dans une loge. Cette dernière est prismatique triangulaire dont elle se laisse facilement cliver.

On peut reconnaître trois faces, interne, inféro-externe et supéro-externe ; trois bords, inférieur, supérieur et externe ; et deux pôles, antérieur et postérieur.

b/ La loge submandibulaire

Le bord inférieur

Il se situe au-dessous de l'os hyoïde. A son niveau, l'aponévrose cervicale superficielle de la glande submandibulaire se divise en un feuillet superficiel et un feuillet profond qui s'insère sur la grande corne de l'os hyoïde.

Le bord externe

Il longe le bord inférieur de la mandibule.

Le bord supérieur

Il répond, d'avant en arrière, au muscle mylo-hyoïdien, à la muqueuse du sillon alvéolo-lingual et à l'espace para-amygdalien.

La face interne

Elle se projette :

- *En-dessous* de l'os hyoïde, au feuillet profond de l'aponévrose cervicale superficielle.

- *Au-dessus* la face interne répond à l'os hyoïde, aux muscle hyoglosse et stylo-hyoïdien, et au muscle digastrique avec son tendon intermédiaire.

De plus, *en avant* elle repose sur le muscle mylo-hyoïdien et en arrière sur le constricteur moyen du pharynx.

La face inféro-externe

C'est la face la plus superficielle, voie d'abord chirurgicale. Elle est séparée de la peau par le feuillet superficiel de l'aponévrose cervicale superficielle et le muscle peaucier. Des rameaux mentonniers du nerf facial cheminent souvent sous la mandibule et doivent être évités dans la chirurgie de cette région.

La face supéro-externe

Elle est en rapport avec la fossette sous-mandibulaire de la branche horizontale de la mandibule, en-dessous de la ligne mylo-hyoïdien et, plus en arrière, avec la face interne du muscle ptérygoïdien interne.

Le pôle postérieur

Il peut s'étendre jusqu'au sterno-cléido-mastoïdien et à la cloison inter-parotido-maxillaire.

A ce niveau la loge communique avec la région carotidienne d'où vient l'artère faciale et au-dessus, avec la région para-amygdalienne.

Le pôle antérieur

Il se situe un peu en arrière du ventre antérieur du digastrique.

c/ Rapport avec les éléments vasculo-nerveux de la loge submandibulaire

L'artère faciale

Depuis son origine au niveau de la carotide externe, l'artère faciale monte d'abord en-dedans du digastrique et du stylo-hyoïdien puis, au-dessus de ces muscles, elle entre dans la loge, passe au-dessus de la glande et quitte la loge en croisant le bord inférieur de la mandibule, en avant de la terminaison du masséter, où son pouls est facilement palpable.

Dans la loge submandibulaire, l'artère faciale abandonne l'artère palatine ascendante et l'artère sous-mentale.

La veine faciale

Elle pénètre dans la loge submandibulaire au bord inférieur de la mâchoire, en dehors et en arrière de l'artère. Mais elle traverse la loge en cheminant sur la face inféro-externe de la glande, sous l'aponévrose cervicale superficielle ; elle en sort, en bas et en arrière pour gagner la jugulaire interne ou le tronc veineux thyro-linguo-facial.

Le nerf lingual

Il pénètre dans la loge submandibulaire à la partie postérieure du bord supérieur et chemine d'abord au-dessus du bord supérieur de la glande, sous la muqueuse du sillon alvéolo-lingual, puis sur la face interne de la glande et son prolongement interne, et se rapproche du canal excréteur de la glande, le canal de Wharton, qu'il contourne par en-dessous.

Le ganglion nerveux sous-mandibulaire

Il est appendu au nerf lingual et détache des rameaux pour la glande submandibulaire.

Les ganglions lymphatiques submandibulaires

Ils sont disposés le long du bord inférieur de la mandibule, ils reçoivent la lymphe d'un territoire très étendu, et en particulier de la face et de la bouche. Ils se drainent dans les ganglions jugulaires internes.

d/ Le canal excréteur

Le canal de Wharton émerge à la partie moyenne de la face interne de la glande submandibulaire. Il quitte la loge en dedans du prolongement interne de la glande pour atteindre la loge sublinguale

Le canal chemine alors sous la muqueuse du sillon gingivo-lingual, entre, en dedans les muscle de la langue et, en dehors, la glande sublinguale.

Il entre en rapport avec le nerf grand hypoglosse en-dessous de lui et le nerf lingual qui le sous-croise de dehors en dedans, en décrivant une courbe concave en haut.

A sa partie terminale, le canal excréteur s'adosse au canal controlatéral et se termine tout près de la ligne médiane, un peu en dehors du frein de la langue, au sommet d'un petit tubercule arrondi, paramédian, ou caroncule sublinguale.

e/ L'innervation

Elle est neuro-végétative et les fibres sécrétoires de la glande submandibulaire proviennent du noyau salivaire supérieur. Ils empruntent le VII bis, la corde du tympan et le nerf lingual. L'activité sécrétoire est sous le contrôle du système nerveux végétatif. La sécrétion de la glande submandibulaire est diminuée dans les atteintes périphériques extranucléaires de VII.

De plus la glande reçoit des fibres sympathiques qui cheminent avec les artères, mais elle joue un rôle accessoire. L'innervation sympathique provient du plexus péri-carotidien qui est alimenté essentiellement par le ganglion cervical supérieur de la chaîne sympathique et qui donne naissance à des fibres accompagnant les principales branches de l'artère carotide externe.

C/ GLANDE SUBLINGUALE

La glande sublinguale est la plus petite des glandes salivaires. Elle occupe la partie latérale du plancher buccal. Elle pèse environ 3g.

a/ Forme et situation

De forme allongée, aplatie transversalement, la glande est située entre la racine de la langue et la mandibule.

b/ La loge sublinguale

Elle présente quatre parois et deux extrémités.

La paroi médiale

Elle est représentée par les muscles de la langue. En avant se situe le muscle génioglosse et géniohyoïdien. Et en arrière, le muscle hyoglosse.

La paroi latérale

Elle est caractérisée par la fossette sublinguale de la mandibule.

La paroi inférieure

Le muscle mylohyoïdien constitue cette paroi.

La paroi supérieure

La muqueuse du plancher buccal où la glande soulève un relief : l'émminence sublinguale est la paroi supérieure de la glande sublinguale.

L'extrémité antérieure

Elle communique avec la loge contralatérale au niveau de la ligne médiane.

L'extrémité postérieure

Elle communique avec la loge submandibulaire en arrière du bord postérieur du muscle mylohyoïdien.

c/ Rapport avec les éléments vasculo-nerveux de la loge sublinguale

Le nerf lingual

Le nerf lingual est situé médialement par rapport à la glande.

Le nerf grand hypoglosse

Il chemine le long de la face profonde de la glande.

L'artère sublinguale

Elle se trouve en dessous de la glande.

d/ Le canal excréteur

De son extrémité supérieure se détache les canaux excréteurs. Cette glande est constituée d'une agglomération de 15 à 30 glandules qui possèdent chacune un canal excréteur dont l'un est plus volumineux que les autres, le conduit sublingual majeur dit canal de Rivinus ou de Bartholin.

Le canal de Rivinus s'ouvre près du frein de la langue, sur la caroncule sublinguale, près de l'orifice du canal de Wharton.

Les autres canaux, appelés canaux de Walther, plus petits et courts, sont les conduits sublinguaux mineurs. Ils sont au nombre de 10 à 30 et montent verticalement pour s'ouvrir à la muqueuse du sillon gingivo lingual.

e/ L'innervation

Elle est semblable à celle de la glande submandibulaire.

Les glandes salivaires majeures sont au nombre de six, trois de chaque côté :

- La plus importante en volume est **la glande parotide**, ses sécrétions de salive se déversent dans la bouche par le canal de Sténon en regard de la 2ème molaire maxillaire.
- **La glande submandibulaire**, située sous l'angle de la mandibule, se déverse dans la bouche par le canal de Wharton en avant sous la langue (caroncule sublinguale).
- **La glande sublinguale** est dans le plancher buccal en avant. Elle a de multiples canaux excréteurs s'abouchant à la surface.

1.1.1.2/ GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES

Après avoir vu les glandes salivaires macroscopiques et en formation anatomique, les glandes accessoires sont **microscopiques** et **intrinsèques aux muqueuses**.

Les glandes salivaires accessoires sont réparties un peu partout dans la muqueuse de la cavité buccale sur la **voute palatine**, la **joue** et notamment autour de l'orifice du canal de Stenon, sur la **langue** au niveau de la partie postérieure des bords latéraux et la face inférieure, près de la pointe (glandes linguales antérieures).

Elles ont un canal excréteur court, peu ou pas ramifié, et une portion sécrétrice séreuse ou séro-muqueuse selon les cas, et entourée de cellules myoépithéliales.

En complément des glandes salivaires majeures, il existe aussi de **nombreuses glandes accessoires** qui tapissent l'ensemble de la cavité buccale.

1.1.2/HISTOLOGIE DES GLANDES SALIVAIRES (23) (24)

Les glandes salivaires sont constituées de deux parties ; **sécrétrice et excrétrice** :

- La portion excrétrice constitue un système canalaire.
- La portion sécrétrice est formée de cellules épithéliales organisées, entourées par une **capsule conjonctive** riche en collagène.

Cette capsule envoie des travées dans la glande pour la diviser en lobules. Ces travées sont appelées des **cloisons interlobulaires**. Les lobules sont à leur tour séparés par des **cloisons intralobulaires** qui délimitent la portion sécrétrice de l'excrétrice.

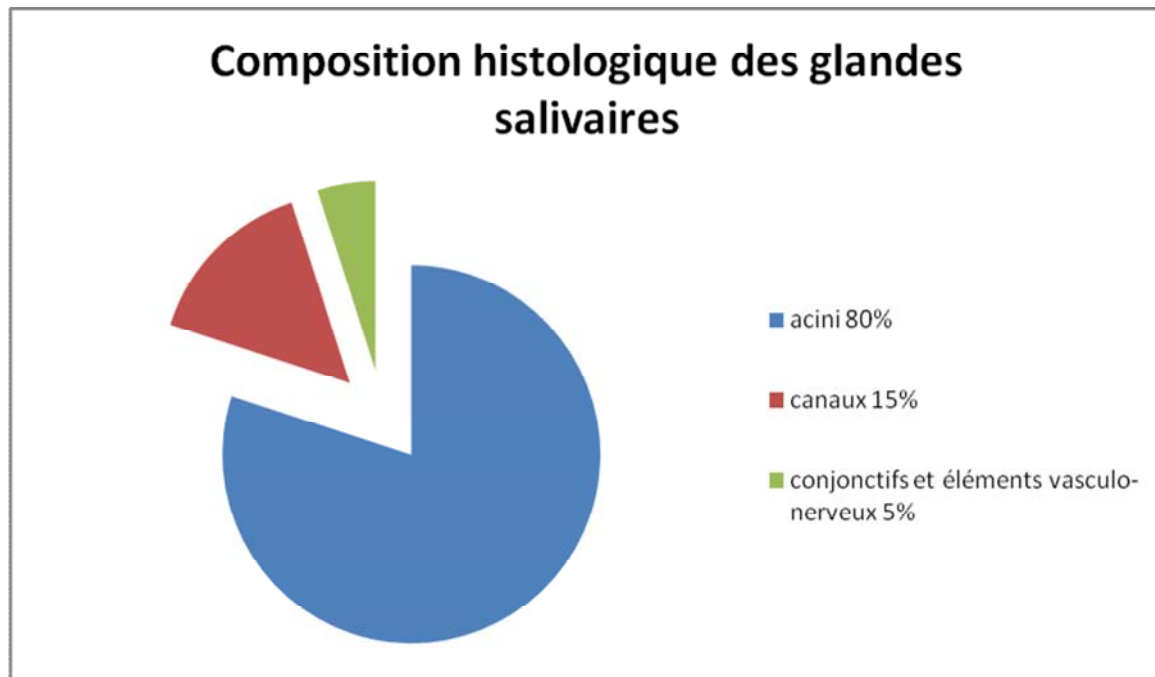


Fig.2 : composition histologique des glandes salivaires

1.1.2.1/ELEMENTS SECRETEURS

Les éléments sécréteurs des glandes salivaires se distinguent en trois formations histologiques bien différenciés :

- ***les acini***
- ***les tubes***
- ***les formations mixtes.***

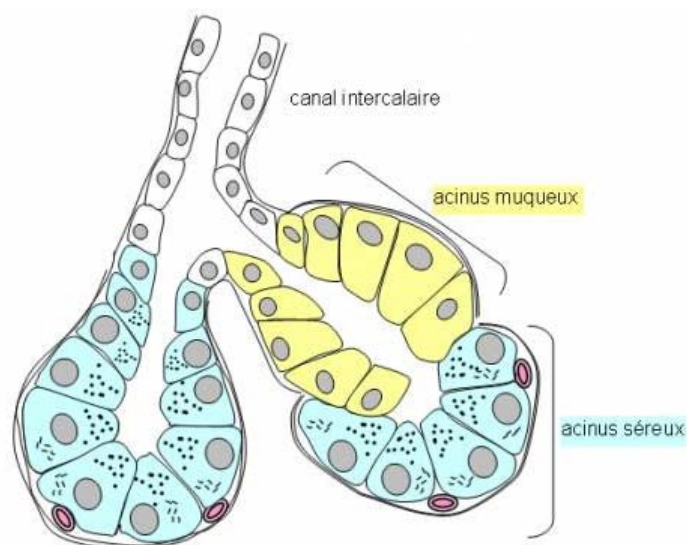


Fig.3 : les éléments sécréteurs d'une glande salivaire (d'après www.svt.ac-dijon.fr)

A/ ACINI SEREUX

Les acini séreux sont des sacs ovales constitués de cellules séreuses pyramidales qui délimitent une lumière étroite. Ils sont séparés du tissu conjonctif interstitiel par une membrane basale.

Au pôle basal de la cellule se trouve les organites suivants : noyau, mitochondrie et réticulum endoplasmique granuleux.

Au pôle apical, les grains de zymogène sont constitués d'une substance protéique, coenzyme inactive, appelée trypsinogène. Dans ces granules se trouve également un précurseur de l'amylase salivaire. Ces grains seront déversés dans la lumière de l'acinus.

Autour des cellules acineuses se trouvent des cellules myoépithéliales. Ce sont des cellules contractiles, d'aspect étoilé avec prolongements cytoplasmiques. Ces prolongements contiennent un filament d'actine et de myosine qui lui permettent de se contracter et favoriser l'excrétion de produit de sécrétion salivaire par l'acinus.

Le produit de sécrétion est assez fluide.

La parotide est composée exclusivement d'acini séreux

B/ TUBES MUQUEUX

Ils sont constitués de cellules muqueuses d'aspect clair qui présentent un épaissement au niveau du pôle basal.

Les cellules comportent des granules translucides qui contiennent les précurseurs de la mucine.

Le produit de sécrétion est visqueux.

Aucune glande salivaire principale n'est entièrement muqueuse.

C/ FORMATIONS MIXTES : TUBULO-ACINEUSES

C'est l'association des deux types de sécrétion. Le produit de sécrétion est séro-muqueux. Ces formations mixtes sont constituées soit de tubes muqueux coiffés par des cellules séreuses : acini rose ; soit d'un tube muqueux autour de la cellule séreuse : croissant de Giannousi.

Le produit de sécrétion fabriqué par les glandes salivaires dépend des éléments sécréteurs qui les composent : les acini, les tubes ou les formations mixtes. La **salive** sera alors plus **épaisse** si elle provient d'élément tubuleux (sublinguale et accessoire) ou plus **fluide** si elle est formée par des acini (parotide et submandibulaire). Une perturbation de la sécrétion salivaire entraîne alors forcément une modification de la viscosité de la salive.

1.1.2.2/ ELEMENTS EXCRETEURS

Le mécanisme d'excrétion de la salive est l'exocytose.

L'organisation des éléments excréteurs est simple pour une **glande accessoire** unilobulaire parce que la lumière des éléments sécrétoires continue par le canal excréteur.

Pour les **glandes salivaires principales**, l'organisation est plus complexe. C'est une succession de canaux en continuité avec la lumière des acini et tubules.

Il y a des **canaux intralobulaires** puis **interlobulaires** pour finir avec le **canal excréteur terminal**.

La structure histologique de la paroi des canaux va se compliquer pour arriver à la fin à une structure proche de la muqueuse buccale.

Il existe quatre grands types de canaux :

- **intercalaire**
- **excréto-sécréteur**
- **excréteur**
- **collecteur**.

A/ CANAL INTERCALAIRE

Il fait suite à la formation sécrétrice. Il est constitué d'un épithélium unicellulaire avec des cellules cubiques ayant un noyau de petite taille. Le cytoplasme des cellules a un aspect granuleux.

La membrane basale du canal intercalaire fait suite à la membrane basale des éléments sécréteurs.

Ces canaux se trouvent au niveau des cloisons intralobulaires.

B/ CANAL EXCRETO-SECRETEUR

Il porte aussi le nom de canal strié.

Il est constitué d'un épithélium unicellulaire formé par des cellules d'aspect prismatique riches en enzyme ayant pour rôle la réabsorption de la salive primaire. A la sortie de ce canal la salive primaire est transformée en salive secondaire par échange ionique. La formation de la salive primaire isotonique au plasma dans la pièce sécrétoire terminale est rendue hypotonique par l'arbre canalaire sans modification volumique. Pour permettre les échanges ioniques, la membrane basale est formée de nombreux replis. Les cellules sont riches en mitochondries qui apportent l'énergie permettant le transfert.

C/ CANAL EXCRETEUR

Il fait suite au canal strié et se situe en interlobulaire. La paroi du canal augmente en épaisseur ; l'épithélium devient pluristratifié. La largeur de la lumière augmente également en direction de la cavité buccale.

D/ CANAL COLLECTEUR

Il est aussi appelé excréteur terminal. Il correspond à la fusion des canaux excréteurs. Son épithélium est pluristratifié.

Il s'abouche dans la cavité buccale en regard de la deuxième molaire pour la parotide, au niveau du plancher de bouche pour les glandes sublinguales et submandibulaires.

Cette **succession de formation histologique** entraîne alors une **modification de la composition de la salive** formée au niveau des éléments sécréteurs. Le résultat de la sécrétion d'une glande salivaire est appelé : **salive primaire**.

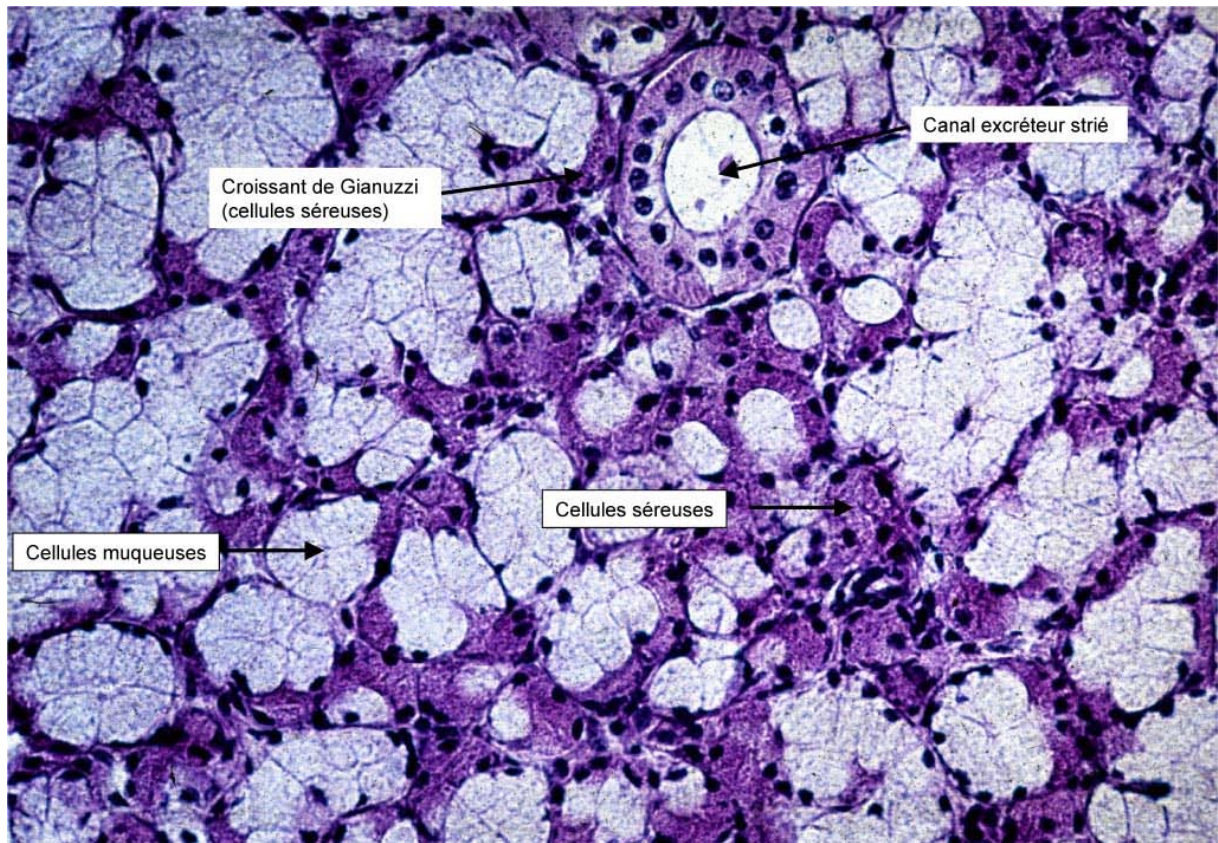


Fig.4 :coupe histologique d'une glande salivaire (d'après www.mediatheque.parisdescartes.fr)

1.2/COMPOSITION

Différentes salives sont à distinguer :

- la **salive pure ou primaire** est le résultat de la sécrétion d'une glande salivaire. Elle ne possède pas de bactéries. Tout d'abord il se forme une salive primaire par les cellules, qui aboutit au niveau des éléments sécréteurs. Puis cette salive se transforme au niveau du canal strié avec sécrétion de bicarbonate de potassium, et également réabsorption de chlorure de sodium, pour former la salive finale hypotonique. La sécrétion d'eau et d'électrolytes va accompagner la sécrétion des substances organiques.
- la **salive mixte** est la somme des salives pures des différentes glandes salivaires. Elle est obtenue après centrifugation de la salive totale : récupération d'un liquide clair après élimination des composants cellulaires.
- la **salive totale** est celle de la cavité buccale ; phase muco-séreuse contenant des germes, des cellules de la gencive. C'est aussi le lieu de réaction immunitaire.

La composition est évaluée sur le plan **qualitatif** et **quantitatif**.

1.2.1/COMPOSITION QUALITATIVE (4)

La salive est un **mélange complexe** :

- de sécrétions produites par les glandes salivaires,
- de résidus alimentaires,
- de fluide gingival,
- de cellules épithéliales,
- et de nombreux électrolytes d'origine plasmatique.

La salive est composée de:

- 99 % d'**eau**.
- 1 % restant est représenté par des **constituants organiques et inorganiques**. (15)

1.2.1.1/ ELEMENTS ORGANIQUES

La salive possède différentes familles de **composants organiques** dont 1 à 3g de protéine par litre. L'essentiel des molécules organiques de la salive est représenté par deux catégories de protéines :

- les **protéines extrinsèques**, issues du sérum
- les **protéines intrinsèques**, synthétisées par la glande salivaire.

A/ PROTEINES INTRINSEQUES

Les protéines intrinsèques sont produites lors de l'élaboration de la salive primaire par les glandes salivaires.

Elles sont représentées essentiellement par :

- **les enzymes salivaires**
- **les mucines**
- **les glycoprotéines à activité groupe sanguin**
- **les immunoglobulines sécrétoires.**

a/ Enzyme salivaire

Il en existe de différentes sortes :

- **amylase salivaire**
- **lysozyme**
- **péroxydase**
- **autres enzymes.**

Amylase salivaire

Représente 30 % des protéines salivaires totales.

Elle est sécrétée en majorité par les parotides. Les glandes submandibulaires n'assurent que 20 % de sa sécrétion, les glandes sublinguales et accessoires n'en produisent que très peu. C'est la seule enzyme digestive de la salive.

Lysozyme

Il est présent à hauteur de 10 % des protéines totales. Il inhibe l'agrégation des *Streptococcus mutans* et la fermentation du glucose.

Peroxydase

Elle est un facteur de défense non spécifique contenu dans la salive ; très oxydant, permet de tuer bactéries, virus, champignons et cellules cancérigènes. Elle s'adsorbe à la surface de l'émail et augmente la résistance à la carie.

Autres enzymes

D'autres enzymes sont également présentes dans la salive : kallicréines, collagénases d'origine tissulaire, gélatinases, élastases, protéases, lipases, cholinestérases et ribonucléases. Toutes ces enzymes sont capables de dégrader les graisses, les hydrates de carbone ou les protéines et certaines d'entre elles possèdent un pouvoir antibactérien.

b/ Mucines

Les mucines salivaires sont des glycoprotéines composées de protéines (75 %) et d'hydrates de carbone (25 %). Glycoprotéine de deux types MG1 et MG2 possédant plusieurs rôles.

Ces mucines participent à l'élaboration de la pellicule exogène acquise et confèrent à la salive son pouvoir lubrifiant.

D'abord elles constituent une barrière contre la pénétration des toxines, enzymes, acides et carcinogènes. *Ensuite* elles captent de nombreux facteurs de défense (histamine, cystatine) et les maintiennent à la surface de la muqueuse.

Enfin elles portent des carbohydrates importants pour inhiber l'adhérence microbienne.

Leur rôle apparait donc comme majeur ; les modifications qualitatives de la salive suite à une radiothérapie CF seraient en partie dûes à la moindre sécrétion des mucines.

c/ Glycoprotéine à activité groupe sanguin

Elles ont un rôle important en médecine légale grâce à l'identification de ces protéines.

Dans 80 % de la population, des glycoprotéines ayant un pouvoir antigénique proche de celui des glycoprotéines marqueurs du groupe sanguin sont retrouvées dans la salive.

d/ Immunoglobulines sécrétoires

Elles font partie des facteurs de défense spécifique. Ce sont des anticorps. Les plus représentées sont les Ig de type IgA dont la concentration salivaire est largement supérieure à la concentration sérique.

Les immunoglobulines A sécrétoires sont de production locales : 80% dans les glandes salivaires majeures et 20% dans les glandes mineures.

Elles possèdent différentes fonctions :

- inhibition de l'adhérence bactérienne,
- inactivation des enzymes et toxines bactériennes,
- exclusion immune et synergie avec d'autres facteurs de l'immunité.

B/ PROTEINE EXTRINSEQUES

Ces protéines proviennent du *sang* et du *milieu buccal*.

a/ protéines extrinsèques sanguines

Grâce à l'exsudation plasmatique par le fluide sulculaire, ces protéines se retrouvent dans la cavité buccale.

Elles sont représentées par :

- des *albumines sériques* (5 à 10 % des protéines totales),
- des *immunoglobulines* (Ig) de type IgA, IgG, IgM,
- des *alpha- et bêtaglobulines*.

Leur concentration (20 % des protéines totales) décroît lorsque le débit salivaire augmente.

Leurs rôles sont multiples :

- interférence avec l'adhésion des bactéries,
- inhibition du métabolisme bactérien,
- activation du complément,
- opsonisation.

b/ protéines extrinsèques externes

Le milieu buccal apporte de par sa communication avec le milieu externe:

- des débris alimentaires, fort pourvoyeurs de protéines alimentaires.
- des enzymes bactériennes.

C/ AUTRES COMPOSANTS ORGANIQUES

a/ Facteur de croissance

La salive contient des facteurs de croissance, principalement le *nerve growth factor* (NGF) et l'*epithelial growth factor* (EGF). Ces facteurs jouent un rôle dans la cicatrisation.

b/ Molécules azotées

L'urée, l'acide urique proviennent du sang et jouent un rôle de facteur tampon.

c/ Hormones

Elles sont très nombreuses mais en très petite quantité. La testostérone, œstradiol, cortisol peuvent se retrouver dans la cavité buccale et reflètent ainsi l'état psychologique, pathologique, et le dopage.

De plus, la glande submandibulaire semble être le siège d'une synthèse hormonale concernant principalement les androgènes, l'insuline et les hormones thyroïdiennes.

d/ Lipides

Se trouvent en quantité plus importante que dans le plasma, 20 à 30 mg. Varient en fonction du régime alimentaire. Leur rôle est d'empêcher l'adsorption en formant une couche protectrice.

e/ Glucides

La glycosémie est cent fois supérieure à la glycémie. Ils existent sous trois formes : libre dialysable, libre non dialysable et glycoprotéine.

Les éléments organiques jouent un rôle important dans la **digestion** : la salive est la première sécrétion digestive. Mais également un rôle **antibactérien** protecteur tant pour les tissus mous, parodonte et muqueuses, que pour les tissus durs de la cavité buccale.

1.2.1.2/ ELEMENTS INORGANIKES

Les constituants inorganiques de la salive sont :

- les ions *sodium* dont le taux augmente avec le débit salivaire,
- *potassium* est l'élément le plus représenté,
- *calcium* dont la calcémie (taux de calcium dans la salive) dépend de la stimulation. La sécrétion est plus importante au niveau de la glande sublinguale. Le calcium a un rôle important dans 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,
- *hydrogène*,
- *chlorures*,
- *phosphates*,
- *bicarbonates*,
- *thiocyanates*,
- des *halogènes* : l'iode, le fluor dépend du débit salivaire mais également de son apport par le dentifrice. Rôle important dans la résistance de l'émail aux attaques acides.
- et des métaux (le *cuivre* et le *fer*).

Parmi ces constituants, 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, de l'iode et des thiocyanates.

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

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.

Les **composants inorganiques** ont un rôle considérable dans le **maintien de l'intégrité de l'émail dentaire**. Ils sont une barrière essentielle contre les attaques carieuses en complément des éléments organiques.

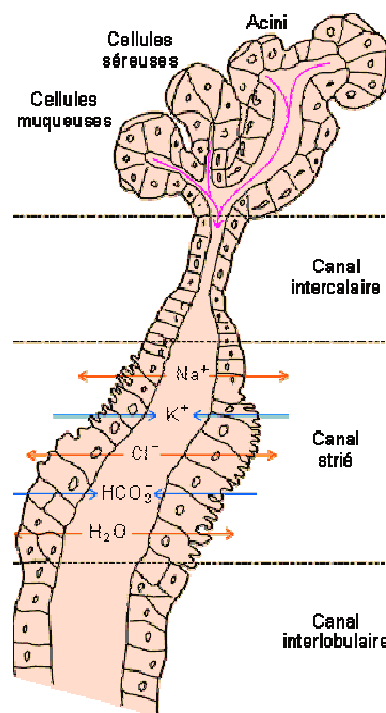


Fig.5 : élaboration de la salive (d'après www.coproweb.free.fr)

1.2.2/COMPOSITION QUANTITATIVE

La sécrétion salivaire a un **débit** moyen qui peut être soumis à des **variations physiologiques**. Son étude quantitative permet d'appréhender les situations représentant une bonne santé sur le plan salivaire.

1.2.2.1/ NOTION DE DEBIT (27) (43)

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 auteurs et selon les individus.

Le volume total obtenu résulte d'un mélange du produit de sécrétion des glandes salivaires :

- 20% du volume provient des parotides ;
- 70% des submandibulaires ;
- 5% des sublinguales ;
- 5% des glandes accessoires de la muqueuse.

Le volume moyen de sécrétion **des glandes accessoires** est de :

- 0,70µL/min/cm² d'épithélium pour les glandes palatines ;
- 1 µL/min/cm² pour les glandes labiales ;
- 2,5 µL/min/cm² 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.

1.2.2.2/ CRITERES 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**
- **Autres**

A/ STIMULATION (4) (15)

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.

Un patient qui ne peut plus s'alimenter per os voit son débit salivaire diminué.

L'alimentation doit également s'accompagner de la notion de plaisir pour stimuler la sécrétion. La nutrition est un élément important en cancérologie.

B/ AGE (7) (59)

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 intralobulaires** 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 submandibulaires 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 submandibulaires.

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 salivaires. 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 submandibulaires 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 chlore 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 submandibulaire.

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

Les résultats obtenus peuvent s'expliquer par une modification membranaire ou par une diminution du taux de protéines intervenant dans le codage au cours du vieillissement.

L'**âge** peut entraîner une **diminution du débit salivaire**. Cette diminution physiologique peut être aggravée par d'autres pathologies.

C/ RYTHME CIRCADIENT (56)

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 **submandibulaires 80%**, les glandes sublinguales 10% et la parotide 0%

La sensation de sécheresse buccale nocturne est physiologique tant qu'un débit minimum de salive perdure. Si un patient possède des **troubles de la sécrétion salivaire**, son **sommeil est perturbé** par de nombreux réveils nocturnes, afin de s'hydrater, entraînant un état de fatigue durant la journée. La fluoroprophylaxie (cf Chapitre II paragraphe 4.1.1) se fera tous les jours mais préférentiellement le soir.

D/ AUTRES (61)

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.

Lors d'une **luxation de la mâchoire**, un grand écoulement de salive est ressenti ; mais cet écoulement ne vient que de ce que les organes de la déglutition sont dérangés.

	Parotide	Submandibulaire	Sublinguale	Accessoire
Poids(g)	25	7	3	< 1
Sécrétion	Séreux	Séreux	Muqueux	Muqueux
% salive global diurne	20	70	5	5
% salive global nocturne	0	80	10	10
% sécrétion amylase salivaire	79	20	<1	<1
% sécrétion IgA sécrétoire	-----	-----80-----	-----	20

Tableau récapitulatif sur les glandes salivaires

La description physiologique des glandes salivaires et de la salive permet déjà d'entreapercevoir le **rôle prépondérant de la salive** sur l'ensemble de l'organisme mais surtout sur la cavité buccale.

Par la suite la réflexion va se porter sur le **manque de salive** : comment le définir et le diagnostiquer dans le contexte de la radiothérapie cervico-faciale.

2/HYPOSIALIE, ASIALIE, XEROSTOMIE

Les **définitions** des termes relatifs au manque de salive sont primordiales afin de nommer la pathologie. Puis l'étude des signes cliniques et l'écoute du patient vont permettre d'établir son **diagnostic**.

2.1/DEFINITION (32)

Hyposialie : Insuffisance de la sécrétion salivaire, déficit salivaire partiel.

Asialie : Absence de salive, déficit salivaire total.

Xérostomie : Ce déficit de salive se traduit par une sécheresse de la bouche, encore appelée xérostomie. Le mot « xérostomie » vient du grec xêros (sec) et stoma (bouche) ; il s'agit donc de sécheresse buccale.

On peut la définir par l'état de sécheresse de la cavité buccale lié à la diminution de la sécrétion salivaire.

L'hyposialie et l'asialie entraînent inévitablement une sécheresse buccale plus ou moins importante : la xérostomie.
Il s'agit aussi bien d'un symptôme subjectif que d'un signe clinique que l'on peut objectiver.

2.2/DIAGNOSTIC (1) (30)

L'évaluation de la xérostomie est basée sur l'**examen clinique** (signes fonctionnels, examen de la cavité buccale), des **questionnaires standardisés** (interrogatoires), et sur la **mesure objective du flux salivaire** (tests diagnostiques et autres examens complémentaires).

2.2.1/SIGNES FONCTIONNELS

La sensation subjective de la bouche sèche n'est pas toujours présente et n'est pas ressentie de la même façon par les patients. Elle n'est pas spécifique et évoque une hyposialie ou une xérostomie quand elle survient au cours de l'alimentation. Ce tableau est à différencier des sécheresses buccales au réveil disparaissant dans la journée, attribuables à une respiration buccale nocturne. Le patient consulte pour une **difficulté à parler, mastiquer, déglutir**. Il

éprouve le **besoin de s'humidifier la bouche fréquemment, de sucer des bonbons**, symptomatologie qu'il différencie nettement de la soif.

2.2.2/INTERROGATOIRE

Commun à tous les patients (âge, sexe, mode de vie, antécédents, profession, notion de prise de médicament), il doit préciser la **durée** et les **variations de la sécheresse buccale** dans le nycthémère, surtout par rapport aux repas et au sommeil, ainsi que son **évolution** dans le temps depuis le début des symptômes.

On apprécie le **degré de gêne** occasionnée par cette sécheresse sur la mastication, la déglutition et la phonation ; on fait préciser l'existence de brûlures, dysgueusies, dysesthésies buccales. Ce gêne, parfois décrite comme une douleur, est à différencier des glossodynies ou dysesthésies buccales psychogènes parfois associées.

La **tolérance du patient** par rapport à ce handicap doit également être évaluée : restrictions alimentaires (aliment secs : pain, viandes blanches...) méthode de compensation de cette sécheresse, petits moyens utilisés. Une sécheresse des muqueuses oculaires, génitales peut être associée.

Les mesures objectives ne correspondent pas toujours à l'importance des symptômes rapportés par le patient.

L'**écoute des plaintes** des patients renseigne car elle est toujours exprimée : l'eau à portée de main jour et nuit, nécessité de sucer quelque chose.

2.2.3/EXAMEN DE LA CAVITE BUCCALE

L'examen clinique révèle l'état plus ou moins sec de la muqueuse buccale et permet de détecter les séquelles d'une xérostomie chronique. L'**examen exobuccal** apporte dans un premier temps des éléments caractéristiques de la xérostomie puis l'**examen endobuccal** confirme cette pathologie.

2.2.3.1/ EXAMEN EXOBUCCAL

L'examen exobuccal se porte sur les lèvres et les glandes salivaires :

- Les **lèvres** sont le plus sèches et fendillées. Le patient peut présenter une fissure verticale, une perlèche, ou une chéilite angulaire.
- Les **glandes salivaires** sont dures à la palpation, sclérosées, parfois visibles sous la peau. L'hypertrophie des glandes salivaires principales peut également révéler une xérostomie.

2.2.3.2/ EXAMEN ENDOBUCCAL

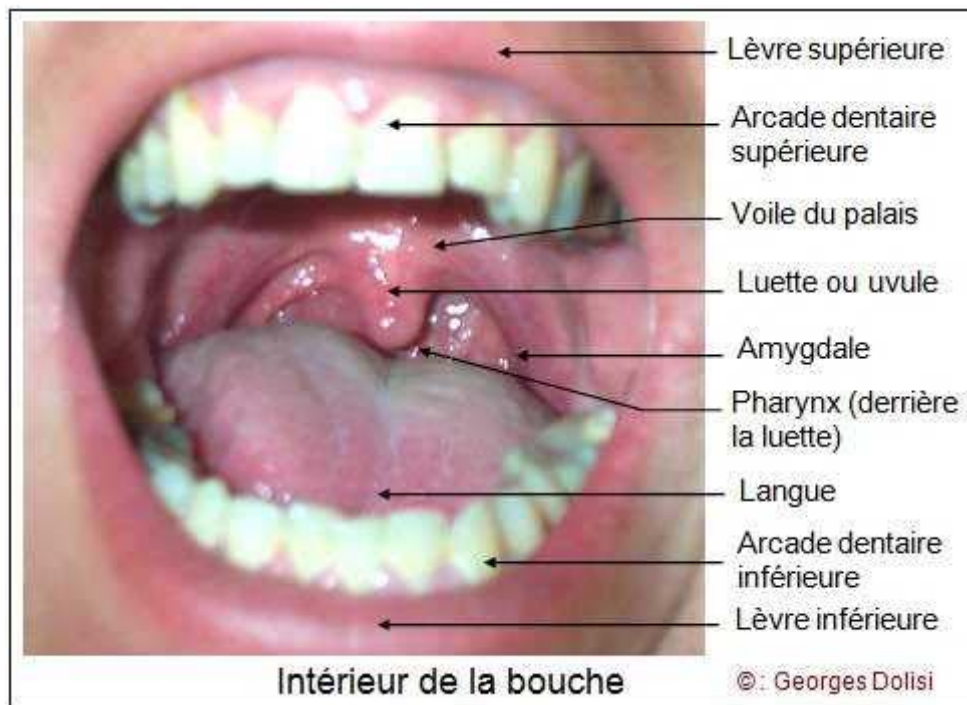


Fig.6 : cavité buccale (d'après www.medicopedia.net)

L'examen endobuccal se porte quant à lui sur l'ensemble de la cavité buccale :

- La **muqueuse** est sèche, de coloration rouge, vernissée. Lors de cet examen, le miroir colle aux muqueuses, tout comme les doigts.
- La **langue** est rouge, recouverte par des papilles blanchâtres allongées par la kératose due au frottement sans lubrifiant.
- Le **palais** est recouvert par un voile kératosique.



Fig.7 : langue vernissée (Photo J BEMER/Centre Alexis Vautrin)

- La **salive** est rare, épaisse, mousseuse, voir gluante, filante, blanche à grisâtre. Etant peu abondante, le patient la conserve dans la cavité buccale et l'aère par des mouvements linguaux.

Les complications de la sécheresse peuvent être révélatrices : **candidoses récidivantes** liées à la diminution du flux salivaire, de pH local et des IgA sécrétoires ; des **polycaries précoces**, nombreuses et rapidement évolutives, des **parodontopathies secondaires** à la gingivite tartrique conduisant à une édentation précoce.

Ces **signes cliniques exobuccaux et endobuccaux** sont indispensables à **l'évaluation de la xérostomie**. Mais parfois ils sont moins nets et l'humidification de la bouche paraît satisfaisante, semblant contredire la plainte. Cet élément subjectif varie selon les patients : certains s'habituent à la sécheresse avec le temps, alors que pour d'autres, au contraire, elle devient insupportable.

2.2.4/TESTS DIAGNOSTIQUES (3) (36)

Historique :

Les *premières techniques* utilisées ont été des méthodes de mesures sélectives, recueillant uniquement la salive d'une glande salivaire principale.

Ordenstein en 1860 a décrit une mesure par cathétérisme sélectif du canal de Sténon.

Clark et Carter ont utilisé le cathétérisme du canal de Wharton en 1927.

Dès 1910, Carlson et Crittenden ont présenté un système d'aspiration placé en regard de l'ostium, popularisé ensuite sous le nom de «capsule de Lashley » et encore utilisé de nos jours particulièrement dans les pays anglo-saxons.

En 1934, Zaus et Fosdick ont proposé une technique de recueil de toute la salive accumulée dans la bouche durant un temps donné.

Un an auparavant, en 1933, Poth a été le premier à réaliser une débimétrie salivaire pondérale en mesurant l'augmentation de poids de cotons salivaires en bouche. Cette technique a été popularisée par Razran. De cette méthode dérive la mesure de l'augmentation de poids d'une compresse décrite par Kohler en 1985 sous le nom de Saxon-Test et par Laudenbach en France.

Les **tests proposés sont multiples**, mais aucun d'eux n'est sensible ou spécifique d'une cause. Ils sont fonctionnels ou morphologiques, plus ou moins faciles à mettre en œuvre :

- **Technique pondérale**
- **Technique par aspiration**
- **Technique du sucre**
- **Mesure du pH intrabuccal**
- **Scintigraphie au technétium 99**

2.2.4.1/ TECHNIQUE PONDERALE

La technique pondérale a été effectuée selon la méthode décrite Laudenbach par mise en place d'une compresse dans le plancher buccal antérieur. Celle-ci était pesée avant le test et 5 minutes après, chez un sujet ayant le visage penché en avant et n'avalant pas sa salive. Après cette mesure dite au « repos », une épreuve de stimulation était réalisée par la mastication d'une deuxième compresse pendant une minute, puis l'élévation du poids était notée. La compresse mesurait 16X16 cm une fois dépliée, pesait environ 0,80 g.

La technique pondérale présente de **nombreux avantages** :

- d'abord elle permet une mesure quantitative,
- la stimulation par mastication d'une compresse nous semble relativement physiologique,
- le coût est modique, une fois que l'on possède une balance précise à 0,1 g.

Comme **seul inconvénient**, nous avons noté la survenue de nausées chez certains patients pendant l'examen, mais qui n'ont pas imposé l'arrêt de l'épreuve.



Fig.8 : compresse stérile (d'après www.megadental.fr)

2.2.4.2/ TECHNIQUE PAR ASPIRATION

Le recueil salivaire par aspiration a fait appel à une petite canule aspirative maintenue par le patient dans le vestibule inférieur.

La salive était recueillie dans un tube gradué qui permettait une lecture directe du volume. L'épreuve a été pratiquée, là encore, pendant 5 minutes au repos et pendant une minute de stimulation par mastication.

Comme **avantage**, la méthode par aspiration permet, elle aussi, une mesure quantitative, mais elle présente un certain nombre d'**inconvénients** :

- la mesure est moins précise en raison d'un phénomène de perte au niveau des tubulures d'aspiration,
- l'épreuve de stimulation par mastication sur une canule semble moins physiologique,
- le matériel est non disponible sur le marché, à notre connaissance.



Fig.9 : canule d'aspiration (d'après www.megadental.fr)

2.2.4.3/ TECHNIQUE DE SUCRE

Le test au sucre a consisté à chronométrer la durée nécessaire pour la fonte complète d'un morceau de sucre de 5,2 g n°4.

Un morceau de sucre n°4 placé sous la langue ***fond normalement en 3min.***

C'est un test grossier de dépistage, il est ***suffisant en routine.***

Quant au test au sucre, il ne nécessite aucun matériel et est ***réalisable partout.*** Mais cette technique est semi-quantitative et elle ne mesure pas le flux salivaire de repos (le sucre représentant une stimulation gustative).

La ***débimétrie salivaire globale*** est possible en consultation avec ces 3 méthodes, mais la technique pondérale (pesée d'une compresse) présente un certain nombre d'avantages face aux autres.

Ainsi, afin d'établir une conduite pratique, le test pour :

- la seule ***confirmation d'une hyposialie***, le test au sucre sur 5 minutes est l'épreuve la plus simple,
- la ***quantification de la sécrétion salivaire***, la pesée d'une compresse, après stimulation par mastication, est la méthode la plus fiable et la plus reproductible.

2.2.4.4/ MESURE DU pH INTRABUCCAL

Il est pratiqué à l'aide d'une ***bande de papier pH appliquée sur la langue.*** Le résultat est lu sur une échelle colorimétrique. En cas de ***sécheresse***, le pH est ***inférieur à 6,5***



Fig.10 : bandelette pH médicale (d'après www.afcal.com)

2.2.4.5/ SCINTIGRAPHIE AU TECHNETIUM 99

La **scintigraphie** est une méthode d'imagerie médicale qui procède par l'administration, dans l'organisme, d'isotopes radioactifs afin de produire une image médicale par la détection des rayonnements émis par ces isotopes après captation par les organes à examiner.

Le **technétium 99**, un isotope de faible demi-vie, émetteur de rayons γ est utilisé en médecine nucléaire pour effectuer de nombreux diagnostics.

Il permet de juger d'une éventuelle persistance d'un petit **potentiel sécrétoire salivaire** et de connaître la **valeur fonctionnelle des glandes salivaires**. Cet examen apprécie le degré d'inhibition de la sécrétion au repos et après stimulation. Il donne également des renseignements morphologiques et peut être quantifié. Il n'a aucune valeur d'orientation étiologique, mais il permet de **suivre l'évolution** et l'**aide au pronostic** quant à la reprise de la sécrétion salivaire. La scintigraphie avec stimulation, peu pratiquée, permettrait d'évaluer l'état du parenchyme salivaire.

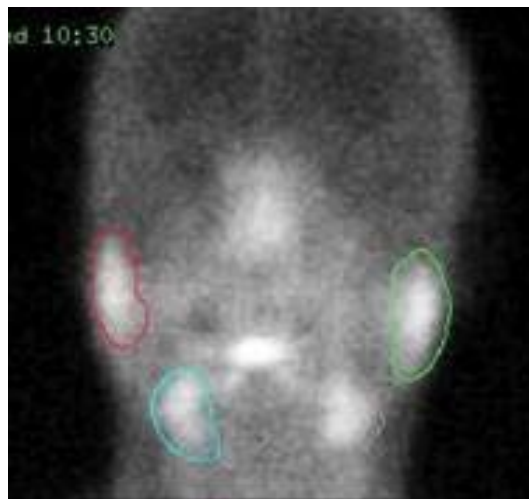


Fig.11 : image des glandes salivaires après stimulation (d'après www.smn.hcuge.ch)

2.2.5/AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Ils sont pratiqués dans un but **étiologique** ou **diagnostique des complications de la xérostomie** :

- **la radiologie sans préparation**
- **la sialographie**
- **l'échographie: examen de première intention**
- **le scanner**

- ***l'IRM***
- ***les examens biologiques***
- ***les examens bactériologiques et mycologiques***
- ***les examens histologiques.***

2.2.5.1/ RADIOGRAPHIES SANS PREPARATION

Les clichés panoramiques et occlusaux permettent l'évaluation du ***retentissement dentaire*** et ***parodontal***, recherchant des ***lithiases***.

Les clichés sont pris de face et de profil au niveau des glandes parotides et sous mandibulaires. En ce qui concerne la glande sous mandibulaire on prendra plus volontiers un cliché de 3/4 et non de face, ceci évitant les superpositions.



Fig.12 : radiographie lithiasse glande submandibulaire (d'après www.glandessalivaires.com)

2.2.5.2/ SIALOGRAPHIE

La sialographie consiste à ***injecter un produit de contraste*** dans la glande afin de la rendre radio opaque aux rayons X. Pour cela, on utilise de préférence des produits de contraste hydrosolubles huileux iodés, ce qui permet de donner une bonne visualisation. Les produits huileux iodés peuvent cependant être utilisés.

L'injection de la glande se fait à rétro par l'ostium, à l'aide d'un petit cathéter non traumatisant et dont l'extrémité est mousse afin de ne pas léser le canal. L'opacification doit

se faire le plus doucement possible et ne doit en aucun cas être douloureuse. On injecte en général entre 0,5 et 1cc de liquide contraste.

La principale contre-indication est l'allergie à l'iode, mais il faut savoir qu'une prémédication à l'aide de corticoïdes peut permettre de faire cet examen.

Elle **objective la morphologie des glandes salivaires principales** opacifiées après injection d'un produit de contraste dans le canal de Sténon ou Wharton. Les **clichés tardifs à l'évacuation** permettent la mise en évidence de **troubles fonctionnels**.



Fig.13 : sialographie glande submandibulaire (d'après www.glandessalivaires.com)

2.2.5.3/ ECHOGRAPHIE

Elle aide au diagnostic entre tumeur solide et tumeur kystique. Elle peut montrer également une hypertrophie globale de la glande.

2.2.5.4/ SCANNER

Il met en évidence les affections tumorales et non tumorales des glandes principales notamment submandibulaires, parotides et sublinguales. L'injection intra-veineuse de produit de contraste permet de montrer une prise de contraste lors d'une tumeur maligne en particulier.

2.2.5.5/ IRM

Elle est actuellement l'examen de référence pour les tumeurs du parenchyme des glandes salivaires, notamment de la glande parotide. La prise de contraste en T2 signe la tumeur mixte de la parotide.

2.2.5.6/ EXAMENS BIOLOGIQUES

Ils sont orientés par le contexte : NFS, VS, essentiellement dans le cadre des hémopathies et des infections, immunoglobulines augmentées dans le syndrome de Gougerot-Sjögren...

2.2.5.7/ EXAMENS BACTERIOLOGIQUES / MYCOLOGIQUES

Ils évaluent si nécessaire le retentissement buccal de l'hyposialie.

2.2.5.8/ EXAMEN HISTOLOGIQUE

Il s'effectue sur **une biopsie des glandes salivaires accessoires labiales** ; son apport est précieux pour le diagnostic de lésions spécifiques dans certaines xérostomies : syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose, amylose. Le prélèvement, geste simple et peu agressif, s'effectue sous anesthésie locale au niveau de la face interne de la lèvre inférieure, les glandes salivaires sortent spontanément lors de l'incision de la muqueuse, qui est ensuite suturée.

L'**hyposialie** est une réduction des sécrétions salivaires dont la forme extrême est l'**asialie** ou sécheresse buccale vraie. La **xérostomie** est donc la sensation de bouche sèche due à une diminution marquée du flux salivaire.

Son évaluation se fait au cabinet aisément grâce à la **technique du sucre** (vitesse de fonte supérieur à 3 min) et à la **mesure du pH intrabuccal** (inférieur à 6,5).

Le pronostic quant à la reprise de la sécrétion salivaire sera évalué grâce à une **scintigraphie**.

La partie suivante va replacer la xérostomie dans un de ses contextes étiologiques, la radiothérapie externe cervico-faciale.

3/LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

Les cancers des voies aérodigestives supérieures sont très fréquents en France : ils touchent la sphère buccale et donc inévitablement les glandes salivaires.

Des **rappels sur les cancers ORL** (oto-rhino-laryngés) et sur la **place de la radiothérapie dans le traitement** vont permettre de mieux comprendre leurs **effets et conséquences sur les glandes salivaires**.

3.1/RAPPEL SUR LES CANCERS ORL

Le cancer résulte d'une **croissance anormale**, habituellement à partir d'une seule cellule anormale.

Il s'agit d'une maladie génétique somatique clonale avec accumulation de mutations acquises et déficit de l'apoptose.

Différents facteurs de la cancérogenèse ont été isolés par l'observation : les facteurs héréditaires, chimiques, physiques et viraux.

Brièvement, il sera décrit dans ce premier chapitre :

- **l'épidémiologie**
- Les grandes localisations des cancers des VADS (voies aéro-digestives supérieures).

3.1.1/EPIDEMIOLOGIE (2) (9)

Les cancers ORL ou des voies aérodigestives supérieures (VADS) regroupent les tumeurs solides de la cavité buccale, du pharynx et du larynx.

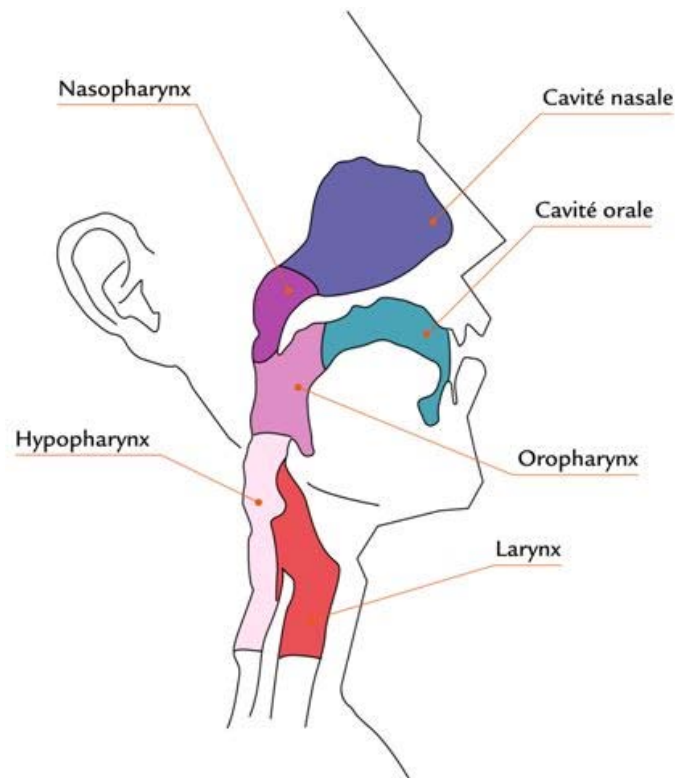


Fig.14 : schéma des voies aéro-digestive supérieures (d'après www.e-cancer.fr)

L'**épidémiologie** est l'étude de la fréquence des maladies dans les populations humaines, et des variations de cette fréquence en fonction de divers facteurs tels que l'environnement, le mode de vie, ou les caractères génétiques.

Toutes les données sur les cancers des VADS ne sont pas disponibles pour les raisons suivantes :

- difficultés de cotation et de remontées des informations
- difficultés de codage de la topographie.

Pour étudier la **fréquence** des cancers, on dispose de deux indicateurs, l'un de **mortalité** : le nombre de décès annuel, et l'autre de **morbidity** (appelé aussi "incidence") : le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année.

L'étude de l'épidémiologie va donc se porter sur :

- l'**incidence**
- la **mortalité**
- les **facteurs de risque**
- la **prévention**.

3.1.1.1/ INCIDENCE

Les données de **morbidité** par cancer ne sont pas enregistrées, en France, au niveau national, mais il existe un certain nombre de registres départementaux. Les plus anciens sont ceux du Bas-Rhin et du Doubs qui datent respectivement de 1975 et de 1977. A partir des données de morbidité et de mortalité dans ces départements et à partir des données de mortalité nationales, on peut estimer la morbidité nationale par cancer (www.iarc.fr/Centre international de Recherche sur le Cancer).

Les cancers des VADS sont fréquents en **Europe** et particulièrement en France où leur incidence annuelle, la plus élevée après la Hongrie, constitue le **cinquième cancer le plus fréquent**, après les cancers du sein, du côlon et du rectum, de la prostate et du poumon.

En **France**, cette incidence a été estimée en 2000 aux alentours de 15 000 nouveaux cas chez l'**homme** (**4e** rang par ordre de fréquence) et 3 000 nouveaux cas chez la **femme** (**14e** rang par ordre de fréquence).

En 2005, la ligue nationale (LNCC) contre le cancer estime à 9531cas de nouveau de cancer chez l'homme et 2739 chez la femme prenant respectivement les **4^e** et **11^e** places.

Le particularisme de ces tumeurs rend compte de l'histoire naturelle de ces cancers qui touchent le plus souvent **l'homme de 50 à 70 ans**. La prédominance masculine est en diminution.

Des **cancers simultanés** ou successifs des VADS se retrouvent dans **15 à 20 %** des cas. Il est à noter la grande fréquence **des localisations multiples** synchrones ou métachrones (10 à 20 %), le risque évolutif important **de récurrence locorégionale** et un **taux de métastases** à distance (poumons, foie, os, système nerveux central) de **5 à 15 %**.

Les **comorbidités associées** sont fréquentes (plus de 50 % des cas lors de la première consultation), notamment cardiorespiratoires, hépatiques, vasculaires et les carences nutritionnelles multiples.

3.1.1.2/ MORTALITE

En France, les données nationales de **mortalité**, recueillies à partir des certificats de décès, sont publiées chaque année par l'INSEE (institut national de la statistique et des études économiques) jusqu'en 1967, par l'INSERM (instituts national de la santé et des recherches médicale) depuis 1968. Ces données sont disponibles sur le web (site de l'INSERM : www.inserm.fr et site de l'INED institut national des études démographiques : www.ined.fr).

Depuis 1989, en France, les **cancers** sont la première cause de **décès** chez l'homme.

En 1999, ils représentent **32 % des décès masculins**, devant les maladies cardio-vasculaires, 29 %.

Le cancer est devenu la première cause de décès devant les maladies cardiovasculaires, en 1988 chez l'homme, et en 2002 chez la femme.

Essentiellement parce que la mortalité par maladie cardiovasculaire diminue plus fortement que la mortalité par cancer.

Entre **1968 et 2005** par exemple, en France, le nombre de décès par cancer est passé de **106 000 à 149 000**, soit une **augmentation de 41%**, mais cette augmentation est entièrement expliquée par l'augmentation de la population et par son vieillissement.

La mortalité chez l'homme, après un pic de fréquence à 39 pour 100 000 en 1976, a été divisée par 2 à ce jour, soit un retour au taux de 1950. Chez la femme si la mortalité est bien moindre, en revanche, elle a doublé depuis 1950, pour être à ce jour aux alentours de 8 pour 100 000.

Selon l'INVS (Institut National de Veille Sanitaire), les registres et l'INSERM, les dernières données épidémiologiques nous montrent que tous les **cancers liés directement au tabac** (notamment ceux des poumons, de la **bouche, du pharynx et du larynx**) sont en **diminution chez l'homme** alors qu'ils continuent d'**augmenter chez la femme**.

La **mortalité des carcinomes des VADS** est très **inégaie selon les régions françaises**, dans les départements du Nord Pas-de-Calais, elle approche du double de celle des départements du Sud-ouest.

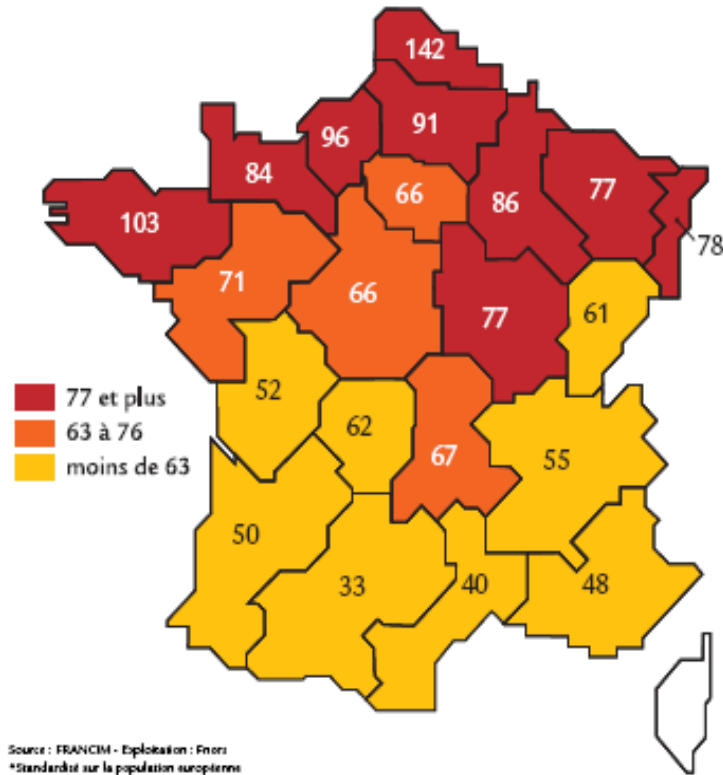


Fig.15 : taux comparatif d'incidence du cancer des voies aéro-digestives supérieures et de l'œsophage chez les hommes en 2000. (Nombre de nouveau cas pour 100000 personnes.) (d'après www.e-cancer.fr)

3.1.1.3/ FACTEURS DE RISQUE

En France, **90 % des décès** par cancer des VADS chez l'homme sont attribuables au **tabac et/ou à l'alcool**.

Il existe un certain nombre de facteurs de risque :

- **Les facteurs avérés**
- **Les facteurs associés**
- **Les états à potentiel précancéreux.**

A/ LES FACTEURS AVERES

a/ tabac fumé

Le tabac fumé, sous toutes ses formes est le **premier facteur de risque** des carcinomes buccaux.

C'est un **agent mutagène direct** sur le génome cellulaire. La fumée, produit de combustion du tabac, contient de nombreuses **substances carcinogènes** : amine aromatique ou nitrées, goudrons (benzopyrène, nitrosamines...) aldéhydes volatils...

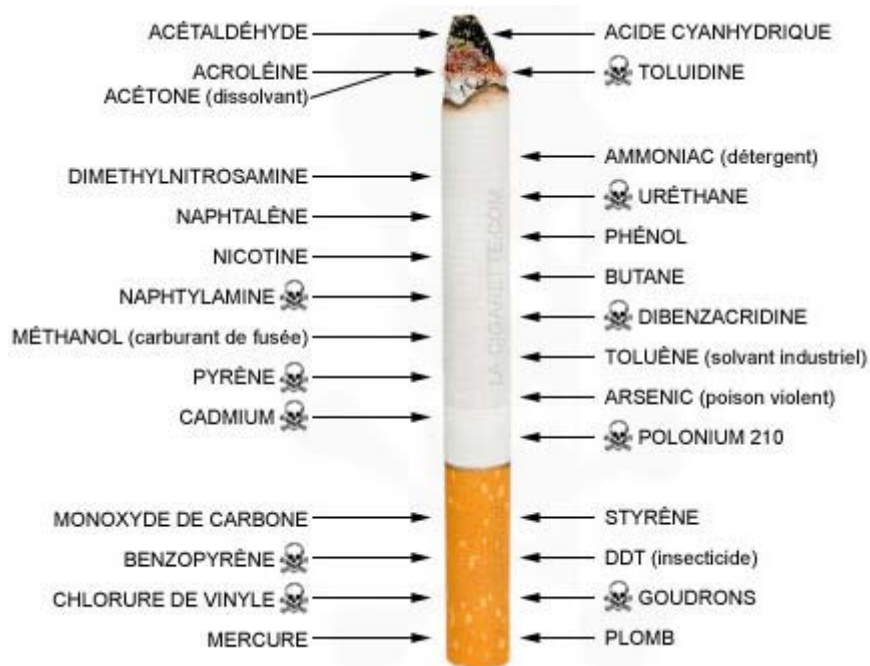


Fig.16: composition d'une cigarette (d'après www.acceseducation.com)

Le risque est fonction de la durée de l'exposition et de la dose consommée : il est « temps-dose » dépendant. Dans **95%** des cas la durée de tabagisme est **supérieure à 20 ans**.

L'excès de risque encouru par un fumeur dépend de sa consommation moyenne journalière (**dose de tabac**) et de l'ancienneté de son tabagisme (**durée**). Un doublement de la consommation et de la durée multiplie respectivement par 2 et par 4 l'excès de risque de développer un cancer.

Il existe donc une **corrélation** entre l'âge du début de l'exposition, la dose journalière, la durée de l'exposition et le risque carcinologique.

La **mortalité par cancers des VADS est 7 fois plus élevée chez les fumeurs de cigarettes** que chez les non-fumeurs et reste 3 fois plus élevée chez les ex-fumeurs que chez les non-fumeurs.

b/ tabac non fumé

Il existe deux sortes de tabac non fumé :

- **Le tabac à « priser-chiquer »**

Petit sachet de tabac mis dans la bouche qui n'entraîne qu'une exposition aux dérivés nitrés.

- **La chique de bétel**

Mélange de feuille de bétel, de chaux éteinte, de noix d'arec et de tabac. C'est un facteur de risque important à cause de la présence de noix d'arec qui peut induire une fibrose sous muqueuse (état précancéreux).

c/ cannabis

Le cannabis se décline :

- Sous forme d'**herbe** : mélange séché de feuilles et extrémités résineuses des plantes femelles (marijuana)



Fig.17 : plan de cannabis (d'après www.wikipedia.fr)

- Sous forme de **résine**, sécrétée par les fleurs (haschich). Elle est toujours associée au tabac.

Le rôle du **cannabis** comme carcinogène est établi, en particulier dans l'incidence des cancers de la langue chez des sujets de moins de 40 ans.

Le cannabis contient 6 fois plus de goudrons (benzopyrène...) et de monoxyde de carbone qu'une cigarette industrielle.

d/ alcool

L'alcool, éthanol, est le deuxième facteur de risque des carcinomes buccaux. Son rôle dans la carcinogénèse est mal connu.

Plusieurs hypothèses sont avancées :

- Action carcinogène de l'acétaldéhyde qui est le principal métabolite de l'éthanol
- Le métabolisme de l'éthanol génère aussi des radicaux libres qui peuvent léser l'ADN.
- L'éthanol est irritant et agressif envers les muqueuses.
- L'alcool est un solvant qui favorise la pénétration de substances carcinogènes au travers des muqueuses.
- Certaines boissons contiennent des nitrosamines, des esters, de l'acétaldéhyde...
- L'alcool est impliqué dans l'hypométhylation de l'ADN avec pour conséquence une perte de contrôle de l'expression des proto-oncogène
- Indirectement, l'alcool peut favoriser la survenue d'un cancer par les déficits nutritionnels qu'il entraîne. (hypovitaminose).

En ce qui concerne l'alcool, le **risque est proportionnel à la dose** d'alcool pur consommée, sans effet de seuil.

e/association tabac-alcool

L'association alcool-tabac "surmultiplie" le risque relatif de cancer des VADS : un sujet qui fume 25 cigarettes et boit 10 verres de vin (environ 100 g d'alcool pur) par jour voit son risque relatif multiplié par 100.

En terme de fréquence d'association tabac-alcool, 42% des consommateurs de trois verres d'alcool par jour déclarent fumer.

Elle représente un **caractère synergique péjoratif** par effet multiplicateur des risques.

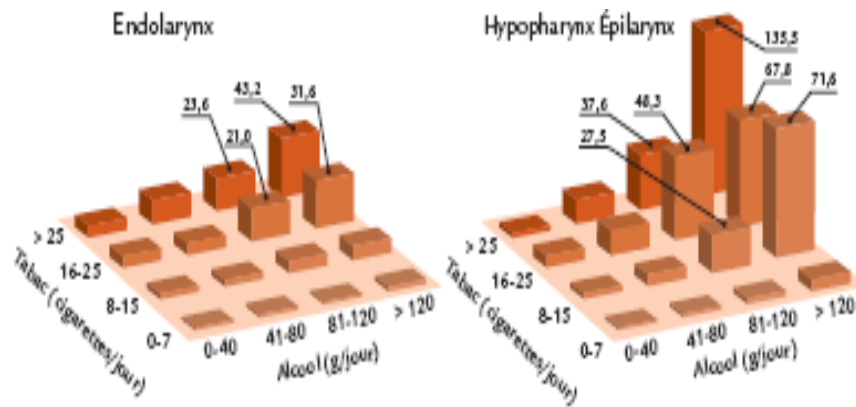


Fig.18 : effet combiné de l'alcool et du tabac sur le risque relatif exprimé du cancer du larynx (d'après www.e-cancer.fr)

L'analyse statistique montre que l'augmentation importante du risque relatif pour la combinaison alcool-tabac suit un modèle multiplicatif et illustre la synergie entre les deux facteurs de risque.

f/ radiation

Les **radiations ionisantes** et les **ultraviolet** peuvent directement induire des cancers. L'effet des ultraviolets est bien connu pour les carcinomes épidermoïdes des lèvres.

B/LES FACTEURS ASSOCIES

Le plus souvent les cancers apparaissent sur muqueuse normale. Cependant dans **5% des cas de cancer, il est retrouvé une lésion préexistante**, également appelée lésion précancéreuse, de type leucoplasie, lichen plan, érythroplasie papillomatose orale floride, candidose chronique.

a/ inflammation chronique

La nature inflammatoire chronique de certaines lésions (irritations chroniques lichéniennes, actiniques, chimiques, traumatiques...) rend possible la survenue d'erreurs génétiques au cours des phases de réparation tissulaire.

b/ virus

Certains virus ont un potentiel oncogène reconnu :

- **HPV 16 et 18** (virus du papillome humain),
- **HHV8** (herpès virus humain),
- **EBV** (virus d'Epstein-Barr)...

Leur rôle n'est pas démontré pour les cancers de la cavité buccale.

Cependant, les virus sont **agents de promotion** par l'installation d'une inflammation chronique consécutive de l'infection virale.

c/ septicité buccale et facteurs nutritionnels

Une **mauvaise hygiène bucco-dentaire** est fréquemment associée aux cancers buccaux.

Une **alimentation déséquilibrée et insuffisante**, par les carences vitaminiques qu'elle entraîne, pourrait intervenir dans la survenue d'un cancer.

C/ ETATS A POTENTIEL PRECANCEREUX

a/ état général à potentiel précancéreux

L'OMS définit un état précancéreux comme étant « **un état général associé à un risque significativement accru de cancer** »

Le sujet présente une prédisposition et une **plus grande sensibilité tissulaire aux agents carcinogènes** :

- Traitement immunosuppresseur au long cours
- Immunodépression induite par le VIH
- Immunodéficiences congénitales.

b/état local à potentiel précancéreux

L'état local à potentiel précancéreux correspond à des **lésions dont le risque de transformations malignes est accru** par rapport au tissu sain correspondant.

Cette notion détermine des lésions à risque :

- Leucoplasies, qu'elles soient tabagiques ou idiopathiques

- Leucoplasies érosifs/ulcérés, atrophiques
- Chéilites actiniques chroniques
- Papillomatose orale floride (carcinome verruqueux)
- Fibrose sous muqueuse...

3.1.1.4/ PREVENTION

La meilleure prévention des cancers ORL passe par une ***réduction effective et durable de la polyconsommation régulière du tabac et de l'alcool***. Des actions éducatives régionales précoces sont à la base de toute politique de prévention.

L'***aide au sevrage tabagique et alcoolique*** apportée par le chirurgien dentiste peut revêtir plusieurs formes :

- Délivrer une information claire sur les effets nocifs du tabac, de l'alcool et les risques encourus
- Inciter à s'engager dans une démarche active de sevrage
- Orienter vers le médecin traitant.

L'***épidémiologie*** permet de mieux appréhender le cancer des VADS, de suivre son évolution et mettre en œuvre des moyens de prévention.

Le ***cancer des VADS*** est particulièrement ***fréquent en France*** dont ***90% imputables au tabac et/ou l'alcool***.

Les cancers des VADS sont multiples et sont décrits dans la prochaine partie.

3.1.2/RAPPEL SUR LES GRANDES LOCALISATIONS DES CANCERS DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES

Le cancer des VADS regroupent les cancers de la lèvre, de la bouche, du pharynx, des fosses nasales et du larynx.

Dans leur grande majorité ce sont des ***carcinomes épidermoïdes*** plus ou moins différenciés (***90 %*** des cas).

Ces tumeurs siègent dans une ***région anatomique complexe***, aux nombreuses localisations et sous-localisations, dont la ***lymphophilie est importante*** (15 à 50 % d'atteinte ganglionnaire selon le site tumoral pour les cous "N0").

Ces particularités compliquent à la fois le bilan préthérapeutique et le traitement (abord chirurgical, procédé de réparation, balistique des radiations ionisantes à hautes doses, etc.).

En France, la distribution de ces tumeurs selon la localisation est approximativement la suivante :

- **oropharynx 25 %**,
- **larynx 25 %**,
- **cavité buccale 20 %**,
- **hypopharynx 15 %**.
- **lèvres 10 %**,
- **cavités nasosinusiennes et nasopharynx 5 %** ;

Le **diagnostic** est fait le plus souvent à un **stade tardif** chez des patients souvent négligents car l'évolution est essentiellement locorégionale cervicofaciale, et c'est à un stade déjà avancé que le syndrome de masse endocavitaire et/ou cervicale va entraîner un **retentissement fonctionnel** sur les fonctions de déglutition et de respiration. Une adénopathie cervicale indolore d'apparence isolée est souvent longtemps négligée par le patient. Le larynx constitue une exception par la dysphonie présente dès le début de la maladie pour les tumeurs de la corde vocale.

Une description des éléments suivant sera détaillée :

- **tumeurs de la cavité buccale**
- **tumeurs de l'oropharynx**
- **tumeurs des glandes salivaires**
- ainsi que la **classification TNM**.

3.1.2.1/ TUMEURS DE LA CAVITE BUCCALE

90% des cancers de la cavité buccale sont des carcinomes épidermoïdes.

Plusieurs sites anatomiques sont concernés :

- **la langue mobile**
- **le plancher de bouche**
- **la face muqueuse des joues**
- **les lèvres**

- *autres localisations.*

A/ CANCER DE LA LANGUE MOBILE

Ce cancer se développe en ***avant du V lingual***. Il représente 2/3 des cancers de la langue. Son incidence a doublé depuis 20 ans.

Les circonstances de découverte précoce sont fortuites. Tardivement, le patient vient consulter pour une ***gène à la mastication***, une ***douleur*** dans la sphère ORL ou encore une ***otalgie***.

L'aspect clinique est souvent une ulcération à bords surélevés avec induration.

Il existe de ***nombreuses formes*** topographiques : marginal antérieur, pointe, face dorsale, marginal postérieur, face ventral en feuillet de livre ou le cancer de la zone de jonction.

Toute lésion linguale doit être biopsiée.

Si l'état dentaire permet de suspecter la nature traumatique d'une ulcération, elle doit disparaître dans les 15 jours.

La survie à 5 ans est de 43%.



Fig.19 : carcinome épidermoïde de la langue (d'après [www. histoblog.joueb.com](http://www.histoblog.joueb.com))

B/ CANCER DU PLANCHER DE BOUCHE

Ce cancer découvert en grande majorité chez l'homme de la 5^{ème} ou 6^{ème} décennie.

Les circonstances de découverte sont multiples : ***gène à la mastication, brûlure au contact des aliments, sensation de corps étranger, colique salivaire.***

Son aspect clinique est une ulcération à bords surélevés irréguliers avec induration.



Fig.20 : tumeur du plancher de bouche (d'après www.stoptabac.ch)

C/ CANCER DE LA FACE MUQUEUSE DES JOUES

Ce cancer est extensif à la peau, à la commissure labiale ou intermaxillaire de part l'absence de barrière anatomique à la diffusion néoplasique. L'atteinte musculaire sous jacente est précoce.



Fig.21 : tumeur du plancher de bouche (d'après www.stoptabac.ch)

D/ CANCER DES LEVRES

Il représente **5 à 6% des cancers buccaux**.

Il peut se situer sur la muqueuse sèche ou humide.



Fig.22 : carcinome épidermoïde de la lèvre antérieure (d'après www.histoblog.joueb.com)

E/ AUTRES LOCALISATIONS

Cancer des gencives ; cancer de la voûte palatine.

Ces cancers de la cavité buccale sont **principalement traités par curiethérapie**. Ce traitement local avec protection plombée **limite le risque d'atteinte des glandes salivaires**.

3.1.2.2/ TUMEUR DE L'OROPHARYNX

Il s'agit d'un cancer dont la fréquence est assez importante. Les cancers de l'oropharynx représentent **2% de la totalité des cancers** chez l'homme, et **18% des cancers des voies aéro-digestives supérieures**.

Ces tumeurs peuvent toucher :

- **la loge amygdalienne**
- **la base de la langue**
- **le sillon glosso-épiglottique**
- **le voile du palais.**

A/ CANCER DE LA LOGE AMYGDALIENNE

Les circonstances de la découverte peuvent être une ***gène, difficultés à la déglutition des aliments, otalgie, adénopathie sous digastrique dure, régulière, indolore avec mobilité diminuée, sialorragie.***

Le plus souvent, le diagnostic est évident devant une tumeur ulcéro-bourgeonnante ou ulcéro-infiltrante de moyenne dimension occupant l'amygdale et débordant sur un ou les deux piliers. Mais parfois le diagnostic est plus difficile.

Dans tous les cas il faut noter la mobilité de l'amygdale, la protraction de la langue, l'existence d'un trismus, et la mobilité du voile du palais ; ces signes permettent d'apprécier l'infiltration en profondeur de la tumeur.

L'examen anatomo-pathologique affirme le caractère malin et précise s'il s'agit :

- d'un ***carcinome épidermoïde peu différencié***, très lymphophile, avec plus de 80% de ganglions suspects palpables dès le premier examen clinique. Cette forme est aussi très radiosensible,

- d'un ***lymphome malin non hodgkinien*** dans 15 à 20% des tumeurs de l'amygdale.

- d'un ***autre type histologique*** d'adénocarcinome (exceptionnelle).

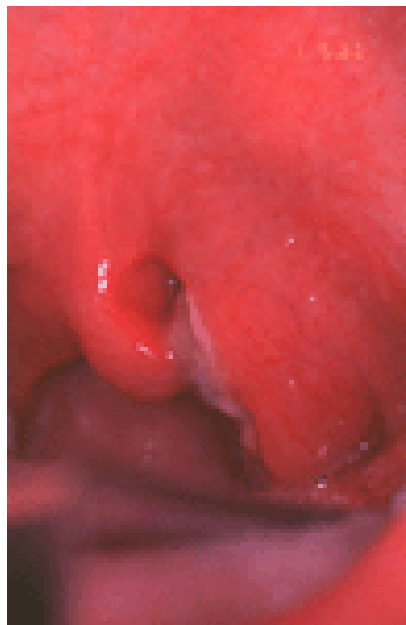


Fig.23 : cancer de l'amygdale gauche (d'après www.basic.shsmu.edu.cn)

B/ CANCER DE LA BASE DE LA LANGUE

Il s'agit d'un **cancer plus rare** que les cancers de la loge amygdalienne et leur diagnostic est plus difficile.

Les circonstances de découverte sont les mêmes que précédemment, et l'examen clinique repose sur l'inspection et surtout la palpation de la base de la langue. De même, l'appréciation de la protraction linguale est très importante à évaluer car elle témoigne d'une infiltration des muscles en profondeur.

Trois aspects cliniques peuvent se rencontrer :

- les formes **bourgeonnantes**, qui sont souvent des cancers développés sur les amygdales linguales, dont le pronostic est acceptable,
- les formes **ulcérées**,
- les formes **infiltrantes**, sont de très mauvais pronostic car elles sont peu radiosensibles.



Fig.24 : cancer de la base de la langue (d'après www.basic.shsmu.edu.cn)

C/ CANCER DU SILLON GLOSSO-EPIGLOTTIQUE

Ce sont des tumeurs qui anatomiquement et sur le plan des symptômes font parties des cancers de l'oropharynx, mais l'exploration tomodensitométrique les rapproche des cancers de l'épiglotte.

D/ CANCER DU VOILE DU PALAIS

Il s'agit de cancers ***peu fréquents***, dont les ganglions sont haut situés et bilatéraux.

Le diagnostic clinique en est très facile en consultation, mais une pan endoscopie des voies aéro-digestives supérieures est indispensable pour rechercher une deuxième localisation dont la fréquence dépasse 25% dans certaines études.

La biopsie confirme le diagnostic : le carcinome malpighien bien différencié est la forme la plus habituelle. Il s'agit parfois d'une ***tumeur glandulaire*** : cylindrome dont l'évolution est marquée par une évolution lente, mais dont les métastases pulmonaires sont fréquentes et pluri-nodulaires ; parfois il s'agit d'un ***adénocarcinome*** ou d'une ***tumeur muco-épidermoïde maligne***.



Fig.25 : cancer du voile du palais (d'après www.basic.shsmu.edu.cn)

Ces cancers de l'oropharynx sont situés anatomiquement plus postérieurs que ceux de la cavité buccale. ***Le traitement par radiothérapie cervico-faciale proposé englobe les glandes salivaires dans ses champs d'irradiation.***

3.1.2.3/ TUMEURS DES GLANDES SALIVAIRES

Ces tumeurs peuvent se voir au niveau des ***glandes salivaires principales ou accessoires***. Les manifestations cliniques n'ont qu'une valeur d'orientation, seul l'examen anatomopathologique permet le diagnostic de certitude.

A/ TUMEUR DE LA PAROTIDE

A l'état normal, la glande parotide n'est pas palpable. Toute tuméfaction unilatérale de la loge parotidienne est pathologique.

a/Adénome pléomorphe

Il constitue ***plus de la moitié de toutes les tumeurs de la parotide***, siégeant plus particulièrement dans le lobe superficiel de la glande.

Il touche plus fréquemment la jeune femme.

La tumeur, souvent découverte fortuitement, est ***indolore***, mobile par rapport à la peau qui est normale, arrondie, lisse parfois bosselée, rénitente d'évolution lente.

A la sialographie, l'image typique est celle d'une lacune arrondie avec refoulement régulier du parenchyme salivaire.

L'évolution de cette tumeur est bénigne, hormis les cas exceptionnels de cancer survenant dans un adénome pléomorphe. En revanche, les récidives en cas d'exérèse limitée sont fréquentes.

b/Adénome monomorphe

Ils représentent ***10 à 15% des tumeurs parotidiennes***.

C'est une tumeur bénigne uniquement épithéliale.

On distingue différents types histologiques : adénolymphome, adénome oxyphile, ou autres.

c/ Carcinome

Il représente ***3% des tumeurs de la parotide***.

Il s'observe plus volontiers chez l'homme de 60 ans.

Parfois le diagnostic de malignité est évoqué d'emblée devant l'existence de ***douleurs***, d'une ***paralysie faciale périphérique***, d'une ***évolution tumorale rapide***, d'***adénopathies cervicales***.

d/ Cylindrome

4 à 5% des tumeurs de la parotide sont des cylindromes.

Cliniquement, la tumeur est **douloureuse**, fixe, adhérente. Les adénopathies sont rares.

Il existe trois modalités d'extension assez particulière : structure osseuse, diffusion périnerveuse, métastases pulmonaires retardées.

Les récives locales ne sont pas rares.



Fig.26 : tumeur de la parotide (d'après www.basic.shsmu.edu.cn)

B/ TUMEUR DES GLANDES SUBLINGUALES ET SOUS MAXILLAIRES

Ces tumeurs sont **moins fréquentes** que celle de la parotide.

Comme au niveau de la parotide, le diagnostic de tumeur ne peut être qu'évoqué, et sera confirmé par l'anatomie pathologique.

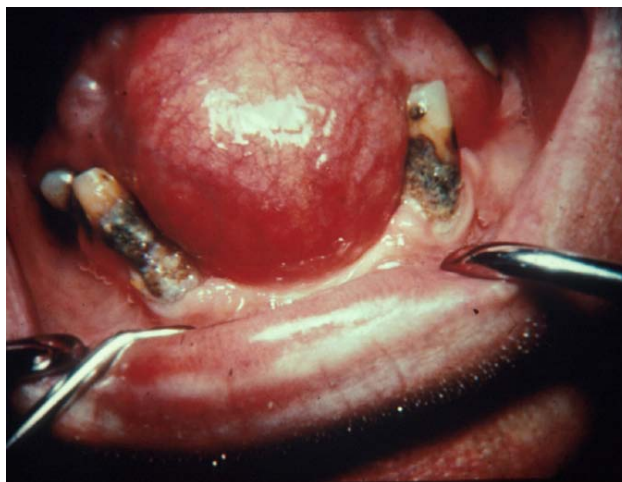


Fig.27 : tumeur de la glande sublinguale (d'après www.library.vcu.edu)

Quelque soit le traitement proposé, il est facile de comprendre que les ***glandes salivaires*** ***sont lésées*** et par conséquence des ***troubles de la salivation*** sont à envisager.

3.1.2.4/ CLASSIFICATION TNM

A/ TAILLE DE LA TUMEUR

T1 inférieur à 2cm

T2 2 à 4cm

T3 sup à 4cm

T4 envahit les structures de voisinage

B/ GANGLIONS

N0 pas de ganglion

N1 1 ganglion homolatéral inférieur à 3cm

N2 ganglion 3à6 cm

N2a unique homolatéral

N2b multiple homolatéral

N2c multiples bi ou controlatéral

N3 ganglion supérieur à 6cm

N3a unique, homolatéral

N3b multiple homolatéral

N3c multiple bi ou controlatéral

C/ METASTASES

M0 pas de métastase

M1 présence de métastases

La **stratégie thérapeutique des cancers des VADS** dépend de leur localisation, leur anatomo-pathologie et de leur classification TNM. Cette classification tient compte de la taille de la tumeur(T), de l'envahissement ganglionnaire associé (N) et de la présence éventuelle de métastases à distance (M). La décision thérapeutique est prise en comité de décision pluridisciplinaire à la suite des données du bilan. La plupart des cancers ORL sont pris en charge par une chirurgie suivie d'une radiothérapie complémentaire. L'option radiochimio ou radiothérapie seule est également souvent retenue.

3.2/ RAPPEL SUR LA RADIOTHERAPIE

3.2.1/ DEFINITION

La radiothérapie permet de délivrer à une tumeur et à ses extension visibles ou présumées une dose précise de radiations ionisantes, nécessaire et suffisante pour obtenir le contrôle local, en tenant compte de contraintes comme la préservation des tissus sains et la limitation au maximum des complications.

Elle peut être délivrée par irradiation externe ou par curiethérapie : la **radiothérapie externe** transcutanée utilise une source de rayonnements ionisants placée à distance des tissus irradiés ; la **curiethérapie** place les sources radioactives au sein ou au contact des tissus à traiter.

Bien que le but de la radiothérapie soit de détruire les cellules cancéreuses, il peut arriver que des cellules saines soient touchées. Les effets secondaires observés au cours d'une radiothérapie sont principalement dus à l'irradiation des cellules saines.

Il existe donc deux grands types de radiothérapie :

- La **brachy-radiothérapie** : elle utilise des sources disposées au sein même de la tumeur : endocuriethérapie ou curiethérapie interstitielle.
- La **télé- radiothérapie** ou radiothérapie transcutanée ou radiothérapie externe.
Seule la radiothérapie externe a des conséquences.

3.2.2/ HISTORIQUE ET EVOLUTION (18)

Les **dernières années du 19e siècle** ont été marquées par la découverte de nouveaux phénomènes physiques qui vont révolutionner la médecine au cours du siècle suivant.

En 1895, Wilhelm Conrad Roentgen projette des électrons accélérés par un champ électrique sur une cible de tungstène dans un tube à vide. Un rayonnement est émis : rayon X. La radiologie est née et des **services de radiologie** sont installés dans les hôpitaux **dès 1897**.

Rapidement, les traitements aux rayons X et au radium – la radiothérapie – connaissent leurs premiers développements. Dès 1900, les rayonnements du radium sont testés pour soigner de nombreuses maladies réfractaires aux traitements connus.

Dès le **début du 20e siècle**, Marie Curie est convaincue que les rayons X et le rayonnement des corps radioactifs peuvent soigner le cancer.

Malgré la limitation de leurs moyens, les spécialistes en radiothérapie de la première partie du 20e siècle réussissaient pourtant des prouesses. Ils parvenaient à **traiter des tumeurs superficielles** et même certains **cancers un peu plus profonds**.

Les choses ont changé, en **1934**, avec la découverte de la **radioactivité artificielle** par Irène et Frédéric Joliot-Curie, et la possibilité de fabriquer des radioéléments artificiels grâce aux piles atomiques. L'emploi du radium est alors progressivement abandonné au profit de radioéléments artificiels, mieux adaptés à chaque usage et moins chers.

Dès la **fin de la Deuxième guerre mondiale**, on a pu fabriquer des sources de **Cobalt 60** ou de Césium 137 très puissantes.

Mais c'est en **1955**, avec l'arrivée des **appareils de télécobalthérapie**, qu'on assiste à une réelle révolution. Les sources de Cobalt 60 produisent des radiations de haute énergie plus performantes et plus pénétrantes. La définition du faisceau qu'elles dessinent est plus précise. Avec les « bombes à Cobalt », le maximum de dose n'est plus délivré à la surface mais 5 mm en dessous : la **pénétration est bien meilleure** et les **bordures de champ sont mieux définies**. L'irradiation au niveau des tissus sains est limitée. En revanche, les appareils de télécobalthérapie ont pour inconvénient la décroissance radioactive naturelle du Cobalt 60. Il faut donc changer la source tous les quatre ans.

Le développement de l'**imagerie**, de l'**informatique** et des équipements a contribué de façon déterminante à faire entrer la radiothérapie dans le **21^e siècle**. Ces dernières années ont notamment vu l'avènement de la **radiothérapie conformationnelle 3D**, plus ciblée, préservant au maximum le corps et entraînant moins d'effets secondaires.

3.2.3/ PROTOCOLES STANDARDS DE LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

La radiothérapie reste l'un des éléments les plus efficaces de la lutte contre le cancer et s'avère parfaitement intégrée dans les stratégies thérapeutiques multidisciplinaires actuelles. Pour 70 % de patients atteints de cancer, la radiothérapie fait partie des traitements utilisés. Si ce seul traitement local peut parfois suffire, il est le plus souvent associé à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie.

Avec la chirurgie, **la radiothérapie constitue l'essentiel du traitement des cancers de la cavité buccale**.

La chimiothérapie garde quelques indications soit comme traitement premier dans le but de rendre accessible au traitement radio-chirurgical une lésion qui ne l'était pas initialement, soit comme traitement palliatif des récidives.

Lors de l'irradiation d'une lésion cancéreuse, il est nécessaire de définir un certain nombre de paramètres :

-**Le volume cible**, c'est-à-dire le volume à irradier, incluant non seulement la tumeur elle-même mais aussi les possibles extensions aux régions voisines et les territoires ganglionnaires de drainage.

-**La technique d'irradiation** qui comprend le choix du rayonnement et la balistique (nombre, orientation et dimension des faisceaux).

-**La dosimétrie** qui détermine les courbes isodose entourant le volume cible, la dose totale à délivrer, le nombre de séances par semaine (fractionnement) et la durée du traitement.

Ainsi plusieurs paramètres vont être définis avant un traitement par radiothérapie externe :

- **détermination du volume cible**
- **détermination de l'orientation des faisceaux**
- **détermination de la dose, du fractionnement et de l'étalement.**
- **Simulation**

3.2.3.1/DETERMINATION DU VOLUME CIBLE

L'un des enjeux majeurs est de limiter ce cas de figure. Il s'agit de **mieux définir la zone tumorale**, de mieux cibler l'irradiation au niveau de cette région et de choisir la dose la plus adaptée.

A cette fin, la radiothérapie externe bénéficie des progrès constants de **l'imagerie médicale**, des équipements et de l'informatique. La radiothérapie moderne suppose ainsi un environnement technique important.

Le **scanner** et **l'imagerie par résonance magnétique** ont permis d'améliorer le traitement des tumeurs. Le scanner, tout particulièrement, joue un rôle clé dans le diagnostic tumoral. Il est devenu un examen indispensable du bilan préthérapeutique. Il permet de déterminer avec précision le volume, l'extension et les rapports avec le tissu sain.

Sur chacune des coupes du scanner, le **radiothérapeute dessine les contours de la tumeur** et des organes sains. A l'heure actuelle, cette étape cruciale reste largement manuelle en raison des limites des programmes de reconnaissance automatique. Les radiothérapeutes établissent ainsi le **volume en 3 dimensions de la tumeur** et des organes avoisinants. A partir de cette reconstitution, véritable « malade virtuel », ils déterminent pour chaque patient le **volume d'irradiation au millimètre près**, en recherchant le meilleur compromis entre l'efficacité et la toxicité potentielle.

Des **marges** sont ensuite ajoutées à ce volume afin de tenir compte :

- des cellules cancéreuses qui ne seraient pas visibles sur le cliché,
- des mouvements de la zone tumorale dus à la respiration,
- d'un éventuel positionnement différent du patient au cours des séances successives.

Les radiothérapeutes sont ainsi contraints **d'accroître le volume d'irradiation** et d'exposer une proportion plus importante de tissus sains.

3.2.3.2/DETERMINATION DE L'ORIENTATION DES FAISCEAUX

A la fin des années 60, une nouvelle étape est franchie avec l'apparition des **accélérateurs linéaires de particules** (électrons, protons, etc.). Les faisceaux de rayonnement obtenus sont extrêmement fins, ce qui permet de les orienter avec une grande précision.

Les plus courants sont les accélérateurs d'électrons. Utilisés directement, les électrons produits traitent les premiers centimètres et s'arrêtent net en fonction de leur énergie. On peut choisir très précisément cette limite.

Les accélérateurs d'électrons permettent également une irradiation plus en profondeur. Les électrons sont alors transformés en rayons X, dont l'énergie est déposée plus profondément. En combinant les faisceaux provenant de plusieurs directions, la dose peut se concentrer à des profondeurs de 10 à 15 cm tout en épargnant les tissus les plus superficiels.

Les contours de ces faisceaux sont définis avec une plus grande précision et permettent de respecter les organes sains qui entourent la tumeur.

L'accélérateur linéaire est en général préféré à tous les autres en cas de cancer profond. Quelques appareils équipés d'une source de cobalt 60 (télégammathérapie) existent encore en France mais sont peu à peu remplacés par des accélérateurs de particules.



Fig.28 : accélérateur linéaire de particule (d'après www.irsn.fr)

Afin de ***faire correspondre le volume irradié au volume de la tumeur***, en épargnant au maximum les tissus sains avoisinants, ***4 à 6 orientations de faisceau*** peuvent être utilisées. L'appareil tourne autour des patients, s'arrêtant dans les positions (angulations) préétablies pour délivrer à chaque fois une partie de l'irradiation. L'action cumulée de ces faisceaux produit une dose homogène dans un volume de forme complexe. L'utilisation en parallèle de plusieurs faisceaux permet d'accroître l'efficacité de la radiothérapie au niveau de la tumeur, tout en restreignant les effets dans les tissus sains.

L'***ordinateur*** facilite souvent la tâche du médecin car il permet de préciser rapidement certains paramètres.

Sur les accélérateurs linéaires modernes, chacun des faisceaux est délimité par un ***collimateur*** dit « ***multilames*** », sorte de fenêtre qui permet de délivrer l'irradiation pendant un temps variable. Ils sont composés de 80 à 120 lames, chacune mise en mouvement par un micromoteur, lui même géré par un ordinateur. La qualité de la mise en place est vérifiée par des films radiographiques de haute sensibilité ainsi que par un système « d'imagerie de faisceaux ». En libérant le radiothérapeute des contraintes liées aux lourds caches de plomb, ces collimateurs ont permis le développement de cette ***radiothérapie réellement «conformationnelle»***

Les techniques se modernisent toujours dans le but de ***focaliser les rayonnements*** sur la zone tumorale, d'épargner au maximum les tissus sains, et donc de pouvoir augmenter la dose délivrée à la tumeur.

3.2.3.3/DETERMINATION DOSE, FRACTIONNEMENT, ETALEMENT

Le ***radiothérapeute*** choisit la ***dose totale*** à délivrer, le ***fractionnement*** (nombre de séances) et l'***étalement*** (durée totale du traitement).

La ***dose*** dépend :

- de l'âge du patient,
- de son état de santé,
- de la localisation de la tumeur et de sa nature.

Elle se mesure et se calcule avec des dosimètres et a pour unité le gray qui correspond à 1 joule absorbée dans 1 kilo de matière.

Pris isolément, les faisceaux n'ont pas une énergie suffisante pour endommager les tissus ; c'est leur action cumulée qui permet la destruction des cellules. Il s'agit donc de **déterminer l'énergie** en plus de l'orientation des faisceaux pour que leur action concordante soit localisée au niveau la tumeur.

Dans le succès de la radiothérapie, la **précision** avec laquelle la **dose** de rayonnement est délivrée à la tumeur est un **facteur déterminant de réussite** : une dose inférieure de 5-10 % à la dose optimale peut se traduire par une élimination incomplète des cellules tumorales, et donc à une récurrence

Toutes les tumeurs ne répondent pas aux radiations de la même façon, elles sont plus ou moins radiosensibles. La **dose moyenne administrée par séance** est généralement comprise entre **1,8 Gy et 2,5 Gy**.

Le fait de **fractionner** la dose d'irradiation en plusieurs séances hebdomadaires et de les **étaler** sur plusieurs semaines – en général **sur 6 à 8 semaines** – permet aux **tissus sains de se restaurer**.

En générale, pour une lésion ORL, une radiothérapie fractionnée est réalisée comme suit : 70 grays environ en 6 à 7 semaines, à hauteur de 2 grays par séance.

3.2.3.5/SIMULATION

Pour procéder à une séance d'irradiation avec le maximum de sécurité, une **simulation** est la plupart du temps effectuée au préalable. Cette préparation est réalisée au simulateur, un appareil à rayons X qui permet de reproduire les conditions physiques de l'appareil de traitement et d'obtenir des images radiographiques ou scanographiques. Elle permet de définir au mieux la position du patient par rapport aux appareils, une position « figée » qui doit pouvoir être parfaitement reproduite d'une séance à l'autre. Des repères sont dessinés à même la peau du patient, et des **plaques thermoformées** peuvent être moulées sur la face, le tronc ou

les membres, assurant ainsi ***une position identique***. A chacune des séances suivantes, les mêmes gestes seront répétés.

De ces adaptations, très personnalisées, de la dose, du volume irradié et du débit de dose, dépendent la réussite du traitement.

Le ***choix de la radiothérapie*** dans le traitement dépendra de la ***localisation tumorale***, du ***type histologique*** de la lésion et de son ***extension***, mais aussi des autres possibilités thérapeutiques qu'offre la chirurgie ou la chimiothérapie. Le plus souvent, l'association des différents traitements et des techniques de radiothérapie externe et de curiethérapie est utilisée.

3.2.4/ RADIOTHERAPIE EXTERNE EXCLUSIVE OU COMPLEMENTAIRE

Le traitement des cancers ORL nécessite un bilan préthérapeutique très précis.

Pour tout nouveau patient, le ***schéma thérapeutique*** suivant est appliqué :

- ***diagnostic de la tumeur*** : bilan complet, imagerie, anapathologie.

Ce bilan préthérapeutique de l'extension tumorale locorégionale ainsi que du terrain et de la comorbidité associée doit prendre en considération à la fois le site tumoral primitif et les aires ganglionnaires cervicales (métastases) de principe ou de nécessité.

Il existe des facteurs déterminants dans le choix thérapeutique que sont : la localisation et la sous-localisation tumorale, l'aspect macroscopique lésionnel (bourgeonnant ou infiltrant, inflammatoire, bien limité ou non), la taille tumorale, le statut ganglionnaire et la présence de métastases à distance (stade TNM), le contexte carcinologique historique (récidive, seconde localisation, post-radique, etc.), l'âge physiologique et la comorbidité.

- ***Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)***

Les méthodes thérapeutiques multiples, la complexité des tumeurs sur le plan anatomofonctionnel, l'évolution locorégionale, imposent une réflexion et un choix multidisciplinaire qui définissent :

-le respect des référentiels classiques (standards, options et recommandations, niveaux de preuves, etc. www.oncolor.org),

-l'établissement de thésaurus par unité de concertation,

-la définition de critères de choix et d'arbres décisionnels adaptés par les équipes traitantes : traitement exclusif par chirurgie ou radiothérapie, choix des traitements combinés (chirurgie ou radiothérapie première), indications des traitements de rattrapage dans les cas encore fréquents de récurrence locorégionale.

La concertation multidisciplinaire permet en outre l'inclusion de certains malades dans les essais thérapeutiques en cours.

Elle permet aussi une prise en charge optimale des soins de support (algologie, renutrition par sonde nasogastrique ou gastrostomie, soutien psychologique, etc.).

- **Décision thérapeutique**

Si la chirurgie et la radiothérapie peuvent à elles seules être curatrices, la chimiothérapie ne peut se concevoir qu'en association néoadjuvante ou synchrone de la radiothérapie unique ou postopératoire.

Les tendances thérapeutiques actuelles, dans le respect des principes de la carcinologie, sont au développement des stratégies conservatrices, chirurgicales ou non chirurgicales.

Dans les centres spécialisés, la recherche clinique a pour but de favoriser les progrès thérapeutiques à partir des résultats des études cliniques et de définir des nouveaux protocoles.

Il existe alors plusieurs options thérapeutiques :

- **La radiothérapie externe complémentaire.**

- **La radiothérapie externe exclusive**

- **La curiethérapie :**

Ce traitement utilise l'iridium 192. Il nécessite la mise en place de tubes plastiques vecteurs de fils ou d'aiguilles dans la zone tumorale. Cette technique permet de soigner des tumeurs de faibles diamètres (moins de 5cm). Elle peut être utilisée seule ou associée à la radiothérapie externe.

Les avantages de cette méthode sont d'une part, une durée de traitement plus courte (5 à 7 jours) et d'autre part une bonne préservation des tissus sains.

Les glandes salivaires ne sont pas touchées lors de la curiethérapie .

3.2.4.1/ RADIOTHERAPIE EXTERNE EXCLUSIVE (28)

La radiothérapie, utilisée comme traitement dans plus d'un cancer sur deux, peut être faite à visée :

- **curative**
- **palliative.**

A/ RADIOTHERAPIE CURATIVE

L'objectif de la radiothérapie est de **détruire toutes les cellules tumorales et les extensions locales de la tumeur afin d'obtenir une guérison définitive.**

Son but est de **stériliser la zone pathologique** en éliminant les éventuelles cellules tumorales résiduelles. Elle est utilisée sur le **T** et sur le **N**.

La radiothérapie exclusive curative est effectuée sur une **tumeur en place radiosensible débutante** (T1-T2 N0). Elle est essentielle lorsque la **conservation anatomique et fonctionnelle** est primordiale, ce qui est souvent le cas pour les cancers des VADS.

Lors de l'irradiation de la tumeur, involontairement les tissus sains avoisinants sont touchés. Ceux-ci ne tolèrent que des doses au-delà desquelles des séquelles graves peuvent survenir. Malgré les champs, la radiothérapie ne se limite jamais parfaitement à la zone pathologique. Seules les irradiations cervico-faciales vont entraîner des complications bucco-dentaires et donc obligent à respecter certaines précautions.

La **dose** est délivrée selon le **type tumoral** : carcinome 55-80Gy ; Hodgkin 35-45Gy ; séminome 25-35Gy. Mais elle tient compte également de la **taille tumorale** (ex : carcinome épidermoïde du larynx) : 4 à 6 cm 73Gy ; 1 à 2 cm 60Gy ; inférieur à 1 cm 50 Gy.

Exemple pour carcinome épidermoïde du larynx :

Taille (cm)	Dose (Gy)
< 1	50
1 à 2	60
4 à 6	73

La dose élevée (70-80Gy) est 500000 fois supérieure à celle d'une radio du thorax, délivrée en 7 à 8 semaines d'où la nécessité d'une protection des organes sensibles.

B/ RADIOTHERAPIE PALLIATIVE

L'objectif n'est pas ici de guérir le cancer mais de **soulager le patient** par de légères doses, permettant d'atténuer la douleur résultant de cancers trop avancés pour être soignés. Elle s'adresse aux **cancers trop évolués localement ou métastatiques**.

Le traitement étant palliatif, il doit être de **courte durée** et **peu agressif**, pour entraîner le moins de désagréments possible au patient.

L'irradiation palliative permet ainsi de prolonger la **survie du patient dans des conditions acceptables**.

3.2.4.2/RADIOTHERAPIE COMPLEMENTAIRE (28)

La radiothérapie complémentaire ou concomitante est envisagée dans plusieurs cas de figure :

- **selon le stade**
- **selon la localisation**
- **si la tumeur est inopérable**
- **en postopératoire.**

A/ SELON LE STADE (28) (9)

Pour les tumeurs débutantes T1-T2 N0, selon la localisation, le traitement de choix est la chirurgie fonctionnelle ou la radiothérapie exclusive (curiethérapie, conventionnelle ou IMRT: radiothérapie par modulation d'intensité). La chirurgie peut être transorale, endoscopique (laser CO2) ou par voie cervicale (pharyngectomies et laryngectomies partielles) ; pour la majorité des cas, un curage ganglionnaire sélectif ou radical modifié, uni ou bilatéral est réalisé de principe. Il n'y a pas de place pour la chimiothérapie.

Pour les tumeurs évoluées T3-T4 N > 0, plusieurs options sont possibles, le choix doit être adapté à chaque cas particulier.

La **chirurgie**, fonctionnelle ou radicale et réparatrice sur la tumeur et les ganglions, sera **toujours suivie d'une radiothérapie** postopératoire conventionnelle ou associée à la chimiothérapie si des facteurs de mauvais pronostic sont présents.

La radiothérapie exclusive, sur le mode conventionnel, bifractionnée, ou accélérée avec concomitant boost, peut être associée à la chimiothérapie ou à une thérapie moléculaire ciblée (Cétuximab 400 mg/m² une semaine avant le début de la radiothérapie puis 250 mg/m² hebdomadaire pendant la durée de la radiothérapie). La chimiothérapie concomitante fait appel au cisplatine, au 5-FU, au carboplatine et à la mitomycine C, selon des schémas de mono ou polychimiothérapies.

La préservation laryngée fait appel soit à une chimiothérapie d'induction selon le protocole PF ou TPF suivie de radiothérapie conventionnelle en cas de réponse > 50 % ou de laryngectomie totale, curage bilatéral et radiothérapie complémentaire en cas de réponse <50% ; soit à une radiochimiothérapie avec du cisplatine à 100 mg/m² à J1, J22 et J43 puis une surveillance simple en cas de réponse complète ou une laryngectomie totale et un curage ganglionnaire en cas de réponse incomplète.

B/ SELON LA LOCALISATION (40)

Les **carcinomes de la cavité buccale** sont de façon classique traités et contrôlés par la chirurgie dans 60 à 90 % des cas, la radiothérapie postopératoire étant réservée aux formes infiltrantes évoluées ou aux cas d'atteinte ganglionnaire multiple.

Les **tumeurs de l'oropharynx** sont traitées en première intention soit par radiothérapie, soit par chirurgie suivie de radiothérapie pour les formes plus infiltrantes (en particulier le sillon amygdaloglosse).

Cette radiothérapie suit alors le protocole classique :

-5 à 7 semaines

-2 Gy par séances soit 65 à 70 Gy au total

Pour les **carcinomes du larynx** : les tumeurs limitées peuvent être traitées par la chirurgie fonctionnelle exclusive, mis à part le cas particulier de la corde vocale où la radiothérapie exclusive en champs étroits reste une excellente indication. Pour les tumeurs plus évoluées la laryngectomie totale garde une indication pour les lésions transfixiantes cartilagineuses ou les

extensions sous-glottiques avancées ; dans les autres cas, des protocoles de conservation laryngée doivent être proposés.

Pour les **carcinomes de l'hypopharynx**, les lésions limitées peuvent être traitées par chirurgie partielle suivie de radiothérapie, les formes évoluées relevant de protocoles de préservation laryngée, la chirurgie mutilante (pharyngolaryngectomie totale, pharyngolaryngectomie circulaire) étant plutôt réservée pour le rattrapage des échecs médicaux.

Les **carcinomes des cavités nasosinusiennes** sont traités préférentiellement par l'association de chirurgie suivie de radiothérapie externe.

Le **carcinome du cavum** peu différencié est traité par radiothérapie exclusive selon le mode conformationnel ou au mieux par RCMI (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) pour les formes limitées (T1 et T2 N0), tandis que pour les formes plus évoluées, l'association d'une chimiothérapie avec la radiothérapie est la règle.

C/ RADIOCHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE DES TUMEURS INOPERABLES (6)

La multiplicité des essais randomisés de radiochimiothérapie concomitante a conduit à la réalisation d'une méta-analyse rapportée par le groupe Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer (MACH-NC collaborative group).

Cette méta-analyse basée sur les données individuelles, intéresse 63 essais randomisés sur 10741 patients porteurs d'un cancer de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx. Ces essais comparaient le traitement local seul au même traitement local associé à une chimiothérapie néoadjuvante, concomitante ou adjuvante.

Le suivi médian pour deux tiers des essais retenus est de 5,9 ans. ***L'association à la radiothérapie d'une chimiothérapie permet un gain de 4 % en survie globale à 2 ans et à 5 ans*** ($p < 0,0001$) : 50 % versus 54 % à 2 ans, 32 % versus 36 % à 5 ans.

La chimiothérapie adjuvante seule n'a pas d'impact sur la survie. L'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante améliore la survie globale de manière non significative (2 %).

L'analyse en sous-groupe souligne le **rôle de l'âge** du patient. L'amélioration de la survie globale est significative pour les patients de moins de 50 ans (12 % à 5 ans) et de 51 à 60 ans (9 % à 5 ans). Au-delà de 60 ans, le bénéfice en survie n'est pas significatif. Ceci résulte de la toxicité de la radiochimiothérapie concomitante. Le taux de décès toxique est de l'ordre de 1%, mais les toxicités aiguës essentiellement muqueuses et tardives (fibrose cervicale, atteinte dentaire) sont systématiquement plus fréquentes et plus sévères dans le bras radiochimiothérapie.

Les **protocoles de chimiothérapie** utilisés sont **multiples**.

L'administration de **5-fluoro-uracile** et de **cisplatine** en association permet un gain en survie à 5 ans de 10 % ($p < 0,01$). Ce gain atteint 11 % avec l'utilisation de cisplatine seul, 7 % avec une combinaison comportant du 5-fluoro-uracile sans cisplatine et 4 % si la chimiothérapie n'associe ni cisplatine ni 5-fluorouracile.

Ces résultats soulignent bien l'importance de ces deux drogues jouant un rôle majeur dans la prise en charge des cancers de la cavité buccale.

La **radiochimiothérapie concomitante** est donc la principale responsable du **gain en survie**, majorant significativement la survie globale de 8 % à 5 ans. Le bénéfice est identique quelle que soit la localisation tumorale initiale.

D/ RADIOCHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE POSTOPERATOIRE (6)

Le risque de récurrence locale, régionale ou à distance après chirurgie des carcinomes épidermoïdes de stades III et IV de la tête et du cou, est fonction de la qualité de la résection, du nombre de ganglions lymphatiques atteints et de l'existence d'une rupture capsulaire.

L'intérêt de la radiothérapie postopératoire dans ce contexte n'est plus à démontrer.

Deux essais randomisés ont été conduits pour évaluer le bénéfice de l'association radiochimiothérapie dans ces indications :

- L'**essai de l'EORTC** intéresse 334 patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx, pT3 ou pT4 quel que soit le N, ou de stade 1 ou 2 et N2 ou N3. Après chirurgie première à visée curative, ces patients étaient traités soit par radiothérapie exclusive, soit par la même radiothérapie associée à une chimiothérapie de type cisplatine 100 mg/m² à j1, j22 et

j43. Les mucites de grades 3 et 4 étaient plus fréquentes dans le bras radiochimiothérapie (41 vs 21 %, $p = 0,001$), responsable également de 16 % de leucopénies sévères et de 11 % de vomissements sévères. Après un suivi médian de 60 mois, la radiochimiothérapie concomitante permettait une augmentation significative de la survie sans récurrence locorégionale (31 % contre 18 % à 5 ans) et de la survie globale (53 % contre 40 % à 5 ans). Il n'a pas été démontré de bénéfice en termes de dissémination métastatique.

La toxicité tardive était comparable dans les deux groupes.

- L'**essai du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)** a été mené de manière similaire montrant une amélioration du contrôle locorégional par la radiochimiothérapie.

Ces deux essais soulignent donc l'intérêt d'une association de chimiothérapie et de radiothérapie en postopératoire, en particulier pour les cancers de la cavité buccale localement évolués.

La **radiochimiothérapie concomitante** améliore significativement la survie sans récurrence et la survie globale, au prix d'une majoration de la toxicité. Elle doit donc être administrée, sous réserve de l'état général du patient et de son âge, dans les formes tumorales localement avancées inopérables.

En **postopératoire**, la radiochimiothérapie concomitante peut être recommandée pour les lésions pT3–pT4 ou avec envahissement ganglionnaire et/ou rupture capsulaire.

Le **protocole de chimiothérapie** idéal n'est pas déterminé. Les données de la littérature suggèrent d'utiliser le cisplatine seul, ou en association au 5-fluoro-uracile. L'utilisation du cetuximab pourrait permettre d'optimiser encore la séquence thérapeutique.

3. 3/EFFETS ET CONSEQUENCE SUR LES GLANDES SALIVAIRES

En traitement des cancers des VADS, le protocole standard de la radiothérapie délivre en moyenne 65 grays au niveau de la sphère bucco-faciale, dose qui altère la fonction salivaire en particulier si les glandes salivaires principales se trouvent dans le champ d'irradiation ; le

diagnostique étiologique est facile dès l'interrogatoire du patient traité pour cancer des VADS et devant quelques signes associés : aspect glabre et atrophique de la peau avec télangiectasies délimitant le champ d'irradiation.

Pour mieux comprendre ce phénomène, il est nécessaire de comprendre les **conséquences histologiques** du rayonnement sur les glandes salivaires, les **effets de la radiothérapie sur la composition salivaire** et d'appréhender les **facteurs de variation** de ces modifications.

3.3.1/CONSEQUENCE HISTOLOGIQUE (19)

La mort cellulaire est l'action biologique essentielle des rayonnements. L'étude des effets des rayonnements au niveau cellulaire est la radiobiologie.

Les conséquences histologiques seront étudiées **in vitro** puis **in vivo**.

3.3.1.1/ DONNEES IN VITRO

Les données in vitro porteront dans un premier temps sur les **généralités des effets du rayonnement sur un** tissu puis dans un second temps sur les **glandes salivaires**.

A/GENERALITES DES EFFETS DU RAYONNEMENT SUR UN TISSU

Quelle que soit la source utilisée lors de la radiothérapie, elle émet **un rayonnement** constitué soit de particules en mouvement (électrons, protons...) soit d'ondes (photons). En se propageant dans la matière, ce rayonnement dépose tout au long de son trajet de **l'énergie**. Il s'avère que ce dépôt n'est pas homogène, mais peut présenter des pics à des endroits plus ou moins profonds dans la matière. Il se produit une interaction rayonnement-matière : ionisation avec production de radicaux libres (H₂O devient H-HO).

Ces radicaux libres sont les agents destructeurs de la cellule. Ils interagissent avec l'ADN et les lipides cellulaires principalement.

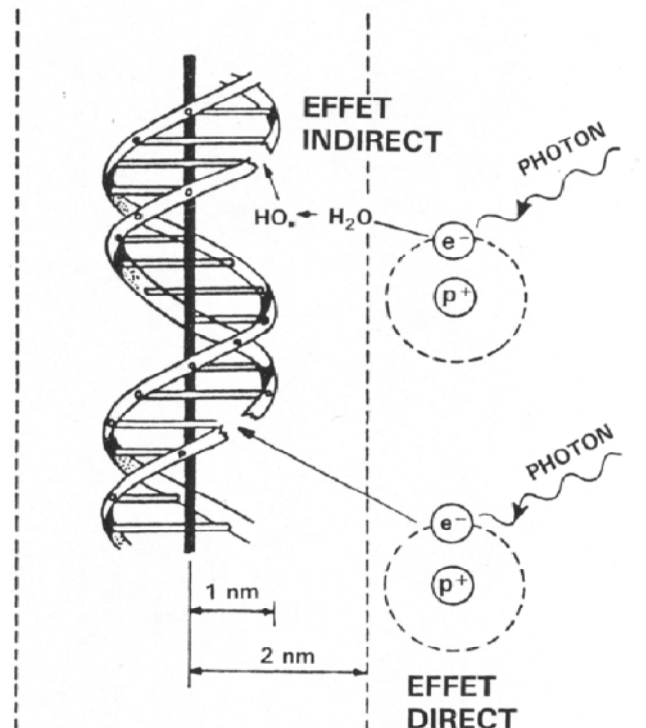
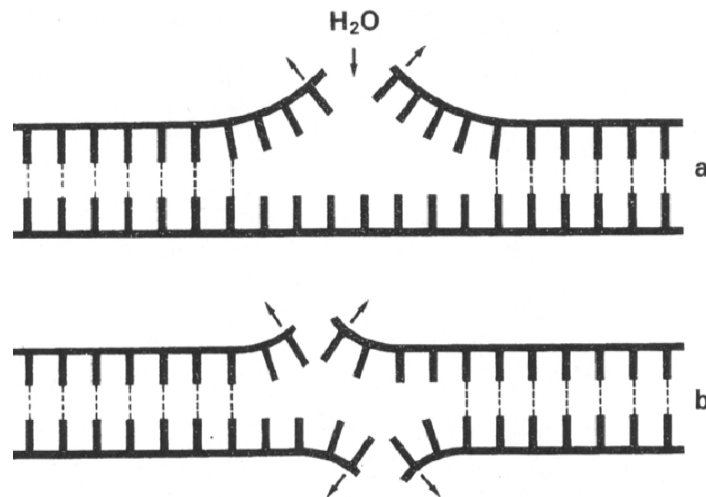


Fig.29 : schéma des effets du rayonnement sur l'ADN (d'après www.candos.fr)

Quand un rayonnement traverse un tissu sain ou tumoral, cette énergie endommage le matériel génétique (ADN) des cellules. Plusieurs types de **lésions** peuvent se produire. Les plus néfastes sont les cassures des deux brins de la double hélice d'ADN. Difficilement réparable par la cellule, ce type de lésion, lorsqu'il persiste dans la cellule, l'empêche de se diviser et entraîne la **mort de la cellule** par perte irréversible de la capacité de prolifération.

Seules les cellules qui se divisent sont radiosensibles.



a : simple brin,

b : double brin

Fig.30 : schéma de rupture des chaines ADN (d'après www.candos.fr)

Il peut y avoir aussi un effet par **phénomène d'apoptose** du fait de l'activation ou inhibition de certains gènes par les rayons.

Il existe un **effet oxygène** qui explique la radiorésistance des tumeurs nécrosées ou mal vascularisées ; en présence d'oxygène une même dose tue trois fois plus de cellules qu'en l'absence d'oxygène.

Dans la majorité des tumeurs il y a une composante périphérique bien vascularisée et son centre plus ou moins nécrotique et donc plus résistant, nécessitant un complément de dose focalisé pour être stérilisé. Diverses techniques d'oxygénation expérimentées ont été un échec.

Les radiolésions des tissus dépendent aussi de leur **turn-over** ; c'est le compartiment germinatif qui est radiosensible, mais l'effet tissulaire observé va dépendre du temps de renouvellement du compartiment différencié ; plus ce temps est rapide, plus les effets sont précoces.

Les cellules tumorales, parce que se divisant plus vite anarchiquement et sans régulation, sont plus sensibles que les autres aux rayonnements ionisants.

D'autre part leur système enzymatique de réparation de l'ADN est déficient par rapport à une cellule normale : réparation des lésions sub-léthales plus efficiente.

D'où l'existence d'un **effet différentiel entre tissus sains et tumoraux**.

B/EFFETS DU RAYONNEMENT SUR LES GLANDES SALIVAIRES (40)

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 **secondes hypothèse**, et 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 premier 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.

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. Le tissu irradié, hypocellulaire, devient hypovascularisé et donc hypoxique. Les tissus sont donc moins aptes à se défendre face à une inflammation, une infection ou à un autre traumatisme.

Les troubles de la salivation seraient dus à **l'extrême radiosensibilité des cellules acineuses** des glandes salivaires.

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.

3.3.1.2/ DONNEES IN VIVO / CLINIQUE (47)

Les **effets secondaires** survenant en cours du traitement résultent principalement de **l'irradiation des tissus sains**.

Ils dépendent de la sensibilité individuelle des patients et de la zone irradiée.

Au niveau des glandes salivaires, 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.

A la fin de la première semaine de traitement (soit après que 10 grays aient été délivrés), la **production salivaire diminue de 60 à 90%.(36)**

A/ATTEINTE REVERSIBLE DES GLANDES SALIVAIRES

Il existe une **réaction inflammatoire** des glandes salivaires entre **24 et 72 heures** après le début des séances. Les glandes salivaires peuvent gonfler et devenir légèrement douloureuses. **Dès 5Gy**, il est possible de constater une atteinte des acinis séreux puis muqueux par sclérose et fibrose tissulaire.

La quantité de salive diminue, le pH devient plus acide, l'azotémie salivaire est augmentée.

L'hyposialie se manifeste dès lors que les glandes salivaires majeures reçoivent une dose d'irradiation supérieure ou égale à **35 grays**. Son intensité peut être modérée à forte.

L'atteinte histologique des glandes salivaires est donc dose-dépendante : plus les tissus salivaires reçoivent une irradiation importante, plus l'hyposialie est sévère.

B/ATTEINTE IRREVERSIBLE DES GLANDES SALIVAIRES

L'hyposialie est souvent définitive dès **50 / 60Gy**, quasi irréversible. A la sialographie, la visualisation est une image **d'arbre mort**. 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. (Nécrose intraglandulaire, atrophie des acini, fibrose et dégénérescence

graisseuse). Un certain degré de **récupération** survient souvent dans les mois, voire les années qui suivent la fin de la radiothérapie.

L'hyposialie survient dès l'apparition de la radiomucite. Outre l'inconfort, elle peut se compliquer secondairement de carie rapidement évolutive, d'ostéite chronique et ostéoradionécrose, de mycoses buccales chroniques et récidivantes.

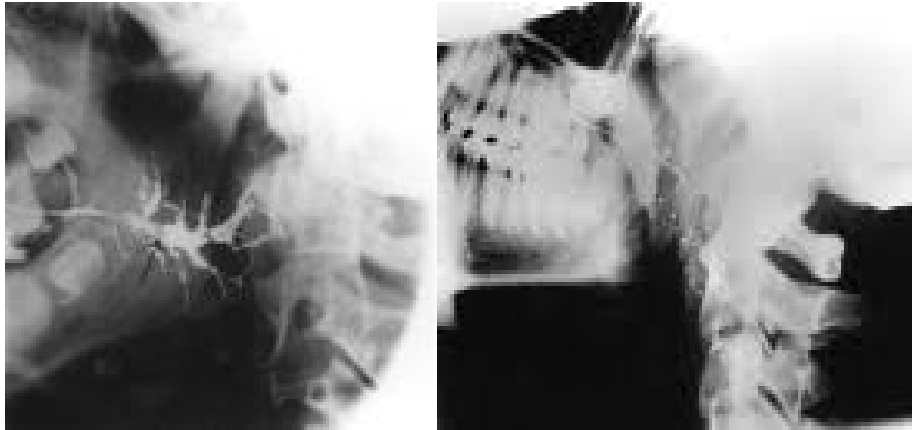


Fig.31 : comparaison sialographie ; glande salivaire active/ glande salivaire en arbre mort (d'après www.med.univ-rennes1.fr)

Le patient peut **récupérer totalement** sa fonction à condition que la dose totale reçue par les glandes salivaires soit inférieure à **26 grays**, ce qui n'est jamais le cas pour la radiothérapie curative ORL.

Dès **40 grays**, l'atteinte est souvent **irréversible**.

Plusieurs **facteurs de variation** sont concernés quant à l'atteinte des glandes salivaires.

3.3.2/EFFETS SUR LA COMPOSITION SALIVAIRE

3.3.2.1/EFFET SUR LE PH SALIVAIRE

Le pH ne diminue **pas significativement immédiatement** après la radiothérapie.

Cependant, lorsqu'un relevé de pH salivaire moyen sur un groupe de patients, traités par **radiothérapie six mois auparavant**, est effectué, une **diminution** de celui-ci est observable.

3.3.2.2/EFFET SUR LA SECRETION D'IMMUNOGLOBULINE A SALIVAIRE

La mesure du taux d'IgAs est basée sur le principe du dosage anticorps-antigène. Les études montrent que des *doses croissantes de radiations altèrent la concentration salivaire d'IgAs*.

3.3.2.3/EFFET SUR LA COMPOSITION PROTEIQUE SALIVAIRE

A/LA LACTOFERRINE

La concentration en lactoferrine dosée chez les patients ayant subi une radiothérapie des VADS six mois plus tôt, est bien *supérieure* aux concentrations retrouvées sur des personnes saines. Ces résultats sont dus à l'exsudat inflammatoire consécutif aux radiations qui suinte au niveau des muqueuses. Ce taux diminue ensuite graduellement dans le temps.

Cependant les expériences in vitro montrent que les fonctions bactéricides et bactériostatiques de cette protéine sont *perturbées par un pH acide*, ce qui est le cas pour ces patients.

B/LE LYSOZYME

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*.

C/L'AMYLASE

Sa concentration *diminue* après une radiothérapie cervico-faciale et atteste des dommages causés au niveau des glandes salivaires.

D/LES MUCINES

Il existe une *diminution* de la concentration des mucines après une radiothérapie de la sphère oro-faciale.

E/EPIDERMAL GROWTH FACTOR

Il existe un lien entre le taux d'EGF mesuré et la sévérité de la mucite consécutive à radiothérapie de la sphère oro-faciale. Plus la concentration d'EGF mesurée avant et pendant le traitement est faible, plus la mucite est sévère.

Les **modifications de la composition salivaire** par la radiothérapie sont **importantes**. Le **rôle** de chaque constituant est **perturbé**. Des **conséquences sur la cavité buccale** vont être observées.

3.3.3/FACTEURS DE VARIATION

Lors d'un traitement par radiothérapie, plusieurs facteurs peuvent moduler l'atteinte des glandes salivaires :

- **Le facteur temps**
- **Le volume cible**
- **La dose**
- **L'énergie du rayonnement.**

3.3.3.1/ FACTEUR TEMPS

Le **fractionnement** de la dose permet l'effet différentiel entre cellules saines et tumorales (restauration des lésions sub-létales plus satisfaisante pour les cellules saines).

L'**étalement** est la durée totale du traitement pour délivrer la dose prévue. En général, il y a quatre à cinq séances par semaine selon les organes irradiés et leur tolérance à une dose hebdomadaire de 9 à 10 Gy.

Le **facteur temps** permet aux tissus sains de se restaurer afin de subir le **moins d'effets secondaires possible**. Le radiothérapeute définit au mieux l'étalement et le fractionnement pour avoir un **effet maximum sur la tumeur** et **minimum sur les tissus sains**.

3.3.3.2/ VOLUME CIBLE

Le radiothérapeute détermine, le **volume cible**, en fonction de la description anatomique de la lésion tumorale. Celui-ci correspond au **volume tumoral devant être atteint par les rayons**, de manière itérative, dans la même position de sorte à contrôler la régression de la tumeur et limiter les séquelles sur les tissus bordants.

Pour ce faire, le radiothérapeute réalise **un centrage** et **un repérage** sur le patient, enregistrés sur des films radiologiques et tatoués discrètement sur la peau.

Les **tissus sains** sont protégés au maximum à l'aide de **masques ou caches de plomb**.

C'est d'abord **le volume tumoral**, donc de la lésion tel qu'il est objectivé par la clinique, l'endoscopie ou l'imagerie.

Mais aussi le **volume de tissus contenant des cellules néoplasiques** infra-cliniques (périphérie de la tumeur, ganglions,...)

Et pour finir une **marge de sécurité** liée à l'imprécision de la technique et au mouvement du malade et de la tumeur.

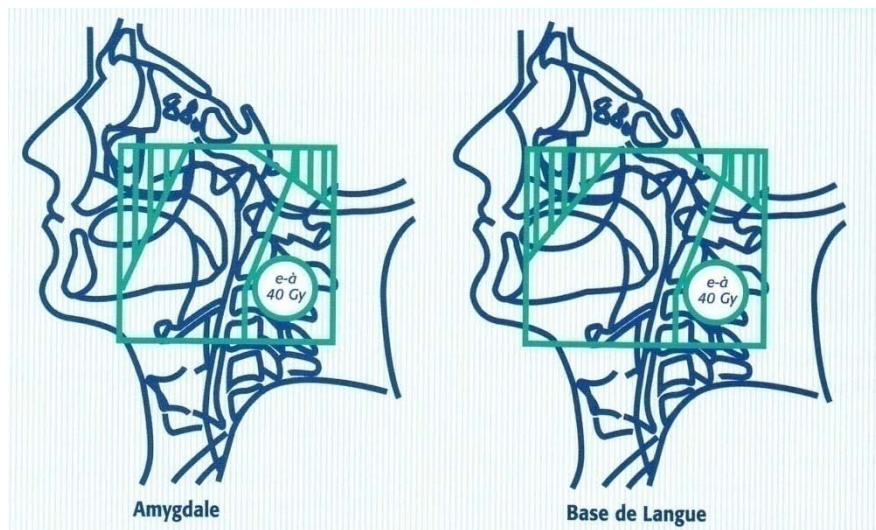


Fig.32 : champs d'irradiation de l'amygdale et base de la langue. (M LAPEYRE-Technique d'irradiation des cancers de la tête et du coup)

Les GS principales sont en plein dans les champs d'irradiation.

Plus la détermination du volume à traiter est précise, moins l'atteinte des tissus sains sera importante. D'où l'importance de la balistique et l'utilisation autant que possible d'une technique conformationnelle.

3.3.3.3/ DOSE

Elle dépend de l'**objectif** et de la place de l'irradiation dans la **stratégie thérapeutique** :

- Radiothérapie curatrice exclusive : 70 à 78 Gy
- Radiothérapie pré-opératoire : 45 à 50 Gy
- Radiothérapie post-opératoire : 45 à 65 Gy

En général, pour une lésion ORL, une radiothérapie fractionnée est réalisée comme suit : **65 à 70 grays environ, en 6 à 7 semaines, 5 séances par semaine à hauteur de 2 grays par séance.**

La dose est donc la quantité d'énergie distribuée dans les tissus par le rayonnement, énergie qui va entraîner les phénomènes physiques et chimiques qui aboutissent à la mort cellulaire.

La dose se mesure et se calcule avec des dosimètres et à pour unité le Gray qui correspond à un joule absorbée dans un kilo de matière, c'est une quantité d'énergie faible mais très active dans les tissus vivant puisque 5 Gy dans une irradiation corporelle totale représente la dose létale 50%, c'est-à-dire qui entraîne 50% de décès en 15 jours environ.

Une dose n'a de sens que si elle est reliée au volume traité et au temps. Les doses de radiothérapie ORL curative dépassent les limites de réparation des glandes salivaires, d'où leur atteinte quasi irréversible.

3.3.2.4/ ENERGIE DU RAYONNEMENT

Plus l'énergie est élevée moins le rayonnement est absorbé par les tissus superficiels et plus il pénètre en profondeur.

Pour les **tumeurs superficielles** ou peu profondes, les **électrons** sont utilisés de 6-9-12-15mev donnant le maximum de dose à 2-3-4-5cm de profondeur avec un seul champ.

Pour les **autres tumeurs**, on utilise des **photons** de 6-15-18mev qui donnent 50% de la dose à 10-15-20cm de profondeur et on additionne la dose apportée par chaque champs au volume cible traité.

Les variations sont donc multiples, la dose et la durée dépendent de l'indication, le type de rayonnement et l'énergie dépendent de l'organe et de sa profondeur.

La précision dépend des moyens balistiques et dosimétriques (scanner, logiciel 3D).

La protection nécessite de varier les portes d'entrée (champs), utiliser des caches ou un collimateur multilames et de tenir compte autant que possible des hétérogénéités.

Les **cancers ORL** sont particulièrement **fréquents** en France. Ils sont dans leurs grandes majorités des **carcinomes épidermoïdes**. De leur localisation anatomique va dépendre le traitement : la **radiothérapie** reste l'un des éléments les plus efficaces de la lutte contre le cancer. Cette dernière n'est pas sans conséquence sur les glandes salivaires lorsqu'elles se situent dans les **champs d'irradiation**. Le traitement des lésions ORL nécessite une dose Moyenne de **70 Gy** entraînant de ce fait une **atteinte irréversible** des glandes salivaires : les patients vont donc souffrir de **xérostomie**.

D'autres étiologies de la xérostomie peuvent aggraver la pathologie.

4/AUTRES ETIOLOGIES DE LA XEROSTOMIE (1) (51)

La radiothérapie cervico-faciale n'est pas l'unique cause de la xérostomie. Les différentes étiologies peuvent majorer le retentissement de l'hyposialie :

- *Les médicaments sialoprives*
- *Le syndrome de Gougerot-Sjôgren*
- *La sarcoïdose et amylose*
- *L'hyposialie nutritionnelle*
- *L'hyposialie endocrinienne*
- *La sénescence.*

4.1/MEDICAMENTS SIALOPRIVES

Ils sont nombreux et actuellement **responsables de 80% des déficits salivaires**. Seuls ou en association, ils provoquent une sensation de bouche sèche et/ou une modification du goût. Il faut préciser la durée du traitement et les associations médicamenteuses ainsi que leur tolérance.

Les **médicaments neuropsychotropes** affectent directement la transmission de l'influx nerveux émanant du centre salivaire : psycholeptiques, thymoanaleptiques et anxiolytiques, stupéfiants.

Les **antihypertenseurs sympathoplégiques**, les **hypotenseurs centraux**, les **antiarythmiques**, les **diurétiques** sont souvent en cause. Les **antiulcéreux cholinergiques**, et d'une façon générale tous les **sympathomimétiques**, les **atropiniques** et les **antihistaminiques** sont incriminés.

Classe	Dénomination commerciale
Anxiolytique	TRANXENE, VALIUM, LEXOMIL
Sympathoplégique	SYMPATHYL
Hypotenseurs centraux	ALDOMET, PHYSIOTENS
Antiarythmique	ACEBUTOLOL, FLECAINE, LOPRESSOR
Diurétique	LASILIX, FLUDEX, TENSTATEN
Atropinique	LEPTICUR, SPASMODEX

Antihistaminique	KETOTIFENE, ZADITEN
La solution est de réduire les doses ou de modifier le traitement . Le retour à une sécrétion normale à l'arrêt du traitement peut être d'autant plus long que le médicament a été pris de manière chronique.	

4.2/SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN

Cette maladie auto-immune chronique aux localisations et formes diverses, est caractérisée par un infiltrat lymphocytaire des glandes exocrines. C'est une maladie **fréquente**, de diagnostic souvent tardif, qui concerne classiquement la **femme à partir de 45 ans**. Le syndrome est primitif ou secondaire aux connectivites et nécessite un bilan clinique général et biologique complet.

La diversité des associations de la maladie avec d'autres atteintes glandulaires, viscérales et avec diverses connectivites bien individualisées, comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie..., résulte sans doute de prédispositions ou de défenses individuelles de nature immunogénétique. Quant au facteur déclenchant du **processus auto-immun**, il pourrait être, au moins dans certains cas, viral.

4.3/SARCOIDOSE ET AMYLOSE

Ces maladies peuvent entraîner une hyposialie dont le diagnostic est fait parfois sur une biopsie des glandes salivaires accessoires.

4.4/ HYPOSIALIES NUTRITIONNELLES

Les hyposialies nutritionnelles, souvent modérées, surviennent essentiellement chez des **femmes jeunes**, suivant un régime amaigrissant ou **anorexiques**. S'y associent une aménorrhée et une sialomégalie. Le traitement fait appel à une rééquilibration diététique associée à une psychothérapie.

4.5/ HYPOSIALIES ENDOCRINIENNES

Elles peuvent survenir chez certains **diabétiques insulino-dépendants mal équilibrés**, au cours de l'**alcoolisme chronique**, du **diabète insipide**, des **dysthyroïdies**.

4.6/SENESCENCE

Ces déficits salivaires du sujet âgé touchent plus volontiers la femme et seraient à rapprocher d'autres déficits glandulaires postménopausiques.

L'interrogatoire recherche une respiration buccale associée qui accentue l'assèchement des muqueuses buccales. L'hyposialie est souvent aggravée par une ***diminution de la ration hydrique par perte de la sensation de soif***, ou volontairement en raison d'une incontinence urinaire handicapante. Dans d'autres cas, la salivation est objectivée à l'examen buccal mais le patient ressent une hyposialie en raison de mouvements incessants de la langue ou d'une déglutition intempestive parfois expliquées par un facteur irritatif local (prothèse dentaire instable) et souvent amplifiée par un contexte anxieux. Cette xérostomie peut être à l'origine d'une gêne importante et permanente, voire de douleurs, entraînant une perturbation de l'alimentation, de la vie affective et sociale. Quant à la biopsie des glandes salivaires accessoires, inutile, elle montrerait la ***dégénérescence du tissu salivaire remplacé par un tissu conjonctif adipeux***.

4.7/AUTRES

Les atteintes des glandes salivaires au cours de l'***infection par le VIH (57)*** et de la ***réaction de greffon contre l'hôte*** sont également responsables de sécheresse buccale, majorée par les nombreux traitements prescrits dans ces pathologies.

La **cause de l'hyposialie** peut se situer aux **trois niveaux de la production de la salive** :

- Déficit en eau ou en métabolites nécessaires : déshydratation, malnutrition protidique.
- Atteinte des glandes salivaires : radiothérapie des voies aérodigestives supérieures, maladie de Gougerot-Sjögren, infection par le VIH, éventuellement la sénescence.
- Interférences avec la neurotransmission : médicaments, atteinte du système nerveux central.

Les patients atteints de cancer ORL sont majoritairement des **hommes de 55/60ans**, **polymédicamentés**, avec une **intoxication éthylo-tabagique**. Ces critères sont des étiologies de la xérostomie auxquels s'ajoute la radiothérapie.

Après avoir défini et établi le lien entre la xérostomie et la radiothérapie cervico-faciale dans ce premier chapitre, les **conséquences de la xérostomie** seront abordées dans le deuxième chapitre.

Chapitre II

CONSEQUENCES DE LA XEROSTOMIE

1/ROLES PHYSIOLOGIQUE DE LA SALIVE (37) (40)

Même s'il est admis qu'après radiothérapie, une diminution du flux salivaire à 25% de la valeur initiale est synonyme de xérostomie, il n'est pas évident de corrélérer les valeurs objectives avec la symptomatologie clinique.

Afin de mieux appréhender la symptomatologie, il est nécessaire de comprendre les différentes fonctions de la salive :

- **Mécanique**
- **Protectrice**
- **Digestive**
- **Gustative**
- **D'élimination et de détoxification.**

1.1/FONCTION MECANIQUE

Elle **humidifie** et **lubrifie** la muqueuse buccale, favorisant les glissements lors de la **mastication** et lors de la **parole**.

Cette fonction mécanique permet de **goûter**, de **mastiquer** et de **déglutir** les aliments solides. Elle agit comme un solvant et un lubrifiant dont les qualités physiques sont améliorées par la présence de mucine.

Le flux salivaire le plus important est produit juste avant, pendant et après la mastication. Ce flux est initié par des stimulations sensorielles variées allant des stimulations visuelles, olfactives thermiques aux stimulations somesthésiques dominantes lors de la mastication. Cette salive stimulée a un rôle déterminant dans la préparation du bol alimentaire de l'insalivation à la déglutition, passant par une pré-digestion et une libération des substances gustatives.

Les substances gustatives doivent être dissoutes dans la salive pour atteindre et stimuler les récepteurs gustatifs, elles vont ainsi interagir avec les composants salivaires. La salive contribue ainsi largement à la gustation par la diffusion des substances sapides vers les récepteurs et par la pré-digestion des aliments.

1.2/FONCTION PROTECTRICE

La salive est la cause essentielle de la très grande résistance de la cavité buccale à l'infection. Son **action** est aussi bien **physique**, car elle permet l'auto-nettoyage de la cavité buccale et l'humidification des muqueuses, qu'**antibactérienne**.

Par ses propriétés antiseptiques, elle participe à la défense de la cavité buccale, directement exposée aux organismes pathogènes du milieu extérieur. Les substances antibactériennes contenues dans la salive ont un rôle de contrôle de la prolifération bactérienne.

La salive renferme des **Immunoglobulines A**. Elles sont produites par les cellules lymphoïdes du chorion de la muqueuse buccale et par les plasmocytes infiltrant le conjonctif des glandes.

L'IgA a la propriété de pouvoir former une **pellicule protectrice** à la surface de l'épithélium qui est tapissée de glycoprotéines, pouvant elles-mêmes capturer les microorganismes.

L'IgA salivaire peut se complexer à ces molécules, fournissant à ce phénomène de « trapping » une spécificité. L'**agglutination des bactéries par l'IgA sécrétoire** tendrait ainsi à s'opposer à l'invasion bactérienne. Les agrégats composés de mucines et de bactéries pourraient ensuite être éliminés de la cavité buccale pendant la déglutition.

Le rôle antibactérien s'exprime également grâce à la présence de **lysozyme**, de **thiocyanate**. Le lysozyme produit par les glandes séreuses attaque les parois bactériennes, permettant l'action d'agents bactéricides (par exemple des ions thiocyanates) qui **prévient le développement des germes non commensaux**.

Le **flux salivaire** est un facteur important à évaluer, car de lui dépendent tous les autres facteurs salivaires qui participent à la protection des tissus buccaux. Il existe d'ailleurs une corrélation entre le nombre de caries dentaires et le flux salivaire.

Le **pouvoir tampon** de la salive est assuré par la présence de carbonates, de phosphate et de certaines protéines contenues dans ce fluide. Il lutte contre les baisses de pH occasionnées par les substances acides apportées par l'alimentation ou produites lors du métabolisme bactérien.

Lorsque de pH salivaire se situe dans les limites normales, la salive est sursaturée en phosphates de calcium. Ces derniers jouent un rôle important dans la formation de caries dentaires et de calculs salivaires.

Le **bicarbonate** contenu dans la salive permet une protection efficace des dents contre les excès de substances acides par un pouvoir tampon mais également dans la défense contre des infections fongiques.

La salive constitue un **réservoir d'ions** comme le calcium, les phosphates ou le fluore qui permettent la reminéralisations de l'émail.

Le rôle de la salive est primordial dans la défense de l'hôte vis-à-vis de l'atteinte carieuse et des agressions bactériennes.

1.3/FONCTION DIGESTIVE

La salive contient de nombreuses enzymes. Ces enzymes proviennent soit des acini (amylase, mucines, lysozyme), soit des bactéries buccales (maltase, invertase, catalase,...).

Les enzymes salivaires participent au premier stade de la digestion.

Les **mucines** jouent un rôle dans la formation du bol alimentaire lors du temps buccal. L'**amylase**, provenant principalement de la parotide, hydrolyse les hydrates de carbone et dégrade l'amidon en maltose. Son action se poursuit durant le passage œsophagien et dans l'estomac.

1.4/FONCTION GUSTATIVE

La salive **dissout les substances**, de ce fait elle intervient également dans le goût.

1.5/FONCTION D'ELMINATION ET DE DETOXIFICATION

Les **parotides** concentrent et éliminent le **plomb, les bromures, les iodures, les cyanures**. Dans les intoxications au plomb, ce métal est concentré par les parotides et se dépose dans la cavité buccale à proximité de l'orifice des canaux de Sténon. Les **glandes salivaires** concentrent également les **hormones stéroïdes** et certains

antibiotiques, comme l'érythromycine (Ce qui est pris en compte dans le choix d'un antibiotique pour traiter les infections de la région-bucco-pharyngée).

Les **fonctions de la salive** étant **multiples et complexes**, il est facilement compréhensible qu'une **modification quantitative et qualitative** de la salive due à la radiothérapie entraîne d'**importantes perturbations**.

2/CONSEQUENCE SUR LA CAVITE ORALE (1) (19) (31)

Lors d'une radiothérapie cervico-faciale intéressant les glandes salivaires, deux risques sont à considérer du fait de la xérostomie : le **risque carieux** qui est lié à l'insuffisance salivaire et peut intéresser l'ensemble des dents et la **mucite** liée à l'insuffisance salivaire, à la dose de radiothérapie et à la sensibilité individuelle de la muqueuse du patient traité.

Les conséquences de la xérostomie sur la cavité buccale peuvent être **réversibles** ou **irréversibles**.

L'étude du **parodonte** puis de l'**odonte** et enfin du **risque infectieux** va permettre de comprendre les conséquences de la xérostomie sur la cavité orale.

2.1/PARODONTE

Le parodonte est défini comme l'ensemble des tissus de soutien de la dent.

L'**absence de lubrifiant** provoque un frottement irritant, de l'inflammation, entraînant ainsi l'apparition de douleur (démangeaison, brûlures)

Ces douleurs sont dominantes pour la langue (papier de verre, sensation de corps étranger) et le palais, moindre pour le reste : muqueuse, joue, lèvre.



Fig.33 : muqueuse post-radique (d'après Rev Odont Stomat 2005;34:155-169)

L'**absence de flux salivaire**, l'accumulation d'une plaque dentaire collante au collet des dents favorisent le développement des gingivites et des poches parodontales. . Une faible hygiène bucco-dentaire ne fera que majorer ces signes.

La fréquence, la rapidité d'installation et la sévérité sont directement proportionnelles à l'importance de l'hyposialie, elle-même fonction du volume glandulaire irradié et de la dose de rayonnement délivrée.



Fig.34 : plaque dentaire et poches parodontales (d'après www.studiodentaire.com)

De plus la radiothérapie entraîne une **pauvreté cellulaire au bénéfice d'une richesse fibreuse**. Chez un patient irradié, peuvent apparaître, au niveau parodontal, des récessions parodontales, des lésions osseuses angulaires et horizontales, un affaiblissement du ligament alvéolodentaire.



Fig.35 : récession parodontale (d'après www.studiodentaire.com)



Fig.36 : lésion osseuse angulaire (d'après www.erudit.org)

Le taux d'**epidermal growth factor** (EGF) étant diminué lors de la radiothérapie, son rôle important dans la protection de la barrière épithéliale et dans la cicatrisation des muqueuses se voit réduit.

Donc l'atteinte des tissus de soutien de la dent se fait plus aisément et sa cicatrisation plus difficilement provoquant de la sorte des problèmes parodontaux.

Les **thérapeutiques parodontales** sont réduites puisqu'il est impératif d'employer des techniques non invasives en particulier dans les champs d'irradiation.

Le chirurgien dentiste peut réaliser des **détartrages fréquents** sans antibioprophylaxie systématique et prescrire des soins locaux type bains de bouche. Ces bains de bouche doivent être non agressifs (peu ou pas alcoolisés), avec un pouvoir tampon pour remonter le pH buccal qui s'acidifie avec la radiothérapie. Les bains de bouche à base de chlorhexidine (ELUDRIL®, PAROEX®) peuvent être prescrits sur des périodes courtes pour ne pas davantage déstabiliser la flore saprophyte endo-buccale. Sur du plus long terme, afin d'améliorer le confort du patient, d'autres bains de bouche peuvent être préférés. Leur but est surtout d'hydrater les muqueuses buccales et de permettre leur détersion.

Ex : bicarbonate 14/°°, Glycothymoline 55®

Avant tout acte chez un patient ayant subi une radiothérapie cervico-faciale, il est impératif de **connaître les antécédents** de radiothérapie : la dose et les champs.

Le chirurgien-dentiste doit garder à l'esprit la **notion d'ostéoradionécrose**, qui peut se déclarer à partir d'une dent.

L'ostéoradionécrose (O.R.N.) peut être spontanée ou provoquée par un geste invasif de la chirurgie bucco-dentaire.

L'ORN est la complication la plus redoutée de la radiothérapie dans le traitement des cancers des V.A.D.S. C'est une ostéite exogène qui survient dans un os irradié. Elle se caractérise par une nécrose de l'os qui peut conduire à une dénudation osseuse, à une fistule ou à une fracture, accompagnée de douleurs plus ou moins intenses. Elle atteint majoritairement la mandibule, et plus particulièrement la corticale interne de la région prémolo-molaire et du trigone molaire (Reton et Seguin, 1996).

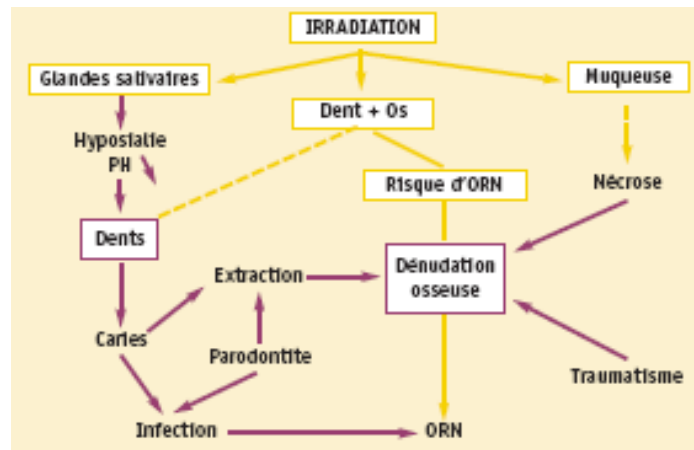


Fig.37 : facteurs déclenchants des ORN mandibulaires (d'après Rev Odont Stomat 2005;34:155-169)

Les conséquences de la xérostomie sur le parodonte sont multiples. La **prévention** et la **maintenance parodontale** jouent un rôle primordial dans le maintien de l'intégrité du parodonte.

2.2/ODONTE

Chez un patient irradié, les rôles protecteurs de la salive sont très nettement perturbés entraînant indirectement des modifications sur la denture, en particulier avec un risque de caries accru.

Les **caries postradiques** se distinguent des caries « classiques » par leur plus grande agressivité et leur rapidité d'évolution et de manière assez indolore (sournoise).

Elles résultent non pas de l'effet direct du rayonnement sur le tissu dentaire, mais des conditions cariogènes créées par l'hyposialie à la suite de l'irradiation des glandes salivaires :

- **développement d'une flore acidogène très cariogène** (streptocoques mutans, lactobacilles, candida).

La lactoferrine a une grande affinité pour le fer qui est un facteur nutritif important pour certaines espèces microbiennes. Lors de radiation, la sécrétion de lactoferrine est perturbée, elle ne capte plus de fer, augmentant de ce fait la croissance des micro-organismes sensibles au fer.

De plus cette diminution en lactoferrine entraîne une réduction de l'activité bactéricide sur streptocoques mutans, dont la capacité d'adhésion à l'hydroxyapatite et la synthèse d'acide lactique ne sont plus inhibées.

Il existe une association positive entre l'activité carieuse et la capacité des streptocoques mutans à produire des acides, à proliférer et à survivre en milieu acide. En effet, après la radiothérapie, l'environnement buccal devient plus acide, ce qui favorise le développement de ces bactéries. Dans le même temps, les productions acides des microorganismes aciduriques vont entretenir un pH faible.

- **diminution du taux d'IgAs** (insuffisante pour expliquer à elle seule la prévalence carieuse observée chez ce type de patient, mais renforce l'effet cariogène de l'hyposialie)
- **suppression de l'autonettoyage** réalisé normalement par le flux salivaire. La salive ne joue plus son rôle de balayage de par la diminution de sa quantité mais aussi par la modification de son aspect (salive spumeuse).

En l'absence de prophylaxie, les caries dentaires surviennent **spontanément** dans les quatre à six mois qui suivent la fin de la radiothérapie externe. Précédées parfois par une période d'hyperesthésie dentinaire, elles sont le plus **souvent indolores**. Toujours liée au phénomène de perte cellulaire provoqué par les rayonnements, une **perte de la sensibilité pulpaire** peut apparaître dans toute zone irradiée.

Les caries évoluent en des sites peu habituels et **n'épargnent aucune dent**. Elles atteignent : les **collets**, sous la forme **de carie rampantes annulaires** qui évoluent jusqu'à la fracture corono-radiculaire ; les bords incisifs, les pointes cuspidiennes et les faces libres, rapidement extensives et asymptomatiques.

Une **coloration brunâtre ou noire** des surfaces amélo-dentaires accompagne les caries souvent (dent d'ébène) dues à la colonisation préférentielle des bactéries chromogènes.



Fig.38 : caries post-radiques généralisées (d'après Rev Odont Stomat 2005;34:155-169)

C'est en grande partie à une modification **quantitative et qualitative** de la salive qui est à l'origine du **problème dentaire**.

En effet, en l'absence d'une hygiène buccodentaire et alimentaire stricte, **un patient sans risque carieux devient un patient à risque carieux élevé**.

2.3/RISQUE INFECTIEUX

Normalement, la flore buccale est régulée par des mécanismes de défense de l'hôte, une harmonie de la flore elle-même, le flux salivaire et l'hygiène rigoureuse.

En cas de xérostomie, l'équilibre de ces facteurs est compromis, amenant ainsi l'émergence d'espèces bactériennes particulières et donc l'augmentation des possibilités de développer une **maladie infectieuse**.

Un déséquilibre bactérien préexistant augmente encore le risque infectieux. Ainsi, les parodontites et la mauvaise hygiène se comportent comme un réservoir pour des espèces bactériennes spécifiques.

Les **infections fongiques** sont le plus souvent des candidoses ou des aspergilloses. Le *Candida albicans* est souvent responsable des infections buccales observées. Les sites touchés sont la langue, les muqueuses buccales, gingivales, palatines ou pharyngiennes et la commissure des lèvres.



Fig.39 : candidose commissure des lèvres (d'après www.dentacron.com)

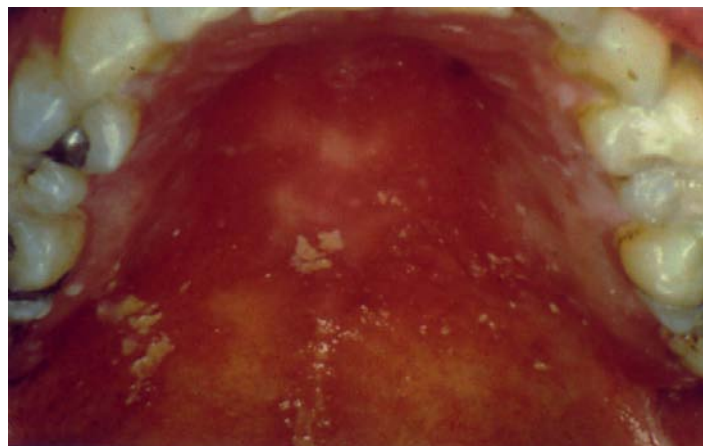


Fig. 40 : mucite avec surinfection fongique (Photo J BEMER/centre Alexis Vautrin)

L'**IgA salivaire** est un composant majeur du système de défense muqueux de cette région.

Les modifications de la microflore orale pourraient être en partie liées aux variations de concentration en IgAs.

L'irradiation des glandes salivaires a pour conséquence de détruire le système immunitaire local ainsi que la barrière muqueuse, affaiblie par la mucite.

La **mucite radio-induite**, complication aiguë de la radiothérapie, est une stomato-toxicité de la muqueuse buccale. Au cours d'une radiothérapie des VADS, on assiste à la mort des cellules épithéliales induite par les radiations ionisantes lors de la mitose, d'où l'apparition de cette

radiomucite. Celle-ci survient en général vers le quinzième jour après le début de la radiothérapie, avec apparition d'un érythème muqueux suivi de plaques présentant un exsudat fibrineux. Cette complication, aggravée par l'hyposialie, dépend de la dose et du fractionnement de la radiothérapie, de l'état bucco-dentaire initial, mais aussi de la poursuite de l'intoxication tabagique pendant le traitement, d'une sensibilité individuelle de la muqueuse du patient traité.

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**.

PREVENTION/CONDUITE A TENIR :

Avant radiothérapie :

- Remise en état bucco-dentaire
 - Avulsion
 - Soins parodontaux
 - Soins conservateurs
- Enseignement à l'hygiène bucco-dentaire

Après radiothérapie :

- Surveillance clinique et radiologique fréquente (tous les 6 mois)
- Maintenance parodontale
- Fluoroprophyllaxie

Afin de limiter les conséquences de la xérostomie sur la cavité buccale, la **remise en état bucco-dentaire est alors primordiale** avant tout traitement par radiothérapie cervico-faciale. Le **brossage bucco-dentaire** doit être systématique après chaque repas et une **prévention fluorée est impérative à vie**.

3/XEROSTOMIE ET CONSEQUENCES FONCTIONNELLES

La xérostomie entraîne diverses conséquences fonctionnelles sur :

- **la mastication**
- **la déglutition**
- **la phonation**
- **la gustation**

3.1/MASTICATION (19)

La salive sert lors du **temps buccal** à insaliver le bol alimentaire. Cette fonction permet d'**éviter aux aliments de coller** aux surfaces dures (dents, prothèses) et aux muqueuses.

En cas de xérostomie, le patient ressent donc des difficultés à mastiquer.

De plus, il est à noter que l'action des radiations ionisantes sur les fibres musculaires entraîne souvent une **sclérose des muscles masticateurs**, responsable de la survenue d'une limitation définitive d'ouverture buccale.

De là, il s'agit d'abord de l'impossibilité de s'alimenter avec des mets de consistance normale. Dans ce cas, le patient choisit l'**alimentation hyper liquide**, à la paille ou dans les cas plus sévères, la sonde nasogastrique ou encore la gastrotomie.

De ces problèmes de mastication découle une multitude de **complications et de restrictions** dans la vie quotidienne de ces patients.

3.2/DEGLUTION(42)

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. Ils sont pris en charge par la sécurité sociale pour les malades atteints de tumeurs présentant une perte de poids supérieure ou égale à 5% du poids habituel.

- Le **complément hypercalorique** (HC) est à préférer lorsque l'alimentation est globalement faible. (Exemple : CLINUTREN 1,5 Nestlé/ FORTICREME Nutricia)
- Le **complément hyperprotidique** (HP) est mieux adapté pour un apport protidique faible. (Exemple : FORTIMEL Extra nutricia/ FORTISIP Multi-fibre)

Ces troubles de la déglutition peuvent entraîner l'**amaigrissement** et à terme conduire à la **dépression**. Dans d'autres cas, c'est le **pronostic vital** qui est en jeu.

L'**évaluation et le suivi diététique** du patient est importante. Le statut nutritionnel du patient ORL est primordial en terme d'observance du traitement et ensuite de guérison.

3.3/PHONATION (19)

Des **troubles de l'élocution** dus à une **bouche pâteuse** et des **muqueuses collantes** peuvent apparaître, difficulté surtout pour les dentales.

Les patients ressentent un besoin d'humecter la muqueuse souvent.

Ces troubles entraînent une **difficulté relationnelle** par manque du moyen de communication principal, la voix. Ils sont majorés en cas de laryngectomie totale.

Les problèmes de phonation peuvent entraîner en conséquence un **isolement du patient**.

3.4/GUSTATION(34)

La **dysgueusie ou altération du goût** est commune, mais heureusement, le plus souvent **temporaire**.

Elle **débute une semaine après le début de la radiothérapie** pour des doses entre 20 et 40Gy.

Elle **disparaît généralement dans les deux mois** qui suivent le traitement.

La radiothérapie cervicofaciale est classiquement responsable **d'hypoguesie dès 20 Gy**. De tels troubles du goût, généralement majeurs et parfois définitifs au-delà de 60 Gy, sont secondaires probablement plus aux lésions radiques des récepteurs gustatifs qu'à leurs lésions xérostomiques.

La sensation gustative entre les repas est acide, amer, métallique, sensation de courant électrique (accusation de bimétallisme), salive épaisse grasse (dégoût pour sa propre salive). Le patient rapporte également une sensation d'enduit qui colle aux dents, une présence de boules entre les dents.

Pendant les repas les aliments paraissent fades, sans goût. Le patient fait preuve d'inappétence, d'intolérance aux mets salés, épicés, acide (fruit, salade), sucrés.

La dysguesie peut provoquer la perte de désir de s'alimenter.

Le praticien doit être vigilant et à l'écoute des plaintes de son patient pour le diriger vers les unités compétentes : le nutritionniste ou le psychologue.

Ces différentes **conséquences fonctionnelles** vont **perturber la qualité de vie** du patient. Elles vont amener ce dernier à consulter **diététicien et orthophoniste**.

ROLES DE L'ORTHOPHONISTE ET DU DIETETICIEN :

- Bilan complet
 - Evaluation des troubles de la déglutition et phonétiques
 - Prise en charge et suivi adapté
 - Rééducation orthophonique précoce
- = moins de séquelles / plus d'autonomie pour le patient : qualité de vie augmentée.

4/XEROSTOMIE ET REHABILITATION ORALE

Le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures entraîne des **séquelles bucco-dentaires majeures** avec bien souvent la nécessité d'édenter partiellement ou totalement le patient.

La **réhabilitation dentaire est impérative** afin de rétablir l'occlusion, la fonction masticatoire, l'élocution, et de restaurer l'esthétique en soutenant les tissus cutanés.

4.1/ODONTOLOGIE CONSERVATRICE

Le rôle du chirurgien dentiste pour les soins dentaires est **préventif** ainsi que **curatif**.

4.1.1/PREVENTIF

Le **suivi** du patient ayant subi une radiothérapie cervico-faciale est primordiale. Il doit s'effectuer **tous les trois à six mois en fonction de son hygiène bucco-dentaire**.

La **fluoroprophylaxie** est impérative. L'intérêt du fluor dans la prophylaxie de la carie dentaire est une donnée acquise et indiscutable. Il a été mis en évidence un peu par hasard aux États-Unis, en 1916, (McKay et Black) dans la région du Colorado, où les eaux étaient riches en fluor et la population à peu près indemne de carie. Dans le même ordre d'idée le traitement par fluoruration des dents, après une irradiation des maxillaires et de la sphère ORL, a démarré en 1956 aux États-Unis. Il a pour objectif principal le renforcement de l'émail grâce aux propriétés spécifiques du fluor. Pour des raisons d'efficacité, dans la plupart des cas, il est employé sous deux formes salines associées.

L'**application topique du fluor** sur une bouche irradiée se fait grâce à des gouttières souples thermo-formées, afin d'éviter au maximum les agressions muqueuses.



Fig.41 : mise en place du modèle en plâtre dans l'appareil à thermoformer. (56)

*En cas de radiothérapie pour un cancer ORL (dose supérieure à 40Gy), les faces internes sont tapissées de gel fluoré, puis elles sont appliquées sur les dents, pendant au moins **5 minutes par jour la vie durant**, au niveau des deux maxillaires. Le traitement commence dès la fin des phénomènes de radiomucite aiguë, c'est-à dire après une période pouvant aller jusqu'à 2 à 3 semaines après la radiothérapie. Un démarrage trop précoce du traitement fluoré peut induire une irritation locale importante, très invalidante pour l'alimentation et le psychisme du patient. Néanmoins, la fluoroprophylaxie est à instaurer dès le début du traitement par rayons afin d'en donner l'habitude au patient, interrompue si radiomucite intense et reprise dès que possible. Le suivi du patient est donc primordial.*

En cas de lymphome malin non hodgkinien de localisation cervicale, l'irradiation est dite « en mantelet » uniquement au niveau cervical avec une dose inférieure à 40 Gy.

Dans ce cas, l'application du gel fluoré sera hebdomadaire la vie durant.

Le référentiel ONCOLOR propose la conduite à tenir pour la prise en charge des soins dentaires chez le patient cancéreux avant radiothérapie cervico-faciale externe. Il indique qu'une fluoroprophylaxie est nécessaire avant traitement palliatif ou curatif par irradiation et qu'elle doit être poursuivie s'il existe un risque de caries postradiques ou si la dose reçue à l'os est supérieure à 40 Gy en cas de conservation des dents.

Dans son avis du 1^{er} avril 2009, l'HAS préconise l'utilisation du FLUOCARIL BI FLUORE 2000, gel dentaire, flacon de 250ML. Le taux de remboursement est de 35%, son coût est de 13,18€

Si le patient rencontre des difficultés à mettre en place les gouttières, sa fluoration peut être temporairement effectuée au moyen de dentifrice très fluoré (Fluodontyl 1350). Des

applications topiques pour des patients à hauts risques ou « réfractaires » au gel de FLUOCARIL 2000 peuvent être proposées (DURAPHAT 22000ppm)

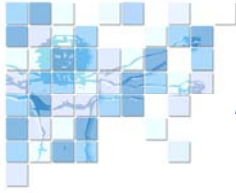
Se posent les problèmes du rythme d'application pour une bonne efficacité, de la compliance des patients aux RDV et de la rémunération de cette séance de prophylaxie.

La gouttière porte-gel fluoré est cotée D30 (acte opposable = sans dépassement autorisé), soit 57, 60 euros.

La fluoration est simple à effectuer, n'est pas douloureuse et doit s'inscrire dans un nouveau mode d'hygiène bucco-dentaire. Le patient est en général très concerné au moment de la radiothérapie et a tendance à se relâcher dès que le traitement anti-tumoral prend fin.

Les délabrements dentaires apparaissent alors. (19)

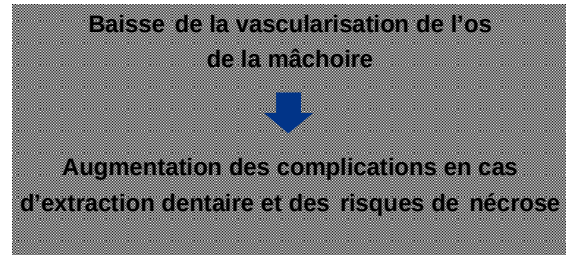
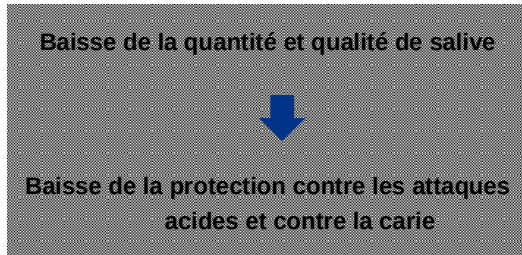
Le <i>suivi</i> et la <i>fluoroprophyllaxie</i> sont les éléments de base au maintien de l'intégrité bucco-dentaire chez un patient ayant subi de la radiothérapie cervico-faciale.
--



Les gouttières de fluoruration pendant et après la radiothérapie de la tête et du cou



Modification de la cavité buccale après la radiothérapie



Ces effets persistent dans le temps...

Pour prévenir des complications graves...

Protection par un gel fluoré + brossage 3 fois par jour

Objectifs : protéger la dent grâce au fluor

- Pas de carie
- Pas d'extraction dentaire
- Pas de nécrose osseuse



Donc, durant toute la vie et dès le début des rayons
Tous les soirs, après le brossage, appliquez le gel fluoré dans la gouttière pendant 5 minutes.



Pour un sourire qui dure !

Fig.42 : plaquette d'information sur les gouttières de fluoroprophylaxie.
(Centre Alexis Vautrin)

4.1.2/CURATIF (19)

4.1.2.1/ ANESTHESIE

L'anesthésie locale ou loco-régionale dentaire peut être réalisée à condition de respecter quelques règles. Il faut toujours garder à l'esprit que l'intervention en bouche doit être la moins traumatisante possible.

Il paraît donc évident que ***l'utilisation de vasoconstricteur en terrain irradié est à éviter***. L'anesthésie locorégionale doit être préférée à l'anesthésie para-apicale ; l'anesthésie intradesmodontale est quant à elle interdite.

4.1.2.2/ SOINS DE CARIE (53)

Les ***caries rampantes*** apparaissent rapidement en l'absence d'une hygiène rigoureuse.

Après l'éviction carieuse, le ***ciment verre ionomère***, matériau bio-actif est le mieux adapté pour répondre à un environnement cario-sensible. Le relargage de fluorures obtenu avec un tel matériau, confère un effet thérapeutique et préventif par inhibition de la déminéralisation à la surface de la racine. Il s'agit du matériau le plus souple d'utilisation au regard des conditions opératoires difficiles : accès délicat à la lésion, fatigabilité du patient...

La restauration de la cavité par un ciment verre ionomère conventionnel condensable (Fuji IX) est la solution la plus simple dans un bon nombre de situations cliniques délicates.

Le ciment verre ionomère modifié par adjonction de résine, photopolymérisable, outre le fait des propriétés physico-chimiques améliorées, offre une meilleure esthétique. En revanche, le relargage de fluorures, certes présent, n'a pas d'effet thérapeutique ou préventif à la surface radiculaire, compte tenu de la polymérisation. Une préparation des surfaces par application d'acide polyacrylique à 10% pendant 15 secondes est nécessaire, suivie d'un rinçage et d'un séchage.

Pour l'utilisation du composite fluide de basse viscosité, le principal problème des collages sur ces lésions radiculaires réside dans le substrat de collage, en l'occurrence, le plus souvent, une dentine sclérotique peu propice à l'obtention d'une couche hybride performante, plus fine, et ne présentant pas, à certains endroits, de digitation de résine dans la dentine.

Ainsi, chez les patients présentant des caries rampantes, les **ciments verre ionomères** seront utilisés à chaque fois que l'effet cariostatique est recherché ou lorsque la lésion cervicale est sous gingivale.

4.1.2.2/ L'ENDODONTIE (19)

Dans le cadre d'une cavité buccale irradiée, l'os et le support parodontal sont beaucoup plus susceptibles face à une agression bactérienne. Il faut donc prévenir les complications liées aux traitements radiculaires.

L'intervention doit être alors effectuée **sous couverture antibiotique** selon les protocoles classiques de l'endodontie moderne et de qualité (sous digue, en un nombre limité de séances). Les produits à base d'arsenic ne doivent surtout plus être utilisés.

La décision de reprise de traitement endodontique est assez délicate du fait de son taux de réussite modéré (60 %). La reprise de traitement ne doit être réalisée si et seulement si le patient est suivi facilement.

Ainsi lors d'un contrôle clinique et/ou radiologique, si une modification de la lésion apicale est observée, le praticien interviendra immédiatement sur le foyer infectieux.

4.2/CHIRURGIE (19)

Dès lors que le patient a reçu 35 grays de rayonnements X, le risque d'ostéoradionécrose ORN existe. Tout est mis en œuvre pour que ce risque disparaisse. Cette prévention passe par une extraction dentaire **sous couverture antibiotique**, par l'utilisation d'une **colle biologique** cicatrisante et par une **technique chirurgicale la moins traumatisante possible**.

L'indication d'extraction dentaire doit être bien mesurée car le risque encouru de manière plus directe est l'ORN. L'objectif à atteindre est la cicatrisation alvéolaire clinique à court terme et la cicatrisation osseuse radiologique à moyen et long terme. Les différents points de prévention seront vus un à un.

Pour commencer, la **couverture antibiotique** est débutée la veille de l'intervention chirurgicale et poursuivie pendant 10 jours. Si la cicatrisation clinique n'est pas satisfaisante dans ces délais, cette prescription doit être renouvelée pour 10 à 15 jours supplémentaires.

L'antibiothérapie doit toucher les bactéries aérobies et anaérobies gram + et gram – ; les molécules efficaces sont : amoxicilline métromidazole (FLAGYL, un cp trois fois par jour, CLAMOX 1 G, deux gélules, deux fois par jour) ou métr spiramycine (BIRODOGYL, un cp

deux fois par jour) ou encore amoxicilline acide clavulanique (AUGMENTIN un sachet, trois fois par jour).

Ensuite, une **colle biologique hémostatique et cicatrisante**, à usage exclusivement hospitalier, est impérativement déposée dans les alvéoles ou surfaces osseuses dénudées irradiées. Nous avons utilisé deux produits équivalents : le BERIPLAST et le TISSUCOL. Elles sont d'origine humaine et bovine, sont contrôlées par l'Agence du médicament. Le principe actif vise à la création immédiate d'un caillot sanguin par apport exogène de thrombine (facteur 2), de fibrinogène, d'aprotinine et de facteur 13. L'utilisation de ces produits permet la protection mécanique du site d'extraction et la formation du caillot sanguin (Mérigot 2002 ; Lefebvre et coll., 1985). Pour être maintenue dans l'alvéole malgré les mouvements physiologiques de déglutition et d'élocution, il faut suturer les berges de l'alvéole, le plus hermétiquement possible. La colle biologique se désagrège spontanément en 4-5 jours environ.

Pour finir, la **technique chirurgicale** doit éviter, dans la mesure du possible, les alvéolectomies et favoriser des sutures hermétiques. Ce protocole, basé sur l'antibioprophylaxie et l'utilisation de la colle biologique, permet d'optimiser la cicatrisation alvéolaire et, par là même, réduire considérablement le risque d'ostéoradionécrose après extraction dentaire en terrain irradié.

Ces bons résultats ne doivent pas entraîner une perte de rigueur dans la réalisation de la mise en état buccale.

En effet la prévention de l'ORN commence lors de la mise en état buccale.

En cas d'extractions dentaires en terrain irradié et particulièrement à la mandibule, un protocole strict est à appliquer (anesthésie générale souvent, sonde nasogastrique parfois, antibiotiques à large spectre le temps de la cicatrisation, sutures hermétiques, pansement intra-alvéolaire collagénique, colle biologique en couverture (TISSUCOL®). Les mesures conservatrices sont donc à privilégier afin d'éviter tout geste à risque.

4.3/PROTHESE

Cependant ***l'indication de la mise en place d'une prothèse*** doit être discutée pour chaque cas en tenant compte :

- de la régularité des crêtes gingivales,
- de l'importance de l'hyposialie,
- du type d'édentement et de la qualité de la muqueuse gingivale.

La réalisation prothétique n'est bien évidemment débutée que lorsque les phénomènes réactionnels du type radiomucite ont disparu.

La xérostomie entraîne des adaptations de réalisation au niveau de:

- ***la prothèse fixe***
- ***la prothèse amovible***
- ***des implants.***

4.1/PROTHESE FIXE (20) (46)

Les couronnes et autres bridges peuvent être réalisés ***sans restriction*** dans la mesure où ils ne sont ***pas traumatisants pour le parodonte.***

Les ***limites de préparations*** doivent être au ***maximum juxtagingivales***. Une limite sous gingivale peut sensibiliser la gencive lors de sa taille. De plus le nettoyage de la jonction prothético-dentaire est plus difficile à réaliser par le patient.

Sur le plan clinique, la situation d'une ligne de finition s'exprime par rapport à la gencive marginale.

- ***La limite supra gingivale :***

Elle ne contracte pas de rapport avec la gencive marginale. Cette situation permet de respecter le parodonte. Elle favorise, grandement, la qualité finale du joint dento-prothétique car, la préparation, l'empreinte, la lecture du modèle, les étapes de laboratoire, le contrôle des ajustages, la finition et le scellement seront autant d'actes opératoires facilités et donc mieux conduits.



Fig.43 : préparation pour facette en céramique avec une limite supra-gingivale
(d'après [www.fmdrabit.ac.ma/wjd/Vol2Num1_2006/Le%20joint%20\(%20partie%201\).htm](http://www.fmdrabit.ac.ma/wjd/Vol2Num1_2006/Le%20joint%20(%20partie%201).htm))

- ***La limite juxta-gingivale :***

Elle se situe au niveau de la papille gingivale qui est une zone fragile. Néanmoins, il est évident que la situation juxta-gingivale est le passage obligatoire d'une forme intra-sulculaire à une forme supra-gingivale, essentiellement dans les parties proximales.

Le **joint dent-prothétique** est l'espace créé entre l'intrados d'une restauration prothétique fixée et la surface de la dent préparée. La faible épaisseur de ce joint au niveau des limites périphériques de la prothèse est un gage de qualité.

Le chirurgien dentiste demandera au prothésiste de réaliser un **joint céramique-dent** du faite de l'affinité préférentielle de la gencive pour la céramique.

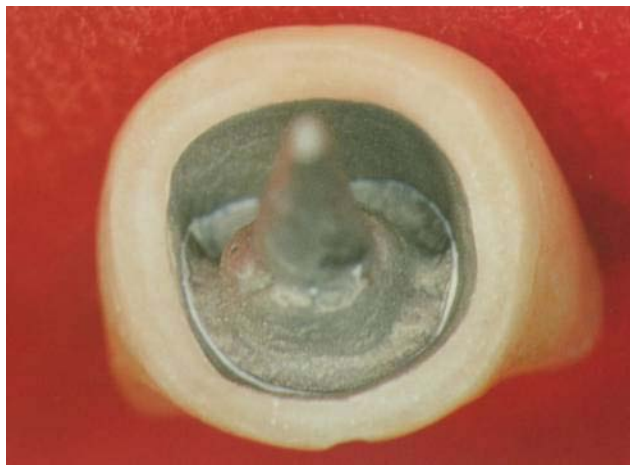


Fig.44 : joint céramique-dent

(d'après [www.fmdrabit.ac.ma/wjd/Vol2Num1_2006/Le%20joint%20\(%20partie%201\).htm](http://www.fmdrabit.ac.ma/wjd/Vol2Num1_2006/Le%20joint%20(%20partie%201).htm))

Les **techniques d'empreintes** doivent **respecter la gencive**. L'accès aux limites prothétiques doit être peut traumatisant en raison des antécédents de radiothérapie, d'où l'intérêt pour des limites juxta ou supra gingivales. L'utilisation du fil de rétraction doit se faire sans astringent.

En cas de prothèse fixée, la **réalisation de faux moignons** est souvent nécessaire du fait de l'atteinte carieuse étendue.

Lors du scellement de la prothèse fixée, l'**excès du ciment de scellement** doit soigneusement être **éliminé** afin de ne pas léser la gencive. Un ciment à base de verre ionomère semble plus recommandé en raison du relargage de fluorures.

Seules les dents parfaitement isolées de la salive par des couronnes prothétiques se trouvent donc épargnées des caries postradiques. Cependant, la réhabilitation prothétique fixe ne **dispense pas de fluoroprophyllaxie** car une récession gingivale peut mettre à nu la racine d'une dent. La jonction dent/racine/couronne reste fragile et peu facilement être le siège de caries rampantes sous prothétiques du fait de la xérostomie.

Toute modification par restauration prothétique impose de nouvelles gouttières de fluoruration une fois les éléments scellés.

Il n'existe donc pas de restriction dans la réalisation d'une **prothèse fixe**, seulement quelques **règles à respecter lors de la préparation et de la pose**. La maintenance est impérative.

4.2/PROTHESE AMOVIBLE (11) (20) (46)

Les thérapeutiques anticancéreuses (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) ont des conséquences sur la géographie buccale et l'histophysiologie osseuse et muqueuse, perturbant la stabilisation et la rétention prothétiques.

Elle doit être réalisée avec beaucoup de vigilance après une irradiation. D'abord, un temps de cicatrisation muqueuse de 3 à 6 mois post-radiothérapique doit être observé en théorie. Dans la pratique ce délai est souvent raccourci dans l'intérêt du patient. Une maintenance prothétique soigneuse devra être instaurée.

Chez les patients porteurs de prothèses complètes, la salive remplit des fonctions aussi capitales que nombreuses. Ces fonctions la préservation et le maintien de l'intégrité des tissus de la cavité buccale mais aussi des rôles biomécaniques et fonctionnels.

Il existe deux sortes de prothèses amovibles :

- **la prothèse amovible complète**
- **la prothèse amovible partielle.**

Une prothèse amovible complète remplace la totalité des dents d'une arcade ainsi que les tissus de soutien (os et gencive) qui se modifient toujours après les extractions. Elle recouvre l'entière de la crête résiduelle et en plus, au maxillaire supérieur, l'entière de la voûte palatine.



Fig.45 : prothèses amovibles complètes supérieure et inférieure sur modèles en plâtre (d'après www.saintluc.be)

Sa rétention découle du "principe de la ventouse", la muqueuse buccale jouant le rôle du joint de caoutchouc. La tenue des prothèses complètes est assurée par un phénomène de succion, telle deux plaques de verre collées par un film d'eau.

La prothèse, fabriquée sur mesure, épouse exactement la forme de la gencive et la salive joue le rôle du film d'eau.

Il en résulte que la rétention de la prothèse dépend notamment :

- de son **extension** qui doit atteindre la zone de réflexion située à la jonction de la gencive attachée à l'os et de la muqueuse libre jugale ou linguale,
- de la **qualité de son adaptation** aux tissus de soutien,
- de la **dépressibilité** de ces tissus,
- de la **viscosité de la salive** dont la présence abondante améliore le joint muqueux,
- d'une bonne occlusion qui s'opposera par ailleurs au basculement de la prothèse.

En cas de xérostomie, la tenue de la prothèse est donc en partie compromise. L'appareillage est fait de manière conventionnelle, les bases molles n'apportant ni confort ni avantage particulier. Certaines bases molles ou matériaux de rebasage souples peuvent néanmoins être utilisés pour améliorer la tolérance prothétique et un peu la rétention. Des résines à prise retard : FITT DE KERR, VISCOGEL, COE SOFT ou des matériaux à base silicone : DROP ORTHO fluide, peuvent être utilisés pour rebaser l'intrados prothétique au fauteuil. L'inconvénient de ces produits est qu'ils doivent être changés régulièrement (toutes les 1 à 2 semaines) de part leur porosité et leur durcissement en vieillissant (sauf les silicones). Un rebasage souple au laboratoire est possible avec VERTEX SOFT couplé avec son vernis LUSTROL (DETAX) assurant un état de surface plus pérenne.



Fig.46 : matériaux de rebasage souple. (Photo J. BEMER/Centre Alexis Vautrin)

Il est aussi important que les autres éléments de rétention pleinement utilisés. Les limites du joint périphérique doivent être optimales. L'enregistrement du joint conduit logiquement à rechercher des bords prothétiques les plus hauts et les plus larges possible, compatibles avec le libre jeu physiologique des organes para prothétiques.

En effet, plus la musculature para-prothétique accentue son action sur le bord de la prothèse, plus la zone du ménisque se forme loin sur l'extrados et plus l'épaisseur du film salivaire, à ce niveau, diminue, ce qui assure, ainsi, une augmentation des forces de rétention.

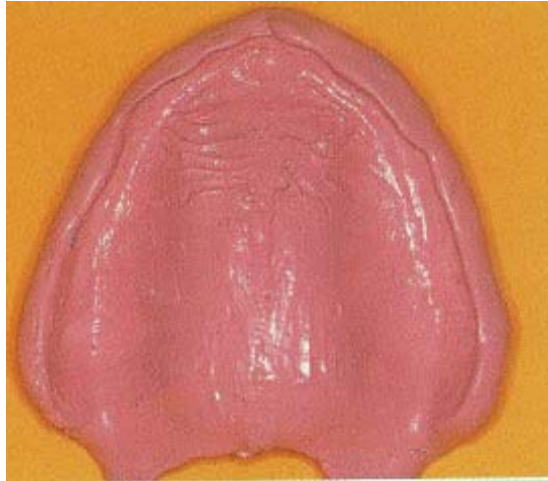


Fig.47 : empreinte secondaire en prothèse amovible complète (11)

Pour compenser le manque de salive, il est préférable de proposer au patient des ***substituts salivaires***.

Une prothèse amovible partielle est constituée soit :

- d'une base complètement en résine servant de support aux dents artificielles souvent en prothèse transitoire,
- d'une armature métallique en chrome-cobalt ou en titane (appelée châssis) garnie de selles acryliques supportant les dents de remplacement pour la prothèse d'usage.

La rétention de cette prothèse est assurée par des crochets qui s'insèrent sur des dents naturelles, éventuellement couronnées.

Une prothèse à châssis métallique est pourvue d'appuis dentaires qui s'opposent à son enfoncement progressif dans la muqueuse sous-jacente, ce qui limite considérablement les risques d'inflammation gingivale autour des dents persistantes. Plus rigide et plus résistante, elle doit être préférée dans la majorité des cas.

La conception de prothèses amovibles partielles se fait donc grâce à la multiplication de crochets de rétention et des taquets occlusaux, des volets linguaux non forcés.



Fig.48 : prothèse partielle amovible à châssis métallique destinée à être placée au maxillaire supérieur remplacement des prémolaires et molaires (d'après www.saintluc.be)

En cas de mobilité de la prothèse amovible, le praticien doit considérer les **adhésifs** comme faisant partie de son arsenal thérapeutique afin de donner au patient un outil supplémentaire pour accepter et vivre avec sa prothèse. Le gel adhésif permet au patient d'humidifier sa bouche, de maintenir sa prothèse en place, de pallier le manque de salive, il apporte donc un confort non négligeable qui complète efficacement la panoplie des produits employés dans les cas de sécheresse buccale. (COREGA, FIXODENT, POLIDENT, STERADENT...) (51)

La forme galénique « gel » est à préférer à la forme « bandelettes adhésives en cas de forte hyposialie.

La **prothèse amovible** doit être parfaitement bien tolérée par la muqueuse et la gencive, sinon peut apparaître une dénudation osseuse douloureuse, longue, voire impossible à cicatriser, aboutissant fréquemment à une **ostéoradionécrose**.

Les muqueuses buccales n'étant plus aussi bien humidifiées par la salive, elles deviennent plus fragiles, plus érythémateuses, plus sujettes à des lésions rouges traumatiques.

Le praticien doit veiller à soigner le plus rapidement possible les lésions muqueuses.

Le traitement vise toujours à éliminer d'abord les facteurs favorisant de la lésion (une prothèse dentaire mal adaptée ou la sécheresse buccale). Ensuite, il faut prendre en charge la douleur et l'inconfort par la prescription de gel cicatrisant et anesthésiant pour les ulcérations, de bains de bouche bicarbonatés.

Chez les édentés, il y a une acidose prothétique associée à une diminution du flux salivaire, surtout chez les patients qui gardent leur prothèse la nuit. Le méthacrylate de méthyle, facilement colonisable par la **plaque bactérienne** jusqu'en son sein, est le principal vecteur infectieux et traumatique.

La plaque microbienne sous-prothétique, de même nature que la plaque dentaire, est composée de cocci à Gram positif, de bâtonnets, de lactobacilles et de levures.

En terrain irradié et en présence d'une prothèse amovible, le risque de développement d'une mycose buccale est majoré. C'est pourquoi, il est préconisé au patient des bains de bouche fréquents et quotidiens au bicarbonate de sodium ainsi que le nettoyage de la langue par grattage. Le nettoyage des prothèses par le patient doit également être rigoureux : brossage à l'aide d'une petite brosse et du savon liquide, bains de chlorhexidine et séchage à l'air, ne pas stocker en milieu humide). Le praticien peut pratiquer si nécessaire un nettoyage aux ultra-sons, puis un bon polissage des prothèses lors des visites de contrôle.

La réalisation d'une prothèse amovible chez le patient ayant subi une radiothérapie cervico-faciale suit les **principes de base de toutes prothèses amovibles**.

Cependant, **la surveillance** après mise en bouche doit être régulière et pointilleuse. Les prothèses doivent être équilibrées et atraumatiques ; la moindre blessure impose rectification et surveillance.

La présence d'une reconstitution prothétique amovible **modifie l'équilibre physiologique** du milieu buccal (acidose, flux salivaire) et **aggrave la xérostomie**.

4.3/APPORT DE L'IMPLANTOLOGIE (12) (46)

Rien ne s'oppose à la mise en place d'implants, hors champs d'irradiation. Mais l'utilisation d'implants en territoire irradié est plus nuancée appelant une prise en charge particulière.

Intérêt

Leur intérêt réside dans la création d'un **ancrage pour la prothèse** s'opposant aux forces de désinsertion en luttant contre les jeux musculaires, les brides cicatricielles et l'occlusion extrême et en libérant la muqueuse, fragilisée par la radiothérapie et la xérostomie, de tout appui prothétique. Toute prothèse partielle ou complète peut trouver un complément de rétention au niveau des implants par l'intermédiaire de dispositifs appelés "attachements de précision".

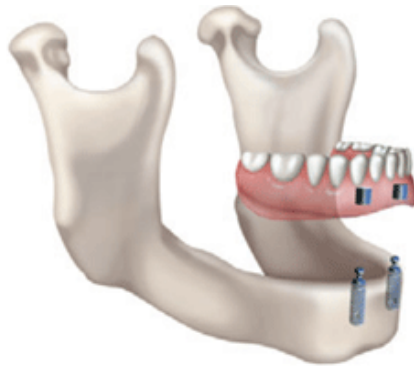


Fig.49 : illustration prothèse amovible sur implants
(d'après www.chanchu.ca/images/carre/implant-1.gif)

Implant préexistant lors de la remise en état bucco-dentaire

Les implants peuvent être situés dans une zone à irradier. En réponse à la question qui se posait du retrait ou non de ces implants avant irradiation, il convient, s'ils sont bien intégrés, de les ***laisser en place*** ; leur dépose risquant d'occasionner un important délabrement osseux et un délai de cicatrisation incompatibles avec la radiothérapie externe prévue. Il est cependant conseillé de ***supprimer la suprastructure supportée par les implants***, de recouvrir les fixatures et de ne remettre les implants en fonction, qu'après la radiothérapie.

Pose d'implants avant irradiation cervico-faciale

L'implantation avant irradiation permet une ***bonne ostéointégration***, l'irradiation n'entraînant pas de rayonnement secondaire au niveau des implants. Cependant, le pronostic vital du patient est totalement inconnu à ce stade du traitement.

Pose d'implants après irradiation cervico-faciale

Les altérations anatomiques, histologiques et physiologiques et l'état général du patient ainsi que sa psychologie imposent une ***grande prudence*** lors de leur mise en œuvre.

Les risques de perte d'implants existent, le traumatisme osseux lors de leur mise en place peut entraîner une nécrose osseuse. Les perturbations anatomiques elles-mêmes compliquent la phase chirurgicale.

La dose

La plupart des séries d'étude d'implants en territoire irradié citent des doses de **40 à 50 Gy**. Il faut néanmoins nuancer la notion de dose d'irradiation : dans la plupart des cas, l'implantation a lieu en limite ou en dehors du champ d'irradiation réel. Elle se situe néanmoins dans un tissu irradié, mais dont l'exposition est difficilement évaluable. C'est le cas notamment des localisations laryngées où seuls l'angle et la région prémolo-molaire sont réellement inclus dans les champs d'irradiation. Mais, la vascularisation allant de l'arrière vers l'avant, on peut penser qu'elle est altérée par la radiothérapie.

Il serait donc plus juste de parler d'implantation en tissu considéré comme irradié.

Cependant, **aucun consensus** n'existe à ce sujet : pour Ueda et Weischer, l'irradiation reçue par les tissus environnants équivaut à celle reçue au niveau de la tumeur ; or, on sait qu'il existe une décroissance progressive de la dose en fonction de la distance au centre de la cible. Pour Brogniez, l'irradiation des aires ganglionnaires sous mandibulaires et cervicales correspond à une irradiation mandibulaire totale. Granström considère que la zone antérieure est une zone faiblement irradiée (sauf dans les cas de tumeur antérieure de type plancher ou gencive antérieure).

Le délai

Il n'y a pas de consensus sur le délai nécessaire entre la fin de la radiothérapie et la mise en place d'implants. De nombreuses études se sont intéressées à l'ostéointégration en territoire irradié. Une étude histologique sur cadavre chez un patient décédé quelques mois après l'implantation a montré qu'il n'y avait pas de différence significative d'ostéointégration en tissu sain et en tissu irradié. Matsui a observé une ostéointégration similaire à celle en territoire non irradié, mais plus tardive.

Cependant, la vitesse de recouvrement augmente avec le délai post-radiothérapique. Une étude chez le chien a montré que l'ostéointégration était possible avec de bons résultats à 40 et 50 Gy. A 60 Gy, elle s'avère beaucoup plus difficile avec une résorption péri-implantaire majeure.

Oechslin met en place les implants seulement deux mois après la fin de la radiothérapie.

Pour certains auteurs, il est préférable d'implanter très tôt après la fin de la radiothérapie. King observe une guérison partielle de la microvascularisation dès trois à six mois. Marx et Johnson mettent en évidence une diminution de la vascularisation après six mois : plus le

délai augmente, moins la vascularisation est bonne et plus le risque d'ostéoradionécrose augmente. Pour d'autres, le délai doit être compris entre six et douze mois. Une étude animale a montré que la capacité cicatricielle à un an postopératoire est multipliée par 2,5.

Pour d'autres auteurs, un délai plus long permet de s'assurer de la rémission de la maladie cancéreuse et de réduire le nombre de secondes localisations et de récurrences. Ils préconisent un délai de 18 à 24 mois.

Actuellement, le délai entre la fin des traitements et l'implantation est **de six mois à un an**. À l'avenir il sera probablement **raccourci (de 4 à 8 mois)** afin de réhabiliter au plus vite les patients et d'améliorer leur qualité de vie.

L'étude du cas

En premier lieu, il est impératif de **vérifier** l'absence ostéoradionécrose, la motivation du patient, son pronostic vital et l'arrêt du tabac et de l'alcool.

Le **scanner (DENTASCANNER ou ACUITOMO)** est réalisé de manière systématique, afin d'évaluer avec précision la quantité d'os disponible, parfois mal estimable par l'examen clinique seul chez des patients ayant bénéficié de chirurgies mutilantes. Le scanner permet avant tout d'analyser la quantité osseuse et d'éliminer un foyer d'ostéoradionécrose.

La **longueur et le diamètre** implantaire sont dictés par l'examen clinique et le bilan radiographique. La plus grande longueur et le plus gros diamètre sont choisis en fonction des impératifs anatomiques locaux. Un projet prothétique (montage prospectif des dents) doit également conduire le choix des implants.

Par ailleurs, le **choix du type de prothèse** dépend de l'édentation, de la hauteur intermaxillaire disponible, de la nécessité du contrôle tumoral et des possibilités de nettoyage de la prothèse, elle-même fonction de la dextérité du patient.

Les implants prennent tout leur intérêt pour répondre aux limites de la prothèse traditionnelle chez un patient traité pour cancer ORL (chirurgie et/ou radiothérapie)

Le bridge sur pilotis appelé également bridge suédois ou bridge de Bränemark, ce type de prothèse vissée sur implant est préconisé en cas de manque d'hauteur d'os. Il est une très bonne alternative en cas de problème de tenue et de douleur des prothèses amovibles dues à la xérostomie.

On fabrique donc une infrastructure en métal surélevée, intégrant des piliers en prolongement de l'émergence des têtes d'implant. La partie cosmétique de la prothèse ne sera donc pas au contact direct de la muqueuse, ce qui nécessitera la réalisation d'une fausse gencive pour masquer les piliers (ou pilotis) mais aussi pour bloquer au mieux le bol alimentaire. La fausse

gencive sera légèrement au-dessus de la muqueuse pour faciliter le nettoyage par brossettes interdentaires et jet dentaire.

La mise en place

Le choix de la mise en place des implants sous **anesthésie générale** se justifie sur des arguments vasculaires : l'anesthésie générale dispense de l'utilisation d'un vasoconstricteur et évite la compression liée à l'œdème provoqué par l'injection.

Le protocole implantaire en **deux temps chirurgicaux** a été le plus décrit dans la littérature. Il permet une meilleure étanchéité postopératoire immédiate du site opératoire et une meilleure qualité des tissus mous. La radiothérapie ayant une action défavorable sur le potentiel réparateur tissulaire, un traumatisme moindre semble préférable. L'ostéointégration des implants en terrain irradié est possible mais plus lent c'est pourquoi par précaution, le protocole en deux temps est préconisé.

La plupart des implants sont placés dans la région symphysaire mandibulaire. Ce site est le plus fréquemment exploité de par sa vascularisation, l'absence d'obstacle anatomique et la plus faible exposition au rayonnement.



Fig.50 : implant pour rétention de prothèse mandibulaire amovible (Photo J BEMER/ Centre Alexis Vautrin)

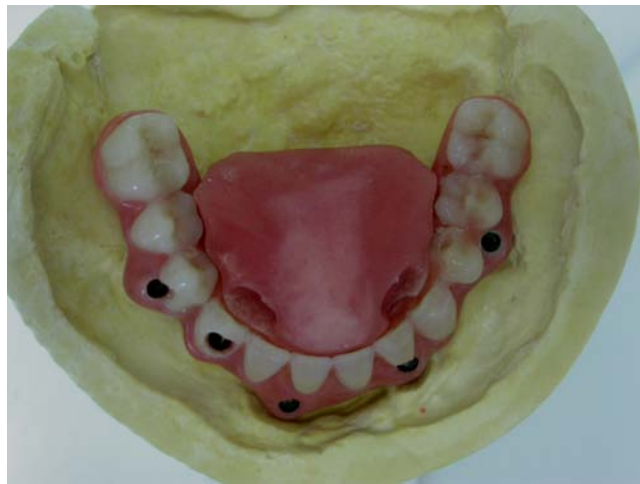


Fig.51 : implant pour rétention de prothèse mandibulaire transvisée (Photo J BEMER/ Centre Alexis Vautrin)

L'oxygénothérapie hyperbare

L'intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare a été discuté par de nombreux auteurs. Pour certains, elle **accélère la cicatrisation osseuse** et améliore la cicatrisation des tissus mous. Taylor la recommande, de manière préventive, dès que l'irradiation dépasse 50 Gy. Le protocole utilisé est le même pour tous les auteurs, c'est-à-dire 20 séances de 90 minutes à 2,4atm avant l'implantation, puis 10 séances après l'implantation. Weischer estime que les données cliniques sont insuffisantes pour établir l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare sur l'ostéointégration. Il réserve son usage au traitement des ostéoradionécroses. Franzen considère que les nombreuses contre-indications, la **contrainte occasionnée et le coût du traitement, constituent un frein à son utilisation**. De plus, les résultats obtenus sous oxygénothérapie ne justifient pas sa recommandation. Il n'existe pas d'efficacité prouvée en termes d'ostéointégration pour implants en terrain irradiée mais l'oxygénothérapie peut rester utile dans la prise en charge non chirurgicale des ostéoradionécroses.

L'étude de Bodard (12) montre que l'ensemble des patients ayant subi une pose d'implants en territoire irradié, a noté une **amélioration fonctionnelle** après la mise en place de leur **prothèse implantoportée**. Une meilleure mastication et une atténuation de la dysphagie (limitée du fait de l'hyposialie qui gêne la progression du bol alimentaire) sont les principaux bénéfices suivis par l'amélioration du confort en raison du moindre encombrement et de la meilleure stabilité.

L'abstention prothétique n'est plus admissible. La réhabilitation prothétique fait partie intégrante du traitement et assure un soutien fonctionnel, esthétique et psychologique, mais concourt également de manière active à la reprise de l'alimentation et à la bonne prise en charge diététique des patients.

5/XEROSTOMIE ET QUALITE DE VIE : CONSEQUENCES PSYCHOLOGIQUES (17) (28) (49)

Dès 1947 la définition de la santé s'écartait d'un objectif restrictif « absence de maladie ou de handicap », pour s'élargir à un « état de complet bien-être physique, mental et social » (Organisation Mondiale de la Santé). Le mot « bien-être » était mentionné, mais il fallut encore d'autres modifications conceptuelles de la santé pour voir apparaître celui de qualité de vie.

Le concept de **qualité de vie** est apparu aux États-Unis dans les années **1970**.

Les tumeurs des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont une spécificité propre : les traitements sont mutilants et associés à des résultats médiocres en termes de survie. Les progrès en chirurgie permettent d'envisager aujourd'hui des résections tumorales élargies, suivies de reconstructions immédiates.

En complément, la radiothérapie postopératoire améliore considérablement le contrôle locorégional. Mais en regard de ces avancées indéniables, les conséquences fonctionnelles et psychologiques induites par ces traitements combinés peuvent rendre les conditions de «sur»-vie parfois difficiles.

Ce cancer des VADS a la particularité de s'attaquer d'emblée à la **vie de relation et au vital** : l'esthétique, le parler, le respirer, le manger et le boire.

Toutes ces raisons font que cette pathologie constitue un excellent modèle d'étude de qualité de vie (QDV).

Concept nébuleux et subjectif, la QDV devient une préoccupation croissante des cliniciens au début des années 1990. Force est de constater que cet engouement est plus récent dans le domaine de l'oncologie cervicofaciale pour aboutir à la période actuelle très prolifique.

La **définition** et l'**évaluation technique** de la qualité de vie vont être définies.

5.1/DEFINITION

Le concept de qualité de vie peut paraître simple, tant il est intuitif et banalisé. Cependant, une définition explicite et consensuelle est indispensable.

Selon les auteurs, la qualité de vie apparaît comme : « ***ce qui permet de quantifier les répercussions de la maladie sur la vie*** » ; « ***l'ensemble des satisfactions et des insatisfactions éprouvées par un sujet à propos de sa vie*** » ou bien encore « ***ce qui reflète l'impact des maladies, des traitements et des décisions de santé sur la vie quotidienne, en essayant d'approcher le point de vue du patient*** ».

L'Organisation Mondiale de la Santé a proposé, en 1997, comme définition : « ***la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et de système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes*** ». La diversité des définitions proposées rend compte de la complexité du concept.

5.2/EVALUATION TECHNIQUE

Les mesures de qualité de vie, aussi appelées ***échelles***, analysent les réponses à un ***questionnaire standardisé*** et validé, pour aboutir à des ***données cliniques***.

5.2.1/ECHELLE

L'ancêtre des mesures actuelles semble être ***l'échelle de Karnofski***, établie en 1948. Destinée à évaluer la dépendance physique et le besoin de soins, elle s'adressait aux patients cancéreux sous chimiothérapie :

- 0 : asymptomatique, activité normale ;
- 1 : symptomatique, mais ambulatoire ;
- 2 : symptomatique, alité moins de 50 % de la journée ;
- 3 : symptomatique, alité plus de 50 % de la journée ;
- 4 : grabataire, sévèrement impotent.

Bien sûr il s'agissait plus d'un index fonctionnel, que d'une véritable évaluation de la qualité de vie, mais l'accent était mis sur l'importance d'apprécier le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne du patient.

Divers questionnaires de qualité de vie prennent en compte la xérostomie et ses conséquences, sans qu'aucun ne soit largement accepté. Dernièrement, The Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE v3.0) a été mis au point. Il présente l'avantage de prendre en

compte des paramètres subjectifs et objectifs. La validité de cette échelle n'a néanmoins pas encore été démontrée.

Tableau de classification de la xérostomie (30)

Degré de sévérité	critères
0	Aucun symptôme
1	Symptomatique (salive épaisse ou sécheresse) sans altération significative de la nutrition ; flux salivaire non stimulé de >0,2ml/min
2	Symptomatique et diminution significative de la nutrition per os (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	Symptôme empêchant une alimentation orale suffisante ; hydratation intra-veineuse, sonde nasogastrique, indication à la gastrostomie ; flux salivaire non stimulé de <0,1 ml/min

Les échelles sont le fruit d'une collaboration entre cliniciens, linguistes, statisticiens et psychométriciens. Les questions doivent être pertinentes et simples à comprendre. La syntaxe grammaticale utilisée doit être accessible à un enfant de 10 à 12 ans ; comme il s'agit le plus souvent d'un autoquestionnaire, sa concision est gage d'un remplissage exhaustif.

Les questions sont regroupées par thème pour explorer différentes dimensions. Classiquement on admet ***quatre dimensions pour couvrir le vaste champ des valeurs de la qualité de vie*** :

- la *dimension physique* : capacité physique, autonomie, gestes de la vie quotidienne...
- la *dimension psychologique* : émotivité, anxiété, dépression...
- la *dimension somatique* : douleur, asthénie, sommeil...

- la *dimension sociale* : environnement familial, professionnel et amical, participation à des activités de loisirs, vie sexuelle...

Plusieurs modalités de réponses sont envisageables :

- dichotomiques telles que oui-non ou vrai-faux ;
- ordinales, de type échelle de Likert telles que très souvent-souvent-parfois-rarement-jamais, ou excellent-très bon-bon-moyen-mauvais ;
- continues, par échelle visuelle analogique.

Les échelles dichotomiques sont les plus simples, mais risquent de négliger des situations intermédiaires. Les niveaux des échelles de Likert doivent être déterminés avec soin pour écarter les nuances trop subtiles et proposer un nombre de réponses pair pour éviter que le sujet choisisse la réponse médiane.

On distingue deux types de questionnaires.

- ***Les questionnaires génériques***

Ils sont construits pour évaluer une population générale sans particularité. Ils permettent de comparer des groupes de sujets aux pathologies différentes. C'est le cas du classique MOS-SF36 (Medical Outcome Study Short Form 36 items) issu d'une étude d'observation menée aux Etats-Unis sur 20 000 sujets suivis pendant quatre ans.

- ***Les questionnaires spécifiques***

Ils sont orientés sur une pathologie : xérostomie, polyarthrite rhumatoïde ou insuffisance cardiaque par exemple. Ils sont plus sensibles que les premiers à détecter une modification de l'état de santé.

Après avoir construit le questionnaire, il faut analyser ses propriétés métrologiques qui sont gages de sa qualité. Quatre sont fondamentales :

- La ***validité interne*** est la capacité de l'échelle à bien mesurer ce pour quoi elle a été construite. Il faudrait pouvoir comparer cette échelle à une mesure de référence, « gold standard », mais qui n'existe pas en matière de qualité de vie.

- La **validité externe** s'établit grâce à l'étude des corrélations existantes avec des instruments ou variables mesurant des concepts proches (par exemple examen clinique ou biologique).
- La **reproductibilité** est la propriété grâce à laquelle les résultats restent identiques tant que les conditions de mesure n'ont pas varié.
- La **sensibilité** au changement permet d'obtenir des variations de résultats dès lors qu'une modification de l'état de santé est survenue.

L'élaboration d'une échelle de qualité de vie est un travail d'experts, long et difficile. La transcription d'une échelle déjà développée et validée dans un autre pays doit veiller cependant à une véritable adaptation culturelle. Le travail d'adaptation culturelle est fondamental, tant il est évident que le contexte socioculturel conditionne en partie les valeurs accordées aux différentes dimensions explorées dans la qualité de vie.

5.2.2/QUESTIONNAIRE EORTC ET FACT

Il existe deux échelles de QDV validées, très largement utilisées en recherche

- l'une américaine : Functional Assessment Cancer Treatment **FACT**
- l'autre européenne conçue par l'Organisation européenne de recherche sur les traitements du cancer : QLQ-H&N 35 de l'**EORTC**.

Recouvrant à la fois une dimension objective et subjective de l'individu, le concept de QDV s'appuie sur quatre caractéristiques fondamentales :

- somatique,
- fonctionnel,
- émotionnel
- relationnel.

Ces différents champs sont difficilement dissociables pour les praticiens. **L'état somatique**, le maintien des **fonctions physiologiques** altérées en cancérologie cervicofaciale (mastication, déglutition, phonation) et **l'état psychologique** du sujet sont intimement liés. Les **relations sociales** et les rapports du patient avec l'environnement familial, amical ou professionnel

apparaissent fondamentaux dans ce cancer de la vie de relation, grand pourvoyeur d'exclusion sociale pour les praticiens.

Dénomination de l'échelle	Signification des sigles	Nombre d'items	Dimensions explorées
EORTC QLQ-C 30 (Aaronson, 1983) + Module VADS (H& N 35) Conception Européenne	European Organization Research Treatment Of Cancer	Module général: 30 questions Module spécifique VADS : 35 questions	Physique Social Cognitif Fonctionnement personnel et psychologique État de santé général Fatigue Nausées Vomissements Douleurs Dyspnée Insomnie Appétit Constipation Diarrhée Problèmes financiers
FACT G3 (Cella, 1993) Module VADS (H&N) Conception Américaine	Functionnal Assessment Cancer Treatment	Module général: 34 questions Module spécifique VADS : 39 questions	Physique Familial et social Rapport avec les médecins Bien être psychologique Bien être émotionnel

Il n'existe pas de questionnaire de qualité de vie spécifique aux patients après cancer des VADS. Certaines équipes y travaillent. (Lyon, Clermont-Ferrand)

5.2.3/DONNEES CLINIQUES : SERIE D'ETUDEs

L'étude de la qualité de vie des patients enrichit l'évaluation de la prise en charge médicale. Les **outils disponibles actuellement** pour mesurer la qualité de vie sont **performants mais complexes** ; ils nécessitent un usage réfléchi, rigoureux et pertinent.

La perception de la QDV est **différente du côté patient et praticien**.

Il a été montré que l'évaluation de QDV des patients cancéreux en stade terminal par leur entourage conduit toujours à une **perception erronée** caractérisée par une mauvaise corrélation entre état physique et cognitif du sujet et plus d'agrément sur l'absence que la présence d'un symptôme

Dans une étude (46) incluant 65 patients irradiés au niveau de la région cervico-faciale six mois au préalable, il est prouvé que **91% d'entre eux souffraient de xérostomie**, 75% de dysgueusie, 63% de dysphagie, 60% de douleurs ou sensations 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 directement à l'origine de ces troubles, il potentialise les lésions tissulaires engendrées par la radiothérapie.

Dans une autre étude, il est démontré que l'irradiation de la région cervico-faciale est une cause majeure de xérostomie, qui peut apparaître aussi bien dans la phase aiguë, à savoir pendant et dans les trois mois suivant la fin de la radiothérapie, que dans la phase tardive. **Trois ans après une radiothérapie, 64% des survivants présentent une xérostomie modérée à sévère.** (50)

En Belgique, Dirix et Nuyts ont évalué l'influence de la xérostomie sur la qualité de vie. Ils sont parvenus au résultat suivant :

- 64% des patients se font du souci par rapport à la xérostomie ;
- 61% sont énervés à cause de la xérostomie ;
- 44% souffrent de dépression.

5.3/ CONSEQUENCES PSYCHOLOGIQUES (33)

Les conséquences neurologiques et psychiatriques de certaines maladies causes de bouche sèche ne seront pas abordées.

Par contre la bouche sèche et ses conséquences, pour des raisons tant physiologiques qu'esthétiques, retentissent profondément sur l'*humeur*, le **comportement social** et la **recherche du plaisir de l'oralité**. En cas de pathologie psychiatrique, l'on conçoit aisément la sévérité et le caractère aggravant de toute thérapeutique inductrice de xérostomie. 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 (QV), même si pour l'instant aucune échelle standardisée de QV n'intègre cette notion. A cet égard, en pharmacologie clinique l'absence d'induction d'hyposalorrhée par un nouveau médicament appartenant à une même classe doit être considérée comme un progrès et donc un argument de choix thérapeutique.

Bien que les symptômes physiques doivent être considérés dans les soins des patients ayant des cancers de la tête et du cou, il est également important d'envisager la constellation de ces symptômes et leur impact sur l'image corporelle des patients et leur qualité de vie globale.

Bien que le traitement soit possible pour beaucoup, les patients rencontrent de nombreuses difficultés lors des procédures et de la guérison nécessaires qui les conduisent vers un rétablissement. Les changements de l'apparence corporelle et de l'image corporelle sont presque universels. Depuis les années 80, quand les chirurgiens ont commencé à considérer l'esthétique et la fonction aussi bien que le traitement, les procédures de reconstruction se sont améliorées spectaculairement, en partie en raison de la collaboration entre les oto-rhino-laryngologistes et les chirurgiens plasticiens. Les patients qui sont opérés par une équipe chirurgicale expérimentée peuvent ne subir que peu ou pas de modification physique externe. L'introduction des techniques de transfert de tissus libres sans microvascularisation, une technique qui transfère la peau, muscle, ou chacun des trois d'une partie du corps vers le cou pour reconstruire la langue, la mâchoire, et le visage, a donné aux chirurgiens les moyens d'améliorer la qualité de vie du patient ainsi que les résultats fonctionnels et cosmétiques.

Puisque les patients se voient tous les jours dans un miroir et puisque le visage est un élément clé de la manière de s'exprimer vis-à-vis du monde extérieur, même de faibles changements du visage peuvent avoir un impact défavorable important sur l'image corporelle des patients et l'estime de soi-même. De même, en raison des difficultés pour avaler et se nourrir ainsi que la cachexie associée au cancer, ces patients peuvent perdre beaucoup de poids. A cause de ces changements de l'apparence et de l'impact que le cancer et ses traitements ont sur le

fonctionnement physique et l'image individuelle, les patients ayant un cancer de la tête et du cou peuvent éprouver une dégradation sensible de la qualité de vie. Les études à long terme chez ces patients, prouvent cependant qu'après une période de 12 à 36 mois, la qualité de vie auto-évaluée peut retourner à la ligne de base chez plus de 50 % des patients. La meilleure qualité de vie que peut atteindre un patient dépend de facteurs tels que la pathologie en cours, le stade au moment du diagnostic, et les interventions chirurgicales ou médicales utilisées. 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. ***Les études ont montré que 20 % à 50 % des patients ayant des cancers de la tête et du cou peuvent entraîner 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.

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 eux et pour leurs familles. Si cette inquiétude altère la fonction ou la qualité de vie, un traitement de l'anxiété avec des benzodiazépines ou des SSRI 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 <i>xérostomie</i> altère donc l'état physique et psychique des patients, avec un <i>impact significatif sur leur qualité de vie.</i>

Ce deuxième chapitre a démontré que les **conséquences de la xérostomie** sur la cavité buccale et sur la qualité de vie sont multiples du fait de l'importance du rôle physiologique de la salive. Ces perturbations entraînent inévitablement un changement d'attitude de soins de la part du chirurgien dentiste face à un patient ayant subi une radiothérapie cervico-faciale.

Le dernier chapitre va proposer et étudier différentes **thérapeutiques** en vue de soulager les effets de la xérostomie.

Chapitre III

TRAITEMENT DE LA XEROSTOMIE : TRAITEMENT ETIOLOGIQUE DIFFICILE

1 / TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES : MESURES PREVENTIVES INDISPENSABLES (46)

Les principales *recommandations émises par la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer* sont multiples.

Premièrement, avant prise en charge thérapeutique, les patients porteurs d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures doivent pouvoir bénéficier d'une **approche pluridisciplinaire** incluant une **évaluation de l'état bucco-dentaire**.

Deuxièmement, les patients doivent être **informés des règles à observer** (arrêt des toxiques, type tabac et alcool) et bénéficier d'une **éducation à une bonne hygiène bucco-dentaire**.

Troisièmement, après radiothérapie, et dans le but d'éviter une complication redoutable qui est l'ostéoradionécrose, l'odontologiste propose en fonction de l'état bucco-dentaire une **conservation ou des avulsions dentaires**, une **fluoroprophylaxie** et une **surveillance** régulière.

Quatrièmement, pendant la chimiothérapie, les principales complications sont la mucite et les risques hémorragiques et infectieux et, dans ce cas, **l'odontologiste est essentiellement préventif**.

Cinquièmement, après chirurgie, l'odontologiste propose des **prothèses adaptées** dans un but fonctionnel, esthétique et psychologique.

Sixièmement, pour le cas particulier de l'enfant, pour lequel les organes sont en formation ou en croissance, les attitudes thérapeutique et prophylactique sont similaires à celles recommandées chez l'adulte mais la **surveillance est spécifique**.

Le **rôle de l'odonto-stomatologiste** est important dès la prise de décision thérapeutique et tout au long du traitement.

Une **consultation dentaire**, ainsi que la mise en route d'un **traitement bucco-dentaire** approprié avant l'induction du traitement radiothérapique permettent une diminution des

complications, un meilleur confort des malades et participent ainsi à l'amélioration des résultats thérapeutiques.

La prise en charge bucco-dentaire des malades doit allier qualité des soins, compétence des praticiens et rapidité d'exécution en raison du caractère évolutif de la maladie.

Si la structure hospitalière ou l'unité de concertation de cancérologie possède une unité dentaire dans ses locaux, cela permet : une **simultanéité des consultations ORL et dentaire**, évitant les pertes de temps ; une **communication précise**, concise et efficace des données médicales à l'odonto-stomatologiste ; la **réunion d'une équipe compétente**, consciente des problèmes spécifiques des pathologies cancéreuses, de leurs traitements, des effets secondaires attendus et des moyens à mettre en œuvre pour y remédier.

Il faut **prévenir les complications** chaque fois que cela est possible :

- l'hygiène bucco dentaire rigoureuse avec utilisation de pâtes dentifrice fluorées diminuant la fréquence des caries,
- nettoyage soigneux des prothèses mobiles ;
- régime alimentaire équilibré et non cariogène ;
- bains de bouche bicarbonatés pour prévenir les mycoses récidivantes, à préférer aux solutions antiseptiques du commerce, le plus souvent à base d'alcool, accentuant la sécheresse.



Fig.52 : gouttières de fluoroprophyllaxie (20)

Le ***maintien d'une hygiène buccale*** irréprochable joue un rôle prépondérant dans la ***prévention*** d'infections buccales et la préservation de l'état dentaire. Le brossage régulier des dents, l'utilisation du fil dentaire, la minéralisation de l'émail par application de fluorures concentrés, les rinçages buccaux avec un antimicrobien comme la chlorhexidine, la providone-iodine, H₂O₂, Bicarbonate 14/°°° ou la tétracycline sont autant de mesures qui devraient être effectuées régulièrement.

Ces ***traitements prophylactiques sont indispensables*** car ***aucun traitement curatif*** n'existe en cas d'absence de potentiel sécréteur.

2/ TRAITEMENTS ACTUELS

Le traitement est différent selon que le parenchyme fonctionnel est présent ou absent. L'appréciation de la persistance d'un parenchyme fonctionnel est donnée par l'examen clinique, les tests salivaires, la sialographie, la scintigraphie, l'examen cytologique de la salive, voire les biopsies.

Il n'existe aucun traitement curatif en l'absence de potentiel sécréteur.

Les thérapeutiques actuelles en place porte sur:

- ***des principes pharmacologiques***
- ***des conseils alimentaires et d'hygiène de vie.***

2.1/PHARMACOLOGIQUES (10) (48) (50) (51)

La pharmacologie apporte trois traitements à la xérostomie :

- ***substituts salivaires***
- ***stimulateurs de salive***
- ***fluidifiants et associations diverses à visée anti-inflammatoire.***

Les traitements dépendent principalement du pouvoir sécréteur des glandes salivaires irradiées.

2.1.1/SUBSTITUTS SALIVAIRES

Les substituts salivaires peuvent être utilisés lorsqu'il n'est ***pas possible de stimuler la sécrétion salivaire***, ce qui est le cas lorsque le parenchyme glandulaire n'est plus totalement ou partiellement fonctionnel.

La plupart des produits commercialisés sont ***plus visqueux que la salive***, ne reproduisent pas les variations de viscosité de la sécrétion salivaire et ne ***contiennent ni enzymes salivaires, ni anticorps.***

Les salives artificielles seraient la solution idéale si leur adhésivité aux muqueuses buccales pouvait être maintenue plusieurs heures. En outre, comme les substituts salivaires ont une

durée d'action limitée, ils doivent être administrés de façon répétée, créant des problèmes d'observance et de coût. Enfin, ils ***manquent aussi de mouillabilité***, leur *goût est médiocre* et ils ne ***peuvent être ciblés sur les différents sites intraoraux*** (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*** (ARTISIAL, SYALINE) avec parfois incorporation de certaines ***mucines d'origine animale*** (extraits de glandes sous-maxillaires 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.

Une alternative à ces salives artificielles est représentée par le spray buccal aux ***triesters de glycérols oxydés (TGO)*** (AEQUASYAL® ESAI), traitement d'action locale visant à diminuer la sensation de sécheresse buccale. La haute autorité de santé délivre un avis de commission au sujet d'études rapportant le bénéfice lié à l'utilisation du spray T.G.O 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.

Sur les 91 patients traités par T.G.O dans les études présentées, aucun événement indésirable en rapport avec l'administration du produit n'a été rapporté.

Le spray buccal T.G.O est un traitement symptomatique d'action locale qui vise à diminuer la sensation de sécheresse buccale. T.G.O constitue une alternative à l'utilisation d'un substitut salivaire.

La Commission d'évaluation des produits et prestations s'est prononcée pour une amélioration du Service Attendu mineure (niveau IV) de T.G.O par rapport aux substituts salivaires.

Dans une étude prospective en double aveugle, Momm et coll. ont évalué l'efficacité de quatre substituts de salive chez des patients irradiés présentant une xérostomie à l'aide d'un questionnaire. Il s'agissait de l'Aldiamed gel (Biomedica, Rodgau, Germany), le carmellose

(Glandosane spray ; cell pharm, Hannover, Germany), l'huile de colza (Brändle, Germany) et un spray contenant de la mucine (Medac, Wedel, Germany). Chaque produit diminue de façon significative la xérostomie, sans différence significative entre les quatre produits.

Des *traitements homéopathiques* ou *oligothérapeutiques* sont parfois utilisés en solution alternative mais n'ont pas encore apporté la preuve scientifique de leur efficacité. Ils auraient une action sur la trophicité des muqueuses plutôt que sur la sécrétion salivaire, améliorant ainsi le confort buccal.

2.1.1.1/LISTE ALPHABETIQUE DES SPECIALITES

A/ARTISIAL

Composition du médicament ARTISIAL

	p 100 ml
Chlorure de potassium	62,450 mg
Chlorure de sodium	86,550 mg
Chlorure de magnésium	5,875 mg
Chlorure de calcium	16,625 mg
Phosphate dipotassique	80,325 mg
Phosphate monopotassique	32,600 mg

Cette solution d'usage local a une composition proche de celle de la salive. Elle est utilisée en cas de diminution ou d'absence de sécrétions salivaires à raison de six à huit pulvérisations endobuccales par jour en tenant le flacon verticalement. (R 35 %).

Le flacon est pressurisé : il ne doit pas être exposé à des températures supérieures à 50 °C, ni percé.

ARTISIAL a des effets indésirables possibles : picotements, nausées.

B/GLANDOSANE

N'est plus commercialisé en France, mais le demeure dans d'autres pays européens (Autriche, Grande-Bretagne, Allemagne...).

C/ORALBALANCE

Trois applications par jour entre les repas, avec un doigt propre, sur la gencive et le palais (NR). Produit souvent bien apprécié par les patients.

Le gel hydratant Oral Balance est extrêmement utile pour soulager les symptômes graves de bouche sèche; les sensations de brûlure, les tissus douloureux, la sensation du palais en coton et les difficultés de déglutition. Dure jusqu'à 8 heures. Tous les produits Bouche sèche de Biotène contiennent des enzymes salivaires et des substrats qui aident les défenses naturelles de l'organisme à réduire les bactéries dommageables et contribuent à soulager la bouche sèche (insuffisance de salive).

Une étude prospective de Regelink et collaborateurs(1998) montre que le gel BIOTENE ORAL BALANCE permet une amélioration significative des symptômes de la xérostomie.

(13)



Fig.53 : gel ORALBALANCE (d'après www.newpharma.be)

D/ EVODRY Spray

Evodry est un spray conçu pour lutter contre la sécheresse buccale en ***stabilisant l'activité salivaire.***

Evodry spray doit être vaporisé 30 minutes avant et après chaque repas.

Les oligo-éléments Lithium et Fluor, naturellement présents dans l'eau thermale d'Evau-les-Bains, stabilisent l'activité de la glande salivaire et aident à prévenir l'apparition des caries.

La formulation d'Evodry lui confère également des propriétés spécifiques pour rendre la bouche plus saine pendant les traitements anti-cancéreux.

Premier spray conçu pour la sécheresse buccale à base de Lithium Fluor Manganèse®.

Pour réguler la sécrétion salivaire, EVODRY® répond par une formulation spécifique, associant Lithium, Fluor et Manganèse:

- ***lithium*** : grâce à son action sur la substance P, il normalise l'activité de la glande salivaire altérée par la chimiothérapie et la radiothérapie.
- ***fluor*** : l'apport fluoré permet de limiter les conséquences négatives au niveau de la dentition (caries...).
- ***manganèse*** : limite les altérations buccales induites par le dérèglement salivaire. De plus, la formulation d'EVODRY® lui confère des propriétés fongicides et bactéricides.

L'arôme chlorophylle procure une sensation de fraîcheur tout de suite agréable.

La forme galénique sous forme de spray avec embout buccal facilite l'utilisation pour l'adulte et l'enfant.

Il est présenté sous forme de flacons de 50 ml / 622 pulvérisations. Pas de remboursement de la sécurité sociale.



Fig. 54: EVODRY spray buccal (d'après www.evolife.fr)

E/ BIOXTRA

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, lysozyme 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. (13)

Par ailleurs, l'étude démontre la **supériorité de BIOXTRA** par rapport à BIOTENE ORALBALANCE sur six points :

- **la sensation de bouche sèche**
- **la mastication**
- **l'élocution**
- **le goût**
- **la sensation de brûlure**
- **la qualité de vie.**

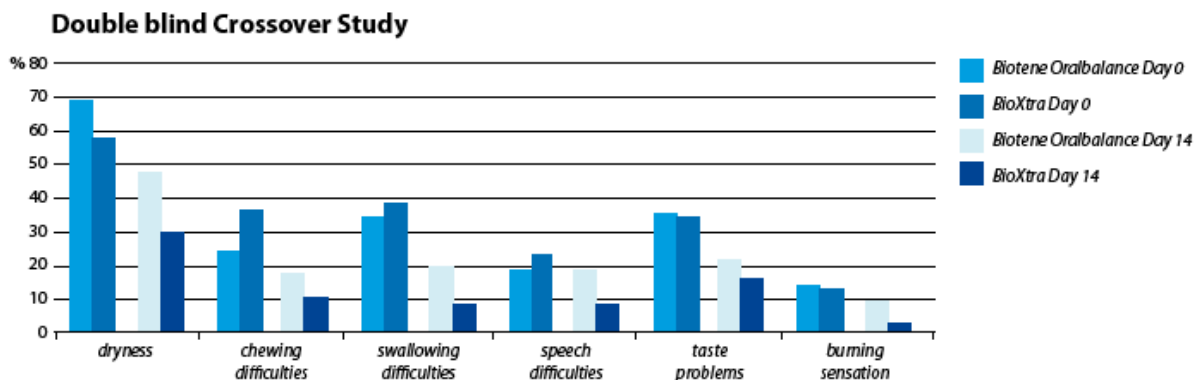


Fig.55 : étude en double aveugle entre BIOTENE et BIOXTRA sur des patients souffrant de xérostomie après radiothérapie (d'après Shahdad et al. Eur J Cancer Care 14, 319-326.2005)

La gamme de produit BIOXTRA n'a pas de remboursement par la sécurité sociale.

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 et les lèvres aussi souvent que nécessaire.

Spray de 50 ml
ACL : 434885 2

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.

la langue et le palais aussi souvent que nécessaire, en particulier le soir au coucher.

Tube de 40ml
ACL : 757391 1

Agents actifs : Lactoferrine, Lactoperoxydase, Lysozyme, Xylitol, Extrait de colostrum, Aloe vera

Fig.56 : gamme BIOXTRA (d'après www.sunstar.fr)

F/AEQUASYAL

AEQUASYAL est composé de triesters de glycérol oxydés(TGO) à 94,4%. Des essais cliniques démontrent qu'il améliore rapidement et de façon significative la symptomatologie accompagnant la sécheresse buccale.

Les effets sont triples :

- **Lubrifiant** et **adhésif** avec constitution d'un film lipidique dont le rôle est de limiter la perte en eau et de restaurer la viscoélasticité de la muqueuse buccale.
- **Protecteur** contre les agressions locales.

Le mode d'utilisation est simple, une pulvérisation endobuccale à l'intérieur de chaque joue 3 à 4 fois par jour. (Remboursement sécurité sociale 65% tarif).

Selon des études menées par la CEPP (commission d'évaluation des produits et prestation) de la HAS en 2005, le spray AEQUASYAL permet une amélioration mineure du service attendu par rapport aux substituts salivaires pour le traitement des hyposialies d'origine post-radique.

(13)



Fig.57 : pulvérisateur AEQUASYAL (d'après www.carilene.fr)

AEQUASYAL, BIOXTRA et EVODRY sont les trois produits phares contre la xérostomie. Les patients doivent les essayer afin de trouver celui qui leur correspond le mieux.

2.1.1.2/PREPARATIONS MAGISTRALES

De **nombreuses formulations** de salives artificielles (plus d'une trentaine cf. norme AFNOR NF S91-141) ont été proposées par différents auteurs, essentiellement pour tester des matériaux dentaires.

Certains auteurs recommandent également l'**usage du lait** comme substitut salivaire. Outre ses propriétés d'humidification et de lubrification des muqueuses déshydratées, il neutralise les acides buccaux, réduit la solubilité de l'émail et contribue à la reminéralisation de l'émail.

Première formule.

- Acide citrique : 12,5 g ;
- essence de citron : 20 mL ;
- glycérine : 20 mL ;
- eau qsp 1 L.

Une cuillère à café dans un verre d'eau tiède.

Deuxième formule.

- Bicarbonate de sodium : 320 g ;
- borate de sodium : 160 g ;
- salicylate de sodium : 80 g ;
- eau qsp 1 L.

Une cuillère à café dans un verre d'eau tiède.

Une *solution aqueuse* contenant 1 % de chlorure de sodium et 2 % de bicarbonate de sodium a été conseillée comme solvant du mucus accumulé dans la bouche.

Les substituts salivaires sont commercialisés sous forme de spray ou de gel humectant, ils améliorent le confort buccal, mais trop souvent leur effet est transitoire.

2.1.2/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 simulateurs de salive :

- ***Les comprimés à sucer***
- ***Les gommes à mâcher***
- ***Les sialagogues***
- ***Des substances diverses pouvant contribuer à favoriser la sécrétion salivaire.***

2.1.2.1/COMPRIMES A SUCER

Ils apportent un ***contact avec un 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.

La durée de leur prescription varie de 5 à 10 jours.

SST® :

Composition : Sorbitol, polyéthylène glycol, acide malique, citrate de sodium, phosphate dicalcique, huile de conton hydrogénée, acide citrique, stéarate de magnésium, silice colloïdale.

Indications : SST® est utilisé en cas de sécheresse buccale. Les comprimés augmentent la production de salive dans la cavité buccale, quand il y a atteinte de la sécrétion salivaire mais qu'il existe toujours du tissu glandulaire potentiellement fonctionnel. SST® améliore les propriétés naturelles de la salive en respectant la dentition, même en cas d'utilisation répétée.

Mode d'administration : Laisser fondre le comprimé lentement dans la bouche, quand le besoin s'en fait sentir. Pour un effet optimal, faire tourner le comprimé dans la bouche. En cas d'intolérance connue à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce produit. Ne pas utiliser si le flacon est ouvert ou abîmé. Tenir hors de portée des enfants. Conserver à température ambiante.

Constituants : Sorbitol (0,3 g par comprimé), polyéthylène glycol, acide malique, citrate de sodium, phosphate de calcium dibasique, huile de coton hydrogénée, acide citrique, stéarate de magnésium, dioxyde de silicone.

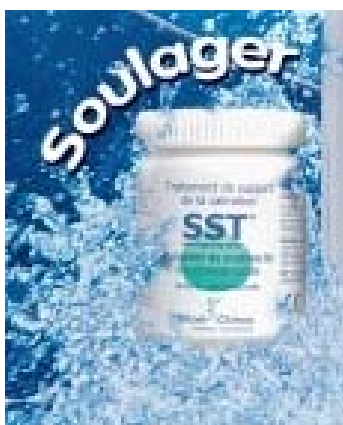


Fig. 58 : SST comprimé à sucer (d'après www.intselchimos)

2.1.2.2/GOMMES A MACHER

La mastication de ces chewing-gums sans sucre contribue à stimuler la sécrétion salivaire. Un grand nombre se trouve en grande surface : TONIGUM, FREEDENT.

La gamme BIOXTRA en pharmacie propose également une gomme à mâcher spécifique.

Chewing Gum sans sucre

Le chewing-gum bioXtra participe au soulagement des bouches sèches grâce à son double intérêt : sa composition et la stimulation de la sécrétion salivaire liée à la mastication. Ne colle pas, convient

Boîte de 20 dragées
ACL : 759723 1

aux porteurs de prothèses. Mâcher
2 à 6 dragées au cours de la journée.

Agents actifs : Lactoferrine, Lactoperoxydase, Lysozyme, Xylitol, Extrait de colostrum.



Fig.59: BIOXTRA chewing gum sans sucre (d'après www.sunstar.fr)

Forme galénique	Spécialité [Laboratoire]	Agents biomimétiques
Solution pour bain de bouche	Biotene® (GSK)	Hydroxyethylcellulose, Xylitol, propylene glycol, gluconate de zinc, lactoferrine, lactoperoxydase, glucose oxydase, thiocyanate de potassium, calcium lactate
	BioXtra® (Pharma DEP)	Propylene glycol, xylitol, sodium monofluorophosphate, hydroxyethylcellulose, lysozyme, lactoferrine, glucose oxydase, Aloe barbadensis.
	Salinum® (Sinclair Pharma)	Huile de lin, phosphate dipotassique
Dentifrice	Biotene® (GSK)	Sorbitol, glycerine, pyrophosphate de calcium, Xylitol, calcium lactate, thiocyanate de potassium, lactoperoxydase, lactoferrine, lysozyme, glucose oxydase, sodium monofluorophosphate
	BioXtra® (Pharma DEP)	Sorbitol, xylitol, sodium monofluorophosphate, hydroxyéthylcellulose, glucose oxydase, lysozyme, lactoferrine
Spray	Aequasyl® (Carilene)	Triesters de glycérol oxydés
	Artisial® (Dexo)	Carboxyméthylcellulose, KCl, NaCl, MgCl ₂ , CaCl ₂ , parahydroxybenzoate, phosphate dipotassique
	Glandosane® spray (Helvepharm AG)	Carboxyméthylcellulose, KCl, NaCl, phosphate dipotassique, CaCl ₂
Gel	Biotene® Oral Balance (GSK)	Xylitol, hydroxyethylcellulose, sodium benzoate, acide benzoïque, gluconate de zinc, lactoferrine, lactoperoxydase, glucose oxydase, thiocyanate de potassium, lactate de calcium, polyacrylate
	BioXtra® gel humectant (Pharma DEP)	Hydroxyethylcellulose, Lysozyme, lactoferrine, xylitol, polyglycerol methacrylate, sorbitol, aloe barbadensis
	Buccagel® (Aventis)	Triesters de glycérol oxydés
Gomme à mâcher	BioXtra® (Pharma DEP)	Xylitol, sorbitol, lactoferrine, lysozyme, lactoperoxydase, glucose oxydase
Comprimé	SST® (Sinclair Pharma)	Huile de lin, phosphate de calcium dibasique

Fig.60 : liste non exhaustive des agents locaux traitant l'hyposialie. (14)

2.1.2.3/SIALAGOGUES

Il existe plusieurs sialogogues à prescrire pour stimuler la sécrétion salivaire :

- ***Les spécialités pharmaceutiques***
- ***Les préparations magistrales à réaliser par le pharmacien.***

Elles sont prescrites en général pendant 3 à 6 mois.

A/LISTE ALPHABETIQUE DES SPECIALITES

a/Dihydroergotamine

Elle est prescrite sous forme de comprimés (un comprimé trois fois par jour) ou de solution (30 gouttes trois fois par jour), juste avant les repas.

Effets indésirables : risque d'accidents ischémiques, interaction avec la troléandomycine, l'érythromycine et la josamycine.

Elle ***favorise la vascularisation des glandes salivaires.***

IKARAN : La solution buvable à 2 mg/ml est prescrite à raison de 30 gouttes trois fois par jour, au milieu des repas, dans un verre d'eau.

SEGLOR gélule 5 mg ou **SEGLOR Gé solution buvable** : Une gélule matin et soir au milieu des repas ou 30 gouttes de solution buvable trois fois par jour dans un demi-verre d'eau au moment des repas.

TAMIK : Une capsule trois fois par jour au milieu du repas avec un verre d'eau.

b/Esérine oxyde salicylate

GENESERINE 3 : Elle est prescrite sous forme de granules (deux granules trois fois par jour) ou de solution (30 gouttes trois fois par jour), une demi-heure avant les repas.

Le surdosage entraîne le myosis, la bradycardie, l'hypersalivation et justifie l'administration d'atropine.

c/Pilocarpine

SALAGEN : Les indications sont limitées aux **hyposialies et xérostomies postradiothérapeutiques chez l'adulte**.

La pilocarpine est un alcaloïde extrait des feuilles du jaborandi, *Pilocarpus microphytus*, et d'autres espèces de *Pilocarpus*. Traditionnellement utilisée par les indiens d'Amérique du Sud, ses propriétés pharmacologiques ont été décrites dès la fin du XIX^e siècle.

La pilocarpine est un parasymphomimétique qui reproduit les effets muscariniques de l'acétylcholine.

Par voie générale, elle stimule les sécrétions des glandes exocrines, en particulier des glandes salivaires.

Dans le traitement curatif de la sécheresse buccale elle est **proposée depuis 1994**, par voie orale à raison de **15 à 20 mg par jour chez les patients après irradiation cervicofaciale**, sur la base de consensus et recommandations de spécialistes.

Son efficacité a été démontrée dans des essais rigoureux versus placebo. **50 % des malades sont améliorés sous pilocarpine** contre 20 à 25 % pour le placebo, sans qu'il y ait toujours de corrélation entre le flux salivaire et la satisfaction des malades. L'amélioration a été progressive et n'a atteint son maximum qu'après **huit semaines de traitement**. En dehors du risque de troubles du rythme chez les sujets âgés, les effets indésirables de la pilocarpine sont jugés acceptables.

En France, aucune spécialité à base de pilocarpine orale n'a été commercialisée avant 2001, même si une AMM a été accordée depuis 1995 (révisée en 1997) pour la spécialité SALAGEN 5 mg dans le « traitement des hyposialies et xérostomies post-radiothérapie chez l'adulte ».

SALAGEN n'est **pas remboursé par la Sécurité Sociale** et son coût est élevé. Il est tentant de continuer à détourner de leur usage des spécialités de **pilocarpine en collyre**, beaucoup moins onéreuses (4 à 5 gouttes 4 fois par jour de pilocarpine à 2 %).

La posologie est de **5 mg (1 comprimé), 3 fois par jour**. Ce dosage présente la meilleure balance bénéfice/risque. La posologie peut être portée à 10 mg (2 comprimés) 3 fois par jour, après plusieurs semaines d'utilisation, en cas de réponse insuffisante au traitement, s'il

n'existe pas de problème de tolérance. Les comprimés seront pris au cours ou immédiatement après les repas, accompagnés d'un verre d'eau.

L'effet thérapeutique maximal est obtenu au bout de **4 à 8 semaines** de traitement. Il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement si aucune amélioration n'a été observée au bout de 3 mois de traitement.

Compte tenu de ses effets cholinergiques, notamment chez certains patients (asthmatiques et cardiaques), elle n'est pas un médicament anodin, à banaliser. Elle peut toutefois trouver sa place en cas **d'échec des traitements locaux**, tant le handicap de la sécheresse buccale est important et grève la qualité de vie. En dehors du risque de troubles du rythme chez les sujets âgés, ses effets indésirables sont alors acceptables, surtout si la posologie quotidienne est limitée à 15 mg.

Plusieurs études multicentriques, randomisées, en double aveugle, ont montré que l'administration de pilocarpine permet de **diminuer de façon significative les symptômes de xérostomie après radiothérapie**. Un traitement d'au moins 3 x 5 mg/j p. o. et d'une durée d'au moins huit semaines semble le plus performant. La pilocarpine peut être utilisée comme traitement de fond au long cours.

d/Anétholtrithione

SULFARLEM S 25 : Il est prescrit à raison d'**un comprimé trois fois par jour** au moment des repas par cures de **3 semaines par mois**. L'anétholtrithione, pourtant largement prescrit, **n'a pas fait la preuve de son efficacité sur l'augmentation de la sécrétion salivaire**.

Contre-indication : cirrhose et obstruction des voies biliaires.

Effets indésirables : ramollissement des selles, coloration foncée des urines.

B/PREPARATIONS MAGISTRALES

a/Teinture de Jaborandi

(Feuilles, Rutacées) : sous forme de teinture au 1/5^e (55 gouttes = 1 g), la posologie habituelle est de 30 gouttes trois fois par jour, une demi-heure avant chaque repas.

b/Pilocarpine

C'est l'alcaloïde principal du jaborandi.

En tant que sialagogue, il est préférable aux préparations de jaborandi dont la teneur en alcaloïdes est assez variable. Ce parasymphicomimétique a démontré son efficacité dans une étude randomisée (5 mg augmentent significativement en 30 minutes les sécrétions parotidiennes, sous-maxillaires et sublinguales, avec retour à la normale en 3 heures), mais il n'est pas disponible sous forme de spécialité autre qu'en collyre, en France. Il faut donc le faire préparer en mentionnant : chlorhydrate de pilocarpine (gouttes ou cachets), 5 mg, quatre fois par jour. Il est préférable de commencer à demi-dose pour vérifier la tolérance. En général, il n'y a pas d'effet significatif sur la tension artérielle ou le rythme cardiaque. Une hypersudation peut être observée, avec parfois hypotension et nausées. Il est donc possible d'avoir recours à un collyre dosé à 2 % de pilocarpine (Pilo 2 %, Chibro Pilocarpine ou autre), détourné de son usage et administré per os à raison de 4 ou 5 gouttes 4 fois par jour.

Les plus utilisés, lorsqu'il persiste une sécrétion salivaire partielle, sont des sialogogues à base de ***pilocarpine***.

2.1.2.4/SUBSTANCES DIVERSES POUVANT CONTRIBUER A FAVORISER LA SECRETION SALIVAIRE

Les prescriptions se font en général pour des durées allant de **3 semaines à 3 mois** :

- **DAFLON** : (flavonoïdes, extraits de rutacées) : deux comprimés matin, midi et soir (au moment des repas). Il diminue l'inflammation buccale.
- **FLAVAN** : (Leucocianidol) : deux comprimés trois fois par jour pendant 3 semaines.
- **INSADOL** : (Insaponifiable de Zea mays L) : deux comprimés trois fois par jour pendant 3 semaines à 3 mois, ou une cuillère à café de solution buvable, au début des repas.
- **RESIVI** : (Leucocianidol) : deux ampoules matin, midi et soir pendant 3 semaines.

2.1.3/FLUIDIFIANTS ET ASSOCIATIONS DIVERSES A VISEE ANTI-INFLAMMATOIRE

Un certain nombre de spécialités appartenant à des familles diverses peuvent rendre des services pour certains patients.

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 carbocystéine est le représentant le plus utilisé des **mucorégulateurs**. Elle agit en modifiant le métabolisme cellulaire des cellules bronchiques et n'est active que in vivo, alors que les **mucolytiques vrais** sont actifs in vitro et in vivo (agents réducteurs à groupe thiol libre, enzymes protéolytiques et substances naturelles comme l'essence de térébenthine).

S'il convient d'être prudent chez un patient aux antécédents d'ulcère, il n'en est pas de même lorsque l'ulcère est l'objet d'un traitement spécifique.

2.1.3.1/LISTE ALPHABETIQUE DES SPECIALITES

- **ALPHACHYMOTRYPSINE CHOAY** (Chymotrypsine) : deux comprimés trois fois par jour. Enzyme à visée anti-oedémateuse.
- **ALPHINTERN** (Chymotrypsine, trypsine) : un comprimé trois fois par jour. Enzyme à visée antioedémateuse.
- **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 (contre-indiqué en cas d'ulcère gastrique). Mucomodificateur mucolytique.
- **EXTRANASE** (Bromélaïnes) : deux comprimés trois fois par jour. Enzyme antioedémateuse.
- **GLOSSITHIASE** (Acide ténoïque, lysozyme) : un comprimé six fois par jour à laisser fondre sous la langue ou au contact de la muqueuse buccale affectée, pendant 10 jours.

- **IMUDON** (Mélange de lysats bactériens) : 6-8 comprimés par jour pendant 10-20 jours. À visée immunostimulante.
- **LYSO-6** (Lysozyme, pyridoxine) : un comprimé six fois par jour à laisser fondre sous la langue; pendant 10 jours.
- **LYSOPAÏNE ORL** (Lysozyme, suc de papayer, bacitracine) : 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.
- **MUCICLAR GE SIROP ADULTE** (Carbocistéine) : une cuillère à soupe trois fois par jour. Mucomodificateur mucolytique.
- **MUCOTHIOL** (Diacétylcystéine) : un comprimé trois fois par jour. Mucolytique.
- **RIBATRAN** (Trypsine, ribonucléase pancréatique, chymotrypsinogène) : un comprimé trois fois par jour. Enzyme à visée antioedémateuse.
- **SOLACY** (L-cystine, soufre, rétinol, levure) : une gélule trois fois par jour pendant 15 jours. À visée trophique, anti-inflammatoire et immunostimulante.

Le panel des produits pharmaceutiques est vaste. Leur administration va dépendre essentiellement du potentiel sécrétoire des glandes salivaires.

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 **substitut salivaire**. Rien n'empêche pour le confort du patient de **coupler plusieurs produits**.

2.2/CONSEILS ALIMENTAIRES ET HYGIENE DE VIE

Les recommandations sont établies pour permettre de s'alimenter correctement en qualité et en quantité.

Il convient de **fractionner l'alimentation** en proposant des petits repas fréquents (collations), d'augmenter la ration calorique en général par la consommation d'aliments riches en protéines

tels que les viandes, poissons, œufs et produits laitiers, et/ou d'enrichir en protéines les potages, purées et desserts.

Manger trop chaud, consommer des aliments trop sucrés, trop acides, trop salés ou trop épicés peuvent accentuer les troubles, certains aliments épicés ou acides, agressifs sur des muqueuses sèches et fines, ont souvent déjà été supprimés de l'alimentation par les patients. Il est également nécessaire de supprimer l'alcool sous toutes ses formes, le tabac, le café et le thé en grande quantité est à proscrire car elle accentue la sécheresse buccale.

Il convient d'en **informer le patient** pour éviter cela.

Pour augmenter le confort de celui-ci, le médecin peut également **associer à la prise alimentaire des médicaments** antalgiques, antiémétiques ou régulateurs de la vidange gastrique ainsi que des anesthésiques locaux.

Il ne faut pas hésiter à **modifier la texture de l'alimentation** (hachée, mixée ou liquide) tout en maintenant un apport hydrique convenable.

La prescription de **compléments alimentaires** peut permettre d'augmenter les apports calorico-azotés. Actuellement, seul le Rénutryl 500® bénéficie d'un remboursement partiel, voire total, par la Sécurité sociale. D'autres produits peuvent être utilisés mais leur remboursement est aléatoire mais il est parfois possible après accord des organismes d'assurance complémentaire. On s'assurera toujours de la bonne tolérance de ces compléments alimentaires.

Il faut rappeler aux patients de **s'hydrater suffisamment** (1,5 litres d'eau par jour). Il faut compenser le manque de salive en buvant beaucoup au cours du repas (eau, lait, bouillons gras) et en accompagnant les plats d'aliments gras (crème fraîche, mayonnaise) pour graisser les muqueuses.

Il est préférable de commencer chaque repas par deux cuillères de crème fraîche. Lorsque surviennent les difficultés pour avaler, toutes les préparations de repas seront rendues homogènes à l'aide d'un mixer et elles seront toujours enrichies de façon à apporter sous un volume réduit, beaucoup de calories.

Au début, la préparation des repas nécessitera de couper très fin les aliments cuits, ou de mouliner, ou si nécessaire, de mixer et rendre liquide en ajoutant lait, bouillon de légumes selon les préparations.

De préférence, il vaut mieux éviter les viandes dures et fibreuses, ainsi que certains légumes fibreux.

Les préparations seront enrichies avec du lait entier, des jaunes d'œuf, du fromage râpé, du jambon mouliné.

Il est possible de rendre les préparations plus savoureuses en ajoutant de la sauce béchamel, du jus de viande, de la crème fraîche, de la mayonnaise.

Il est recommandé de varier au maximum les aromatisants (légumes à goût fort, chocolat, caramel, fruits non acides... pour éviter un dégoût de l'alimentation.

Il existe des ***petits moyens de stimulation salivaire*** : bonbons acidulés ou mentholés sans sucre, eaux gazeuses citronnées, noyaux de fruit (simulation mécanique), brumisateur d'eau minérale... Il est recommandé de ne pas surchauffer les logements l'hiver et d'utiliser des saturateurs et des humidificateurs d'atmosphère.

Les traitements actuels doivent être mis en place chez le patient souffrant de xérostomie.

En ***absence de potentiel sécréteur***, il n'existe aucun traitement curatif. Seuls les ***substituts salivaires*** ainsi que les ***conseils alimentaires et d'hygiène de vie*** peuvent augmenter la qualité de vie de ces patients.

Si le ***potentiel sécréteur est partiellement préservé***, le patient doit tout mettre en œuvre pour le stimuler ; de nombreux ***stimulateurs de salive*** sont à sa disposition.

De ***nombreuses pistes de recherche*** tentent de limiter l'atteinte des glandes salivaires lors de la radiothérapie cervico-faciale afin de préserver une potentiel sécréteur.

3/PERSPECTIVES (29)

De nombreuses recherches sur la xérostomie ont permis d'entrevoir des perspectives positives pour limiter les atteintes des glandes salivaires lors de radiation cervico-faciale.

Ces différentes évolutions porteraient sur :

- ***La radiothérapie***
- ***La pharmacologie***
- ***La chirurgie et thérapie génique***
- ***Les médecines douces.***

3.1/ EVOLUTION DE LA RADIOTHERAPIE

L'évolution et l'amélioration de la radiothérapie porte sur trois points :

- ***Le contrôle de l'orientation des faisceaux***
- ***Le contrôle de la dose***
- ***L'espaceur buccal.***

3.1.1/ORIENTATION DES FAISCEAUX (25)

La ***radiothérapie « conformationnelle » 3D*** constitue une étape importante dans l'évolution de la radiothérapie puisqu'elle permet une ***meilleure adaptation du faisceau au volume tumoral*** et une ***limitation de l'exposition des organes sains.***

Le volume d'irradiation étant mieux défini, il est possible d'augmenter la dose délivrée à l'intérieur de celui-ci et ainsi d'accroître l'efficacité de la radiothérapie. Avec la radiothérapie « classique », les doses totales généralement administrées sont de l'ordre de 65 Gy ; avec la radiothérapie conformationnelle, il est désormais possible d'aller au-delà sans augmenter la toxicité.

Jusqu'à très récemment, pour « dessiner » la forme des faisceaux, les radiothérapeutes n'avaient recours qu'à des caches amovibles en plomb qu'il fallait façonner à la main selon la forme de la tumeur. Les appareils de radiothérapie modernes disposent dorénavant de ***collimateurs multilames pilotés par un ordinateur***, ce qui représente un avantage capital en

précision et en rapidité par rapport aux caches amovibles. Après avoir défini le volume tumoral à irradier, à partir des images *scanner*, le radiothérapeute détermine grâce à un *logiciel* spécifique le positionnement précis des lames du collimateur. Cette étape, qui dépend de la précision avec laquelle le volume tumoral et les organes sains ont été identifiés, constitue le point fort de la radiothérapie conformationnelle par rapport à la radiothérapie classique.

Si de nombreux centres ont désormais recours à la radiothérapie conformationnelle pour le traitement du cancer, un nombre encore limité d'hôpitaux la pratique réellement dans sa globalité. Cette thérapeutique demande en effet *beaucoup de temps de préparation* et de réalisation de la part du médecin, du physicien et du manipulateur.

A l'heure actuelle, la radiothérapie conformationnelle concerne des maladies localisées pour lesquelles une augmentation de la dose totale et une réduction de l'irradiation au niveau des tissus sains présente un avantage certain comme pour la radiothérapie cervico-faciale.

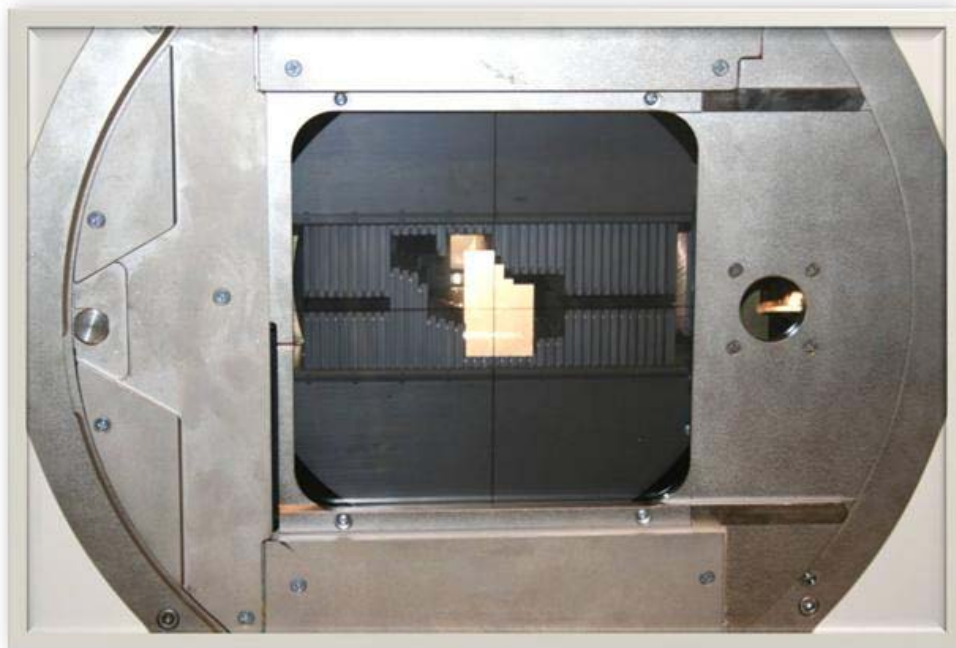


Fig.61 : collimateur multilame (d'après [www. radiotherapie.sante.officelive.com](http://www.radiotherapie.sante.officelive.com))

3.1.2/DOSE (56) (60)

La dose totale de radiation ainsi que le volume total irradié déterminent l'importance des dommages. Pour préserver au mieux les tissus sains adjacents à la tumeur, sans diminuer la dose totale délivrée au niveau du tissu tumoral, une **technique d'irradiation sélective a été développée**, la radiothérapie à intensité modulée : ***l'intensity modulated radiation therapy***.

L'introduction de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT), un nouveau type de radiothérapie de conformation, a amené les radiothérapeutes à reconsidérer leur approche historique de l'irradiation médicale.

Elle représente un bouleversement technique et conceptuel dans la pratique quotidienne des radiothérapeutes.

Jusqu'à présent, la dose administrée par un faisceau devait être parfaitement homogène, les variations à l'intérieur d'un même faisceau ne devant pas excéder 3 %. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité repose au contraire sur la **variation volontaire et maîtrisée de la dose au sein même du faisceau**.

Grâce à des systèmes de **collimation dynamique**, il est désormais possible de faire **varier rapidement la forme de la région irradiée pendant le traitement**, selon une programmation définie à l'avance, sans avoir à entrer dans la salle.

Il devient possible d'irradier des tumeurs de forme concave, ce qui était impossible même avec la radiothérapie conformationnelle 3D. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est la seule technique permettant de sculpter de façon si précise le volume d'irradiation.

Cette nouvelle technique représente un avantage certain pour les régions difficiles à traiter du fait de la complexité des structures anatomiques voisines et/ou de la proximité de tissus très sensibles telles que les voies aérodigestives supérieures, où les tumeurs sont très proches d'organes vitaux et parfois les entourent.

La dose d'irradiation nécessaire pour le contrôle de la tumeur est souvent supérieure à la tolérance des structures sensibles aux radiations comme la moelle épinière, le nerf optique ou les glandes salivaires dans les cancers de la tête et du cou.

Un des effets néfastes et le plus commun est la xérostomie, provenant des dommages causés sur les glandes salivaires.

IMRT permet une **diminution significative de la toxicité tardive sur les glandes salivaires**, ainsi qu'une diminution de la xérostomie, **sans influence négative** sur le contrôle de la maladie ni sur la survie.

Les déplacements des lames du collimateur devant être déterminés avec une grande précision, des **logiciels de dosimétrie** et de contrôle des paramètres d'irradiation très puissants sont nécessaires. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité produit des volumes d'irradiation avec des « creux », ce qui permet ainsi d'augmenter l'homogénéité de la distribution de doses dans la tumeur et/ou d'épargner les tissus sains.

Bien que **peu d'études** fassent encore référence à l'utilisation de cette nouvelle technologie, il apparaît d'ores et déjà clairement qu'elle devrait permettre de **diminuer significativement la toxicité au niveau des tissus sains**.

Ces études s'accordent sur l'intérêt potentiel de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité pour le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures grâce aux lames du collimateur multilame à la sortie du faisceau, se déplace pendant la séance afin de moduler la dose dans la tumeur.

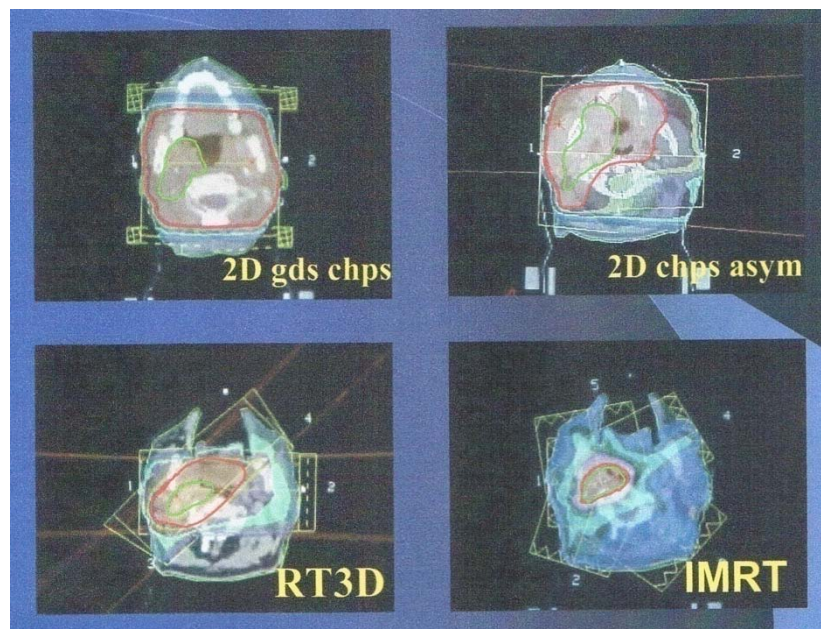


Fig.62 : images de champ d'irradiation en fonction de l'appareil utilisé (Service de radiothérapie du CHU de Besançon)

Parallèlement au développement technologique, des études d'augmentation de la dose, d'association avec une chimiothérapie et de modifications des facteurs temps (fractionnement, étalement) sont prévues.

La poursuite de ces recherches alliant la physique, la radiobiologie et l'imagerie devrait permettre de proposer, dans un avenir proche, l'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité personnalisée pour chaque patient.

La sélection du volume à irradier se faisant manuellement sur la base des images radiologiques, ***l'IMRT nécessite énormément de temps de programmation.***

C'est pourquoi, elle ne peut être appliquée à tous les patients, sans augmenter les ressources en personnel des centres de radiothérapie.

Cependant, avant de pouvoir utiliser ces nouvelles technologies en routine clinique, certains problèmes doivent être résolus. Ils concernent notamment les déplacements des tumeurs dus à la respiration en cours d'irradiation. Pour les régions soumises aux déplacements de la respiration, le développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ne peut se concevoir sans la mise au point de la ***radiothérapie « asservie à la respiration ».***

L'IMRT réduit les risques secondaires pour les raisons suivantes:

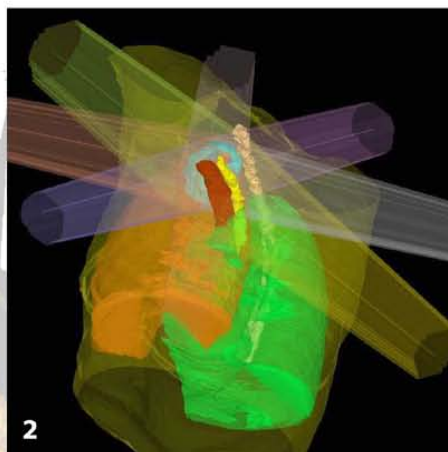
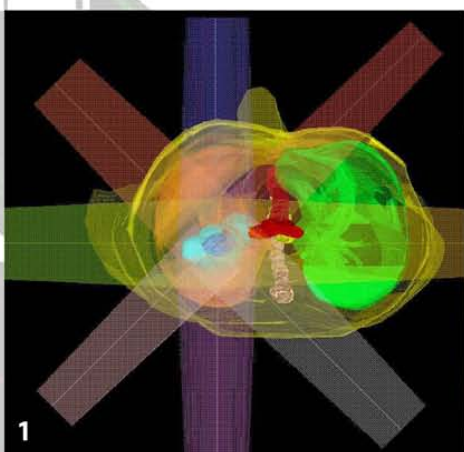
– Les glandes salivaires de grande taille sont partiellement épargnées par l'irradiation chez la majorité des patients :

- Réduction des volumes osseux mandibulaires exposés à des doses élevées
- Diminution des zones gingivales exposées à des doses critiques
- Diminution des doses administrées au niveau des dents et des collets dentaires.

La radiothérapie à intensité modulée dans la sphère cervico-faciale est caractérisée par une nette ***réduction des risques d'effets secondaires tardifs***. Malgré une durée de suivi encore relativement restreinte, les données publiées à ce jour par divers centres (LEE et coll. 2002; EISBRUCH et coll.2004; CHAO et coll. 2004; DE ARRUDA et coll. 2006) ainsi que les résultats avec un collectif de plus de 300 patients pendant une durée de cinq ans (STUDER et coll. 2004; STUDER et coll. 2006) sont clairs et très encourageants quant à l'obtention d'un meilleur contrôle de la maladie et, simultanément, d'une optimisation du profil d'effets secondaires. Ces conditions ouvrent la possibilité de se ***limiter à un traitement d'assainissement dentaire conservateur*** dans les zones à risque faible et intermédiaire.

Le développement clinique de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est en plein essor et plusieurs centres, travaillant en collaboration étroite, la mettent en place en France actuellement.

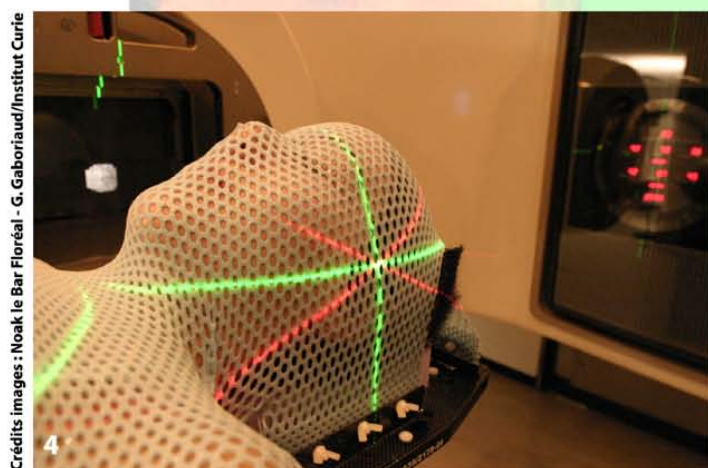
IMRT réduit la dose de radiation des glandes salivaires principales et par conséquent le risque de xérostomie permanente, sans compromettre la probabilité de guérison ni augmenter le risque de récurrence.



1 et 2 - visualisation tridimensionnelle des différents faisceaux d'irradiation.



3 – Examen préparatoire au simulateur reproduisant les conditions de l'irradiation.



4 – Séance de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Le masque de contention assure un positionnement identique d'une séance à l'autre.

Crédits images : Noak le Bar Floréal - G. Gaboriaud/Institut Curie

Images disponibles au Service de Presse de l'Institut Curie
01 44 32 40 51 ou service.presse@curie.fr

Fig.63 : séance radiothérapie IMRT (service.presse@curie.fr)

3.1.3/TONGUE DEPRESSOR (13)

Le principal intérêt de cette méthode est d'obtenir une position mandibulaire reproductible tout en protégeant le maxillaire.

Grâce au petit appareillage, il y a création d'un espace entre le maxillaire et la mandibule ce qui rend possible la localisation précise du rayonnement en préservant le maxillaire.

Il permet de stabiliser la mandibule et le plancher de bouche ainsi que la langue pendant la radiothérapie, de protéger le maxillaire du dommage des radiations et par extension les glandes salivaires.

La réalisation est simple et peu coûteuse, le tongue depressor est confortable, sa modification est simple.

Il peut être utilisé chez tous les patients, excepté les patients édentés total avec sévère résorption osseuse.

Il est constitué d'une base en résine polyméthylmétacrylate et de deux ailes.

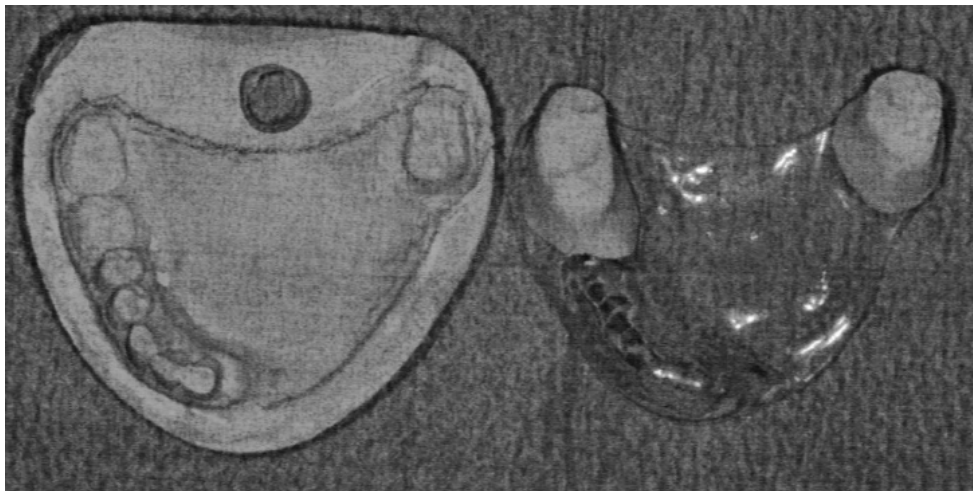


Fig.64 : tongue depressor (13)

Qu'elles soient en cours de développement ou au stade de projet, les idées et les possibilités pour améliorer encore la radiothérapie abondent. Dans les années à venir, cette technologie devrait connaître de nouvelles évolutions. La radiothérapie a encore de quoi nous étonner.

3.2/EVOLUTIONS PHARMACOLOGIQUES

3.2.1/PHYTOTHERAPIE (44)

L'usage de plantes pour des applications buccodentaires est connu depuis la plus haute Antiquité. Il a perduré à travers les siècles, tant par des praticiens qu'en médecine populaire. Diverses enquêtes, ici ou là, ont montré que les connaissances à propos des plantes médicinales buccodentaires sont toujours d'actualité dans un large public.

La **lavande vraie** (*Lavandula vera* ou *angustifolia* ou *officinalis*) fait partie des Labiées. Elle croît en Europe méditerranéenne, sur des terrains calcaires, de 700 m jusqu'à 1 800 m d'altitude. Ses feuilles sont longues, étroites et blanchâtres, toute la plante a une odeur aromatique très agréable. L'étymologie de lavande viendrait de « lavare » qui signifie « laver » d'où le nom de lavandières de nos campagnes et la tradition de la lavande dans le linge. En Europe, la lavande a été cultivée pour son huile essentielle dès le XVI^e siècle. La lavande vraie est inscrite dans la liste des tisanes à la Pharmacopée française (Xe édition).

La grande lavande dite spic ou aspic (*Lavandula spica* ou *latifolia*), qui croît également sur terrains calcaires, ne se développe pas au-dessus de 800 m d'altitude. Elle est plus grande, à odeur camphrée.

Les hybrides de la lavande aspic et de la lavande vraie donnent les lavandins, cultivés pour leur forte teneur en huile essentielle.

Il existe une autre espèce qui croît sur terrains siliceux à basse altitude : la lavande stoechade (*Lavandula stoechas*), stoechas d'Arabie ou lavande des îles d'Hyères (appelées par les Anciens « Isles Stécades »), aux fleurs pourpres, à l'odeur entêtante.

La lavande stoechade et la lavande aspic sont surtout provençales, mais se trouvent également en Algérie. Elles fleurissent un mois après la lavande vraie. La lavande stoechade se caractérise par une forte teneur en oxyde (1,8 cinéoles).

« Les fleurs et les feuilles de lavande excitent puissamment la salivation, quand on les tient dans la bouche et qu'on les mâche » indiquait Jean-Christophe Valmont de Bomare. **Cet effet sialagogue est toujours reconnu.** Il permet, notamment et par principe, l'élévation du pouvoir tampon salivaire, lequel favorise la défense des dents contre les attaques acides.



Fig.65 : lavande (d'après www.wikipedia.fr)

Un traitement par *homéopathie* et/ou *oligoéléments* peut être prescrit. Cependant l'effet supposé des médicaments homéopathiques est le plus souvent considéré comme le résultat de l'effet placebo.

3.2.2/ANTIOXYDANT

Les investigations quant au possible *rôle radioprotecteur de la Vitamine E* datent de plus de 30 ans.

Selon certains, l'administration avant la radiothérapie d'un antioxydant, comme la Vitamine E (alpha-tocophérol), pourrait avoir un effet protecteur, mais les résultats d'autres études ne montrent pas d'effet significatif. Il en va de même pour le *bêta-carotène*.

Chez le rat, Nagler et coll. ont cependant 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* ou d'un chélateur intracellulaire du fer (intracellular chelator of iron).

3.2.3/MEDICAMENTS CYTOPROTECTEURS (16)

En prévention, le seul médicament commercialisé en France est *l'amifostine (Ethyol)* par voie intraveineuse, à administrer juste avant la séance de radiothérapie.

L'efficacité de ce «cytoprotecteur » est partielle et ses conditions d'administration sont contraignantes.

L'amifostine (Ethyol) a été développée dans les années 70 dans le cadre du programme nucléaire militaire américain.

Son **effet bénéfique** a été démontré par une étude randomisée et en double aveugle portant sur plus de 300 patients irradiés pour une néoplasie de la région cervico-faciale.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient des nausées, des vomissements et une hypotension.

Plusieurs études qui ont suivi n'ont pas toutes été aussi enthousiastes. Le débat reste donc ouvert.

En Suisse, un traitement prophylactique d'amifostine coûte environ CHF 9000, pour une radiothérapie standard de six semaines. Seuls les cas pour lesquels plus de 75% du volume parotidien se trouvent dans le champ d'irradiation sont pris en charge par l'assurance maladie.

L'American society of clinical oncologie 2008, préconise l'utilisation de l'amifostine pour réduire l'incidence de l'apparition de la xérostomie lors de radiothérapie fractionnée dans les cancers de la tête et du cou.

3.2.4/RADIOSENSIBILISATEURS

Un domaine dont les radiothérapeutes attendent beaucoup dans les années à venir concerne les radiosensibilisateurs, des ***molécules non toxiques capables d'accentuer l'effet du rayonnement***. Leur mise au point permettrait de diminuer les doses utilisées tout en conservant les mêmes effets.

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 (hadronthérapie), 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'hadronthérapie est une technique innovante de radiothérapie pour le traitement du cancer. Elle est destinée à détruire les cellules cancéreuses radiorésistantes et inopérables en les irradiant avec un faisceau de particules. La radiothérapie conventionnelle utilise

essentiellement des rayons X, l'hadronthérapie d'autres types de particules : des hadrons, notamment des protons (protonthérapie) et des ions carbone.

En France, la protonthérapie se pratique déjà dans les centres d'Orsay (Institut Curie) et de Nice (Centre Antoine Lacassagne). Le centre ETOILE sera le premier centre clinique national d'hadronthérapie par ions carbone. Archade, centre de ressource pour la recherche et le développement des appareils d'hadronthérapie est également en projet à Caen.

L'hadronthérapie par ions carbone est une technique de radiothérapie conformationnelle qui se distingue entre autres par sa précision balistique et son efficacité anti-tumorale.

Les équipes française des centres de protonthérapie et d'hadronthérapie par ions carbone collaborent pour préciser ensemble les indications relevant d'une technique ou de l'autre et pour préparer le recrutement commun des patients.

C'est une thérapie qui s'adresse à des cancers peu courants, référencés dans une liste d'indications prioritaires établies et présentée par ETOILE à la Haute Autorité de Santé.

3.2.5/CONCEPT DES AGONISTES DE RECEPTEUR (22)

La *stimulation des récepteurs membranaires adrénergiques 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 (parasymphomimétique) associée au phényléphrine (sympathomimétique) est la combinaison qui confère la meilleure protection. *Huit mois après l'irradiation, 50% du flux parotidien étaient conservés.*

Dans une étude semblable, Zeilstra et coll. suggèrent que la protection de la morphologie ainsi que de la fonction des glandes salivaires, stimulées par des sialagogues pendant l'irradiation, pourraient être dus à une résistance augmentée des cellules progénitrices aux effets létaux des rayons.

Les évolutions pharmacologiques sont en plein essor, de nombreuses études sont en cours.
--

3.3/EVOLUTION CHIRURGICALE ET THERAPIE GENIQUE

3.3.1/THERAPIE GENIQUE/TRANSPLANTATION CELLULAIRE

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 Stenon, chez le cochon, tous irradiés seize semaines auparavant, permettait de retrouver un flux salivaire correspondant au minimum à 80% du flux salivaire avant traitement. Les animaux irradiés présentaient tous une diminution de 65 à 80% du flux salivaire avant le transfert du gène.

3.3.2/TRANSFERT D'UNE GLANDE SUBMANDIBULAIRE (57) (38)

Jha et Seikaly ont développé une technique chirurgicale qui consiste à **transférer la glande sous-mandibulaire controlatérale à la tumeur dans l'espace sous-mentonnier**.

Ces derniers ont réalisé une étude comparative entre des patients traités par pilocarpine et d'autre par transfert d'une glande submandibulaire. L'étude en arrive à la conclusion que, la qualité et la quantité de salive est davantage préservée chez les patients ayant subi le transfert.

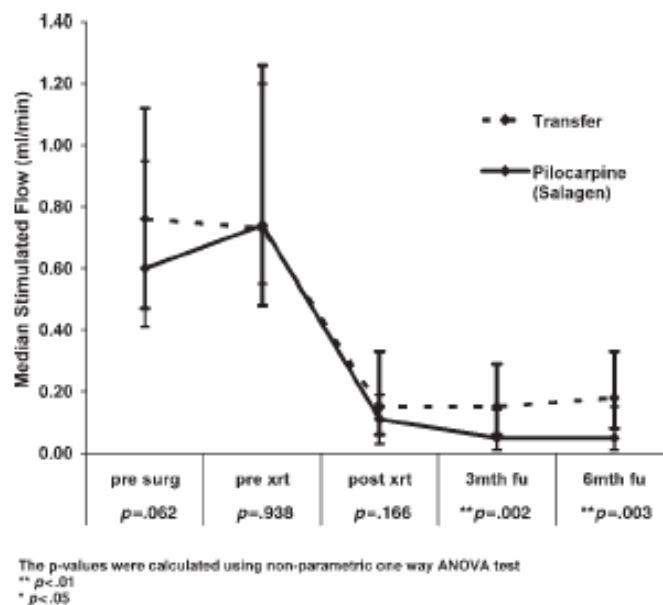


Fig.66 : résultat de la sécrétion stimulée moyenne chez les patients traités par pilocarpine ou par transfert d'une glande submandibulaire. (38)

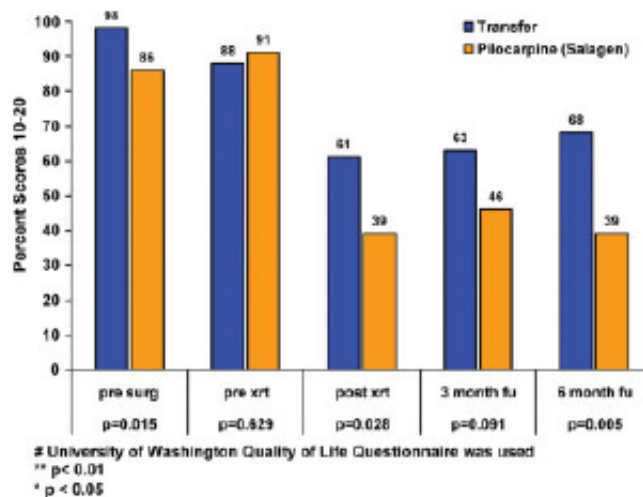


Fig.67 : étude de la qualité de vie sur la consistance salivaire chez les patients traités par pilocarpine ou par transfert d'une glande submandibulaire. (38)

Deux ans après la radiothérapie, 83% des patients présentent un taux de satisfaction supérieur à une population contrôle, sans une différence considérable du flux salivaire. Aucun cas de récurrence du côté de la glande transférée, ni aucune complication chirurgicale n'ont été mis en évidence.

L'idée est séduisante mais la mise en œuvre systématique de ce procédé semble matériellement et techniquement difficile (délai optimal de 6 semaines entre la chirurgie et le début de la radiothérapie).

3.3.3/TRANSPLANTATION DE GLANDES SALIVAIRES

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 maxillaire 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.

3.3.4/GLANDE SALIVAIRE ARTIFICIELLE (8)

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.

Les évolutions 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.

3.4/AUTRES

3.4.1/ACUPUNCTURE ET MASSAGE (5) (39)

Récemment la ***thérapie d'acupuncture*** a été trouvée ***très efficace*** dans le traitement de la xérostomie. En cela, les points locaux d'acupuncture sur le visage du patient sont utilisés pour le traitement.

Après l'avoir suivi à long terme les patients affectés par la bouche sèche avec l'acupuncture, il a été constaté que le traitement a eu comme conséquence l'augmentation de l'écoulement du débit salivaire pendant 6 mois. Ceci peut être prolongé jusqu'à 3 ans avec davantage de traitement avec la thérapie d'acupuncture. Il exige d'encore plus d'essai à cet égard de rendre la thérapie d'acupuncture plus réussie.

L'équipe du Dr Chambers, de la faculté d'oncologie dentaire de l'université du Texas, souligne l'efficacité de l'acupuncture pour réguler la sensation de bouche sèche provoquée par les traitements par radiothérapie des cancers de la tête et du cou. L'équipe du Dr Chambers a donc cherché à savoir si l'acupuncture pouvait inverser la xérostomie. L'étude incluait dix-neuf personnes atteintes de cette pathologie ayant terminé la radiothérapie au moins quatre semaines plus tôt. Les patients ont reçu deux traitements d'acupuncture par semaine pendant quatre semaines. Les points stimulés par les aiguilles couvraient tout le corps. Les participants se sont auto-évalués avant et après le traitement, puis

quatre semaines plus tard.

Les **améliorations constatées sont significatives**, les participants ont tous noté une meilleure qualité de vie à tous points de vue. Pour le Dr Chambers, cette étude sur un petit échantillon de population incite à persévérer à plus grande échelle. Des tests ont lieu aussi à Shanghai, en Chine : l'acupuncture y est pratiquée le jour même de la radiothérapie.



Fig.68 : séance d'acupuncture (d'après www.villard.com)

3.4.2/NEUROSTIMULATION (21)

Plusieurs études montrent qu'en **stimulant électriquement le dos de la langue**, 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 (TENS) de la parotide augmentait la production de salive chez les sujets sains.

La mise en place dans la cavité buccale de simulateur électrique, éventuellement incorporé dans une plaque prothétique, reste à l'étude dans certain laboratoire.

La stimulation électrique de l'écoulement salivaire pourrait traiter la xérostomie. En 1992, un essai a été effectué et on a constaté que la stimulation avec le courant électrique améliore la production salivaire. Cependant ce traitement n'a pas été approuvé par le monde médical car l'essai sous la procédure de traitement n'est pas encore accompli.

Les perspectives de préservations des glandes salivaires contre les rayonnements ionisants sont multiples. De nombreuses études sont en cours de validation. Les recherches s'effectuent dans différents domaines médicaux et paramédicaux.

CONCLUSION

La **xérostomie**, état grave de sécheresse de la bouche lié à un manque de salive, est un effet secondaire commun des radiothérapies. Les fortes doses de radiations cumulées envoyées pour traiter les cancers de la tête et du cou peuvent rendre les glandes salivaires incapables de produire la salive nécessaire.

Elle oblige alors le patient à adopter de nouvelles habitudes tant au niveau de l'alimentation que de la prise en charge dentaire : le patient doit être beaucoup plus vigilant.

Le maintien du bon état bucco-dentaire est donc le résultat de la coopération de trois acteurs essentiels : le patient, l'oncologue et le chirurgien dentiste traitant.

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.

Grâce à la poursuite des recherches en physique, en radiobiologie et en imagerie, la radiothérapie pourrait à l'avenir être optimisée et personnalisée pour chaque patient. La génomique devrait largement participer à l'essor de cette radiothérapie « sur mesure », adaptée à la tumeur mais aussi à la radiosensibilité des patients.

Cette étape est étroitement associée au développement des puces à ADN, qui permettront de dresser le profil génétique des tumeurs et d'estimer leur radiosensibilité. En y adjoignant un test évaluant la réponse individuelle au rayonnement, il sera possible de parler de « traitement à la carte ».

La recherche permet aussi d'entrevoir des solutions thérapeutiques nouvelles afin de préserver le confort bucco dentaire.

En traitant un des effets secondaires de la radiothérapie cervico-faciale, c'est toute la qualité de vie d'un patient qui s'en trouve améliorée.

Explorer, prévenir et soulager la xérostomie reste une priorité essentielle dans les soins oncologiques.

Le bien-être du patient pendant et après ces traitements ouvre également à des voies potentielles de recherche et d'innovation pour les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 : AGBO-GODEAU S., GUEDJ A. La xérostomie. La revue du praticien. Tome 56. 2006
- 2 : AUPERIN A., HILL C. Épidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures. Cancer Radiother. 2005 ; 9: 1-7.
- 3 : AUTHIER JP., ARLET PH., ARLET J., CANTAGREL A., LAROCHE M., MAZIERES B. Le test à la compresse, un examen facile pour diagnostiquer et évaluer la xérostomie. La Presse Médicale.1987 ; 16 : 1704.
- 4 : AZERAD J. Salivation. In : Physiologie de la manducation. Masson. 1992 ; 69-100
- 5 : BAUDIN P., FRERING B., BERTHET E. Acupuncture et xérostomie : présentation de l'étude clinique prospective. Acupuncture & Moxibustion. 2008 ; vol 7(3)
- 6 : BAUDUCEAU O., CHARGARI C., FAGOT T., LE MOULEC S., VEDRINE L. Chimiothérapie des cancers de la cavité orale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Stomatologie.22-065-F-10. 2007.
- 7 : BAUM BJ. Age-related vulnerability. Otolaryngol Head Neck Surg. 1992; 106 : 730-732
- 8 : BAUM B.J., TRAN S.D. Synergy between genetic and tissue engineering : Creating an artificial salivary gland. Periodontol. 2000 ; 41: 218-23.
- 9 : BENEZERY K., PEYRADE F., POISSONNET G. Cancers ORL : les grands principes thérapeutiques. Presse Med. 2007 ; 36: 1634-42
- 10 : BEN SLAMA L., DJEMIL M. La pilocarpine. Rev. Stomatol. Chir. maxillofac. 2003 ; 104(4) 245-247
- 11 : BERTERETCHE M.V., HUE O. Prothèse complète : réalité clinique, solution thérapeutique. Quintessence international. 11/2003. 292p.
- 12 : BODARD A.G., GOURMET R., LUCAS R., BONNET E., BRETON P. Implants dentaires en territoire irradié. Rev Stomatol Chir Maxillofac.2006; 107:137-142

13 : BODARD A.G., MONTBARBON X., POMMIER P., RACADOT S., SALINO S., ZROUNBA P. A new, simple maxillary-sparing tongue depressor for external mandibular radiotherapy: a case report. Head & Neck. 2009; vol. 31,11:1528-1530

14 : BONNAURE-MALLET M. et al. Les agents locaux en odonto-stomatologie. Dossier ADF,2009, 67p

15 : BRADLEY RM. Salivary secretion. In : Getchell TV ed. Smell and taste in health and disease. Raven Press. 1991

16 : BRIZEL D.M., HENKE M., WASSERMAN T.H., et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. J Clin Oncol. 2000 ;18: 3339-45.

17 : BROUSSE C., BOISAUBERT B. La qualité de vie et ses mesures. La Revue de médecine interne. 2007 ;28 : 458–462

18 : CAMILLIERI J.P., COURSAGET J. Pionniers de la radiothérapie. Lavoisier. 2005 ; 226p

19 : CHATEL C., MERIGOT A. Irradiation cervico-faciale : répercussion sur le milieu buccal. Rev Odont Stomat.2005 ; 34: 155-169

20 : CHATEL C., MERIGOT A. Irradiation cervico-faciale (2^{ème} partie) : rôle de l'odontologiste. Rev Odont Stomat.2005; 34:279-291

21 : CHOU L., DANIELS T.E., STELLER M. Electrical stimulation of salivary flow in patients with Sjogren's syndrome. J Dent Res. 1988; 67:1334-7.

22 : COPPES R.P., KONINGS A.W., VISSINK A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 ; 62:1187-94.

23 : COUJARD R., POIRIER J. Précis d'histologie humaine. Masson. 752p

24 : DADOUNE J.P. Histologie. 2^{ème} édition. Flammarion médecine-sciences. 2000 ; 320p

25 : DAISNE J.F., GREGOIRE V. Imagerie multimodale pour la définition des volumes cibles en radiothérapie. Bull Cancer. 2006; 93 (12) : 1175-82

26 : DAWES C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance and the sensation of dry mouth in man. J Dent Res. 1987 ; 66 : 648-653.

27 : DEMARD F., PIVOT X., SCHNEIDER M. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Springer-Verlag. 2003 ; 198p

28 : DILHUYDY J.M., HOARAU H., KANTOR G. Approche anthropologique du vécu de la radiothérapie. Cancer/Radiother. 2000 ; 4 : 54-9

29 : DULGUEROY P., GIGER R., GUINAND N. Xérostomie radio-induite : prévention, traitement, perspectives. Revue médicale suisse. N°127. 2007

30 : FÉKI A. et al. 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.

31 : GARG A.K., MALO M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. J Am Dent Assoc 1997;128;1128-1133

32 : GARNIER, DELAMARE. Dictionnaire illustré des termes de médecine. 29ème édition. Maloine. 2006 ; 1048p

33 : GENDEN E., GOLDSTEIN N., MORRISON S. Soins palliatifs des patients ayant un cancer de la tête et du cou. JAMA. 2008;299(15):1818-1825

34 : GOMEZ C. Physiologie et pathologie du goût. Encycl Méd Chir. Stomatologie / Odontologie, 22-009-D-10, 1999, 9 p.

35 : HAHNEL S., BEHR M. et al. Saliva substitutes for traitement of radiation-induced xerostomia-a review. Support care cancer 2009 ; 17: 1331-1343

36 : HUYNH D., LAUDENBACH P. Pour une débimétrie salivaire pratique. Une technique pondérale. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 1994 ; 95(2) : 130-3.

37 : Information dentaire spécial bouche et qualité de vie. N° 32, vol. 90- 24 sept. 2008

38 : JHA N., SEIKALY H. Phase III Randomized study: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfert protocol for management of radiation induced xerostomia. Head&Neck – DOI 10 1002/hed. february 2009

39 : JEDEL E. Acupuncture in xerostomia – a systematic review. J Oral Rehabil. 2005 ; 32:392-6.

40 : JEROME C. Etude expérimentale du test salivaire cario-analyse sur des patients subissant une radiothérapie de la sphère orofaciale. Th.Chir-dent : Nancy-1 : 2007.

41 : JULIERON M., TEMAM S. Récidives locorégionales des cancers ORL: place de la chirurgie. Bull Cancer. 2004 ; 91: 863-9.

42 : LACAU ST., GUILY J., PERIE S., BRUEL M., ROUBEAU B., SUSINI B., GAILLARD C. Troubles de la déglutition de l'adulte. Prise en charge diagnostique et thérapeutique. EMC. Oto-rhino-laryngologie, 20-801-B-10, Gastro-entérologie, 9-200-A-08, 2006.

43 : LAGERLÖF F, DAWES C. The volume of saliva in the mouth before and after swallowing. J Dent Res. 1984 ; 63 : 618-21.

44 : LAMENDIN H. Plantes, thérapeutique et hygiène buccodentaires, aujourd'hui. Chir Dent Fr. 1999 ; 959: 90-92

45 : LEGENT F., PERLEMUTER L., QUERE M. Nerfs crâniens et organes correspondants. Tome 3. Masson. 1976 ; 308p

46 : MAIRE F. et le groupe de travail SOR. Standards, options et recommandations pour une bonne pratique odontologique en cancérologie. Bull Cancer. 1999 ; 86 (7-8) : 640-65

47 : MANDET J. (CROSE, MEAUX). Principe et utilisation de la radiothérapie dans les traitements des cancers (en ligne). Disponible sur : http://www.candos.fr/etudiants/promo_2005-2008/cours-divers/radio-chimio-therapie/RADIOTHERAPIE.pdf>(consulté le 25/03/09)

48 : MEYER-LUECKEL H., KIELBASSA A.M. Utilisation de succédanés salivaires chez les patients souffrant de xérostomie. Rev Mens Suisse Odontostomatol. 2002 ; Vol 112

49 : MOIZAN H., et al. L'évaluation de la qualité de vie en cancérologie des voies aérodigestives supérieures passées au crible des odontologues hospitaliers français. Éthique et santé. 2008

50 : MUSTER D. Sialomodulateurs. Encycl Méd Chir. Stomatologie/Odontologie, 22-012-A-05, 2001, 4 p.

51 : MUSTER D. Topiques. Encycl Méd Chir. Stomatologie/Odontologie, 22-012-A-50, 2001, 14 p.

52 : MUSTER D., KUNTZMANN H., VALFREY J. Médicaments psychotropes en stomatologie et en odontologie. EMC (Elsevier SAS, Paris). Stomatologie/Odontologie. 22-012-F-10. 2005.

53 : NEBOT D. DUPAS C. Les soins dentaires conservateurs chez nos aînés. Réalité clinique vol 18 n°2, 2007, pp 129-144

54 : NETTER F. Atlas d'anatomie humaine. 4^{ème} édition. Masson. 2009. 547p

55 : POMPIGNOLI M. et al. Adhésifs et substituts de rétention en prothèse amovible. Dossiers ADF, 2007, 36p

56 : 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

57 : SEIKALY H., JHA N., HARRIS J.R., et al. Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 ; 130:956-61

58 : SROUSSI H., EPSTEIN J. Changements du modèle des lésions buccales associées à l'infection au VIH : Conséquences pour les dentistes. Pratique Clinique. Vol. 73. No 10 Décembre 2007/Janvier 2008

59 : STRECKFUS CF, WU AJ, SHIP JA, BROWN LJ. Comparison of stimulated parotid salivary glandflowrate in normotensive and hypertensive persons. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.1994; 77 : 615-619

60 : STUDER G., et al. Recommandation pour l'assainissement bucco-dentaire avant la radiothérapie à intensité modulée. Rev Mens Suisse Odontostomatol, Vol. 117 : 6/2007

61: VERAÏN A. La fluorothérapie post-radique. Rev. Stomato. Chir. Maxilo. 2004 ; 105,5 : 289-290

62 : WIJERS OB., LEVENDAG PC., BRAAKSMA MM., et al. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy : A survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. Head Neck 2002; 24:737-47.

63 : WODA A. La salivation. In : Abrégé de physiologie orofaciale. Masson. 1983; 206-221

FILHINE-TRESARRIEU (Cécile).

Xérostomie et radiothérapie cervico-faciale transcutanée : conséquences et thérapeutiques actuelles.

Nancy, 2010.

Thèse. : Chir. Dent. : Nancy-1 : 2010, 09/09

MOTS CLEFS : glandes salivaires, cancer VADS, radiothérapie cervico-faciale, xérostomie, pris en charge odontologique.

FILHINE-TRESARRIEU (Cécile). Xérostomie et radiothérapie cervico-faciale transcutanée : conséquences et thérapeutique actuelles.

Th. : Chir. Dent. : Nancy-1 : 2010, 09/ 09

La xérostomie est une des conséquences majeures de la radiothérapie cervico-faciale transcutanée des cancers des voies aéro-digestives supérieures.

Cette sécheresse buccale entraîne des modifications non négligeables sur la cavité buccale mais également sur l'ensemble de l'organisme tant sur le plan physique que psychologique.

Les mesures préventives comme traitement prophylactique restent indispensables et le panel des recherches sur la préservation du potentiel sécréteur des glandes salivaires irradiées laisse apercevoir des perspectives thérapeutiques intéressantes dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients.

.

JURY : Président M. le Professeur J.P. LOUIS

Assesseurs Mme le Professeur C. STRAZIELLE

Mme le Docteur J. BEMER

Mme le Docteur MECELLEM

Adresse de l'auteur : Cécile FILHINE-TRESARRIEU

9, les Abatteux

88370 BELLEFONTAINE

