



HAL
open science

Aspects qualitatifs de la salive dans le cadre de la radiothérapie cervico-faciale : revue systématique de la littérature

Jocelyn Guibert

► To cite this version:

Jocelyn Guibert. Aspects qualitatifs de la salive dans le cadre de la radiothérapie cervico-faciale : revue systématique de la littérature. Chirurgie. 2018. dumas-01771635

HAL Id: dumas-01771635

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01771635>

Submitted on 19 Apr 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.

Université de Bordeaux
Collège des Sciences de la santé
UFR des Sciences Odontologiques

Année 2018

N°20

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par Jocelyn GUIBERT

Né le 11 octobre 1991 à Saint Claude

Le 29/03/2018

**Aspects qualitatifs de la salive dans le cadre de la
radiothérapie cervico-faciale : revue systématique de la
littérature**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Johan SAMOT

Membres du jury

| | | |
|------------|-------------|---------------------------------------|
| Président | M.S CATROS | Professeur des Universités |
| Directeur | M.J SAMOT | Maitre de Conférences des Universités |
| Rapporteur | M.A NAVEAU | Maitre de Conférences des Universités |
| Assesseur | Mme C BADET | Maitre de Conférences des Universités |
| Invité | M.C DUPIN | Praticien Hospitalier |

UNIVERSITE DE BORDEAUX

MAJ
25/09/2017

Président M. TUNON DE LARA Manuel
Directeur de Collège des Sciences de la Santé M. PELLEGRIN Jean-Luc

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Directrice Mme BERTRAND Caroline 58-01
Directrice Adjointe – Chargée de la Formation initiale Mme ORIEZ-PONS Dominique 58-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche M. FRICAIN Jean-Christophe 57-01
Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales M. LASSERRE Jean-François 58-01

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | | |
|--------------------|-------------|--|-------|
| Mme Caroline | BERTRAND | Prothèses | 58-01 |
| Mme Marie-José | BOILEAU | Orthopédie dento-faciale | 56-01 |
| M. Sylvain | CATROS | Chirurgie orale | 57-01 |
| Mme Véronique | DUPUIS | Prothèses | 58-01 |
| M. Bruno | ELLA NGUEMA | Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux | 58-01 |
| M. Jean-Christophe | FRICAIN | Chirurgie orale | 57-01 |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | | | |
|--------------------|--------------|---|-------|
| Mme Elise | ARRIVÉ | Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale | 56-02 |
| Mme Cécile | BADET | Biologie orale | 57-01 |
| M. Etienne | BARDINET | Orthopédie dento-faciale | 56-01 |
| M. Michel | BARTALA | Prothèses | 58-01 |
| M. Cédric | BAZERT | Orthopédie dento-faciale | 56-01 |
| M. Christophe | BOU | Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale | 56-02 |
| Mme Sylvie | BRUNET | Chirurgie orale | 57-01 |
| M. Stéphane | CHAPENOIRE | Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux | 58-01 |
| M. Jacques | COLAT PARROS | Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux | 58-01 |
| M. Jean-Christophe | COUTANT | Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux | 58-01 |
| M. François | DARQUE | Orthopédie dento-faciale | 56-01 |
| M. François | DE BRONDEAU | Orthopédie dento-faciale | 56-01 |
| M. Yves | DELBOS | Odontologie pédiatrique | 56-01 |
| M. Raphael | DEVILLARD | Dentisterie restauratrice, endodontie | 58-01 |
| M. Emmanuel | D'INCAU | Prothèses | 58-01 |
| M. Dominique | GILLET | Dentisterie restauratrice, endodontie | 58-01 |
| M. Jean-François | LASSERRE | Prothèses | 58-01 |
| M. Yves | LAUVERJAT | Parodontologie | 57-01 |
| Mme Odile | LAVIOLE | Prothèses | 58-01 |
| M. Jean-Marie | MARTEAU | Chirurgie orale | 57-01 |
| Mme Javotte | NANCY | Odontologie pédiatrique | 56-01 |
| M. Adrien | NAVEAU | Prothèses | 58-01 |
| Mme Dominique | ORIEZ | Dentisterie restauratrice, endodontie | 58-01 |

| | | | | |
|-----|---------------|---------|---|-------|
| M. | Jean-François | PELI | Dentisterie restauratrice, endodontie | 58-01 |
| M. | Philippe | POISSON | Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale | 56-02 |
| M. | Patrick | ROUAS | Odontologie pédiatrique | 56-01 |
| M. | Johan | SAMOT | Biologie orale | 57-01 |
| Mme | Maud | SAMPEUR | Orthopédie dento-faciale | 56-01 |
| M. | Cyril | SEDARAT | Parodontologie | 57-01 |
| Mme | Noélie | THEBAUD | Biologie orale | 57-01 |
| M. | Eric | VACHEY | Dentisterie restauratrice, endodontie | 58-01 |

ASSISTANTS

| | | | | |
|-------|---------------|-----------------|---|-------|
| Mme | Audrey | AUSSEL | Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux | 58-01 |
| M. | Wallid | BOUJEMAA AZZI | Dentisterie restauratrice, endodontie | 58-01 |
| Melle | Camille | BOULÉ-MONTPEZAT | Odontologie pédiatrique | 56-01 |
| Melle | Anaïs | CAVARÉ | Orthopédie dento-faciale | 56-01 |
| M. | Hubert | CHAUVEAU | Dentisterie restauratrice, endodontie | 58-01 |
| M. | Mathieu | CONTREPOIS | Prothèses | 58-01 |
| M. | Jean-Baptiste | CULOT | Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux | 58-01 |
| Mme | Clarisse | DE OLIVEIRA | Orthopédie dento-faciale | 56-01 |
| M. | Cédric | FALLA | Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale | 56-02 |
| Mme | Mathilde | FENELON | Chirurgie orale | 57-01 |
| Mme | Elsa | GAROT | Odontologie pédiatrique | 56-01 |
| Mme | Agathe | GREMARE | Biologie orale | 57-01 |
| Mme | Olivia | KEROUREDAN | Dentisterie restauratrice, endodontie | 58-01 |
| M. | Adrien | LASTRADE | Prothèses | 58-01 |
| M. | Alexandre | MARILLAS | Dentisterie restauratrice, endodontie | 58-01 |
| M. | Emmanuel | MASSON-REGNAULT | Chirurgie orale | 57-01 |
| Mme | Marie | MÉDIO | Orthopédie dento-faciale | 56-01 |
| Mme | Meryem | MESFIOUI | Parodontologie | 57-01 |
| Mme | Darrène | NGUYEN | Biologie orale | 57-01 |
| M. | Ali | NOUREDDINE | Prothèses | 58-01 |
| Mme | Chloé | PELOURDE | Orthopédie dento-faciale | 56-01 |
| M. | Antoine | PEPELUT | Parodontologie | 57-01 |
| Mme | Charlotte | RAGUENEAU | Prothèses | 58-01 |
| Mme | Noëlla | RAJONSON | Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale | 56-02 |
| M. | Clément | RIVES | Dentisterie restauratrice, endodontie | 58-01 |
| M. | Thibaut | ROULLAND | Prothèses | 58-01 |
| M. | François | ROUZÉ L'ALZIT | Prothèses | 58-01 |
| Mme | Audrey | SAY LIANG FAT | Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale | 56-02 |

REMERCIEMENTS

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Sylvain CATROS

Professeur des universités-Praticien hospitalier

Sous-section chirurgie orale 57-01

C'est un réel honneur de vous avoir comme président de ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, ainsi que pour les enseignements que vous m'avez délivrés durant ma formation à Pellegrin.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre directeur de thèse

Monsieur le Docteur Johan SAMOT

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Biologie-Orale 57-01

Je voudrais te remercier tout particulièrement, toi qui a dirigé ce travail tout au long de cette année. Tu as toujours été disponible, à l'écoute de mes nombreuses questions, et tu t'es toujours intéressé à l'avancée de mes travaux. Les nombreuses discussions que nous avons eues ainsi que tes conseils sont pour beaucoup dans le résultat final de ce travail. Je te remercie pour ta capacité d'analyse, ta bonne humeur, ton enthousiasme et ton enseignement clinique à Pellegrin le vendredi. Enfin, tes nombreuses relectures et corrections le jeudi matin ont été très appréciables. Cette thèse je te la dois beaucoup. Pour tout cela merci.

A notre Rapporteur de thèse

Monsieur le Docteur Adrien NAVEAU

Maitre de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

Sous-section Prothèses 58-01

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse ainsi que d'avoir consacré votre temps à la relecture de ce travail. Merci pour vos précieux conseils le mardi 6 mars.

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A notre Assesseur

Madame le Docteur Cecile BADET

Maitre de Conférences des universités-Praticien Hospitalier

Sous-section Biologie orale 57-01

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse et je vous en suis très reconnaissant

Veillez recevoir ici l'affirmation de mon profond respect.

A notre invité

Monsieur le docteur Charles DUPIN

Praticien Hospitalier

Radiothérapeute

Je vous remercie d'avoir accepté l'invitation pour siéger au jury de thèse. Merci pour votre accueil que vous m'avez réservé à l'hôpital ainsi que vos nombreux conseils et votre point de vue de radiothérapeute.

A mes proches :

A ma mère, sans toi, cette thèse n'aurait jamais vue le jour parce que tout simplement je ne serai jamais arrivé jusqu'ici sans toi. Malgré mon éloignement depuis de (trop) nombreuses années, ta confiance, ta tendresse, ton amour me portent et me guident tous les jours. Merci pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

A mon père, mon mentor en dentisterie ! Tu m'as transmis ta passion et ton savoir-faire et à cultiver le goût du bonheur. Merci pour ton soutien inconditionnel tout au long du chemin parcouru, pour être toujours là dans les moments qui comptent pour moi. J'espère te rendre fier.

A toi Morgane, aucun mot ne peut exprimer toute la reconnaissance que j'ai envers toi, toi qui a toujours été à mes côtés ! Merci pour ces huit années d'amour sans faille.

A mon frangin Simon, pour toutes les merveilleuses années passées à tes côtés. Miracle tu y as survécu ! ahahahahaha. Pour nos éternels fous rires, notre complicité, et ton exemple comme grand frère.

A ma frangine Sophie, c'est toi qui me manqueras le plus en ce 29 Mars 2018 mais ta place est quand même réservée au premier rang de l'amphi.

A mes grands-parents, mes tantes et oncles, cousines et cousin, pour leur amour inconditionnel, leur complicité bienveillante et leur tendresse infinie.

A Johann, mon coloc, mon frangin, mon pote, mon sage et mon fou. Tu m'as toujours soutenu et encouragé et ce depuis le lycée. A notre amitié sans faille. Merci pour ta patience sans limite.

A Arnaud, mon fameux compère et complice, pour ces 6 années étudiantes à Bordeaux, à ces fous rires à commencer par rue Henri 4, 21 rue de Bègles et maintenant au 48 rue des vivants ;). A nos soirées à la patchangaaaaa ahahahah, à cette fameuse poubelle COLLEE...

A Jeremy, pour nos soirées variées et nos confidences enivrées, ton inestimable amitié empreinte d'une véritable authenticité et d'une grande sincérité.

A Kiko, plus qu'un ami, un frère, qui a traversé l'atlantique pour assister à ma thèse. Quelle belle preuve d'amitié !!!! Merci pour tous ces moments inoubliables en Guadeloupe.

A Hugo, mon frère de cœur avec qui j'ai fait les 400 coups et ce n'est pas terminé.

A François, mon acolyte à la faculté et dans la vie. Merci pour tes précieux conseils.

A Laurent et Sophie pour m'avoir fait confiance et donné l'opportunité de faire mes preuves dans leur cabinet pendant ces 4 mois de remplacement.

Vous êtes venus de loin pour m'encourager, merci pour votre présence et vos encouragements sans faille.

Table des matières

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES | 13 |
| 1.1 | ANATOMO-HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DES GLANDES SALIVAIRES | 13 |
| 1.2 | ROLES ET FONCTIONS DE LA SALIVE : | 14 |
| 1.2.1 | <i>Protection et lubrification des muqueuses</i> | 14 |
| 1.2.2 | <i>Pouvoir tampon</i> | 15 |
| 1.2.3 | <i>Maintien de l'intégrité des tissus dentaires</i> | 15 |
| 1.2.4 | <i>Propriétés antimicrobiennes</i> | 16 |
| 1.2.5 | <i>Gustation, déglutition et digestion</i> | 17 |
| 1.3 | COMPOSITION SALIVAIRE : | 18 |
| 1.3.1 | <i>Constituants organiques</i> : | 18 |
| 1.3.1.1 | Immunoglobuline A : | 18 |
| 1.3.1.2 | Mucines : | 19 |
| 1.3.1.3 | Alpha amylase salivaire | 19 |
| 1.3.1.4 | Protéines riches en proline : | 20 |
| 1.3.1.5 | Stathérines : | 20 |
| 1.3.1.6 | Les cystatines : | 21 |
| 1.3.1.7 | Les défensines : | 21 |
| 1.3.1.8 | Les lactoperoxydases : | 21 |
| 1.3.1.9 | Lysozyme : | 22 |
| 1.3.1.10 | Lactoferrine : | 22 |
| 1.3.1.11 | Histatines : | 22 |
| 1.3.1.12 | Lipase salivaire : | 23 |
| 1.3.1.13 | Les métalloprotéinases matricielles (MMPs) | 23 |
| 1.3.1.14 | Les protéines BPI et PLUNC : | 24 |
| 1.3.1.15 | EGF (Epidermal Growth Factor) : | 24 |
| 1.3.1.16 | Anhydrases carboniques : | 25 |
| 1.3.2 | <i>Constituants inorganiques</i> : | 26 |
| 1.4 | ETIOLOGIES DE LA XEROSTOMIE : | 26 |
| 1.5 | CONTEXTE D'IRRADIATION DES GLANDES SALIVAIRES : | 27 |
| 1.6 | DOSE DE TOLERANCE DES GLANDES SALIVAIRES : | 28 |
| 1.7 | HYPOSALIE POST RADIOTHERAPIE : | 28 |
| 2. | MATERIELS ET METHODES..... | 31 |
| 2.1 | STRATEGIE DE RECHERCHE..... | 31 |
| 2.2 | CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES : | 31 |
| 2.3 | EXTRACTION DES DONNEES ET SYNTHESE : | 31 |
| 3. | RESULTATS : | 32 |
| 4. | DISCUSSION : | 54 |
| 5. | BIBLIOGRAPHIE | 59 |

Liste des figures :

Figure 1 : Diamant des fonctions des salives

Figure 2 : Etiologies des sécheresses buccales

Figure 3 : Méthodologie du flux de recherche de la revue systématique

Figure 4 : Méthodes utilisées et protéines étudiées dans les 17 articles inclus :
tableau récapitulatif.

Figure 5 : Fréquence d'apparition et de variation des protéines étudiées dans les
articles inclus.

Liste des abréviations :

APMA : acide aminophénylmercurique
BPI : Bacterial Permeability Increasing
cGy : CentiGray
CP : Céruloplasmine
EGF : Epidermal growth factor
FGB/FIBB : Fibrinogen beta chain
Fx : Fraction
Gy : Gray
IL : Interleukines
IMRT : Intensity-Modulated Radiation Therapy
kDa : Kilodalton
MEC : Matrice Extra Cellulaire
MCP : Monocyte Chemoattractant Protein
OM : Oral Mucositis
PAE : Pellicule Acquisée Exogène
PLUNC : Palate, lung, and nasal epithelium clone protein
PRTN3 : Protéinase 3
PSRT : Parotid Sparing Radiation Therapy
pSS : Primary Sjogren Syndrome
QOL : Quality Of Life
RT : Radiothérapie
SLG : Sublingual Gland
SMG : Submandibular Gland
SNC : Système Nerveux Central
SNS : Salive Non Stimulée
SS : Salive Stimulée
S PLUNC : Short PLUNC
L PLUNC : Long PLUNC
TIMP : Inhibitor of Metalloprotéinases
TNF : Tumor Necrosis Factor
VEGF : Vascular endothelial growth factor

Introduction

La cavité buccale est le siège de plusieurs fonctions importantes : la gustation, mastication, déglutition, digestion et la phonation où la salive joue un rôle primordial. En effet, la salive a à la fois une action lubrifiante, de défense, protection, cicatrisation et de nettoyage de la cavité buccale. Elle permet grâce à son pouvoir tampon de réguler le pH dans la cavité buccale pour maintenir une homéostasie adéquate.

Les scientifiques s'intéressent de plus en plus à la salive comme outil diagnostique dans l'objectif d'identifier des biomarqueurs de pathologies spécifiques. Elle présente l'avantage d'être facile à recueillir, à manipuler et d'être moins invasive qu'un prélèvement sanguin.

La radiothérapie est souvent nécessaire dans la prise en charge d'une tumeur dans la région ORL. Souvent la radiothérapie implique le traitement primaire d'une tumeur, et peut être concomitante à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie. Les conséquences induites par les rayonnements sur les tissus oraux peuvent être divisés en effets précoces (muqueuse, goût, glandes salivaires), intermédiaires (goût, glandes salivaires) et tardifs (glandes salivaires, dentition, parodonte, os, muscles, articulations)(1).

Les dommages radio induits des glandes salivaires entraînent une diminution rapide du débit salivaire après le début de la radiothérapie et la gravité de ces effets dépend de la dosimétrie, la dose totale, du nombre de fraction et de la durée du traitement.

Le débit salivaire commence progressivement à se rétablir après radiothérapie et ce n'est qu'après 5 ans que le débit moyen de la parotide peut revenir à des niveaux de base. Cependant, 21% des patients souffrent encore d'une baisse importante du débit salivaire 5 ans après la radiothérapie (2).

Une meilleure connaissance des changements du protéome salivaire pourrait permettre de dépister des marqueurs spécifiques pour la prédiction de la santé bucco-dentaire, de suivre les effets du traitement ou de prendre des mesures préventives avant/pendant et après radiothérapie (RT).

Par conséquent l'objectif de cette revue est d'identifier les modifications du protéome salivaire pendant et après RT et d'identifier au sein même de ce protéome, des protéines qui pourraient avoir un intérêt dans le maintien d'une bonne santé orale.

1. Rappels bibliographiques

1.1 Anatomo-histologie et physiologie des glandes salivaires

Il existe 6 glandes majeures : les glandes parotides, les glandes sous maxillaires et les glandes sublinguales. Les glandes salivaires mineures ou accessoires sont très nombreuses et disséminées sur toute la surface de la muqueuse buccale exceptée au niveau des gencives, du vermillon des lèvres, partie antérieure du palais dur et sur la partie antérieure de la face dorsale de la langue.

La glande parotide est la plus volumineuse, elle est située en arrière de la branche montante de la mandibule, en dessous du conduit auditif externe, en avant des apophyses mastoïdes et styloïdes. Son poids est de 25 à 30g. La forme triangulaire de la loge parotidienne donne sa forme à la glande parotidienne qui se moule sur les tendons, les ligaments, les muscles et s'insinue dans tous les interstices. Elle se compose de deux lobes : l'un superficiel, l'autre profond. Entre les deux lobes circule un paquet vasculonerveux comprenant le nerf facial et les artères et veines nourricières. Elle sécrète la salive dans la cavité buccale par l'intermédiaire des orifices de Sténon (situés sur la face intérieure de la joue au niveau des deuxième molaires maxillaire) (3).

La glande sous maxillaire est de forme ovalaire. Elle est située sur le côté interne de la branche et du corps de la mandibule. Elle pèse environ 7g et son canal excréteur est le canal de Wharton (situé en avant du frein de la langue) (4).

La glande sublinguale est située dans le plancher buccal, au-dessous de la muqueuse du sillon alvéololingual. C'est une agglomération de glandules et il y a autant de canaux excréteurs qu'il y a de glandes. Le plus important de ces canaux est le canal de Rivinus (il longe le canal de Wharton pour soit s'aboucher avec celui-ci soit par un orifice situé sur la caroncule sous linguale).

Les glandes salivaires sont enfermées dans une capsule conjonctive fibreuse. Les cellules sécrétrices forment des unités sécrétoires fusionnant pour former des canaux.

Deux types de cellules produisent de la salive : les cellules séreuses qui sécrètent une salive sans mucine et les cellules muqueuses qui sécrètent une salive visqueuse riche en mucines.

La parotide est presque exclusivement constituée de cellules séreuses alors que les autres glandes sont mixtes (4).

1.2 Rôles et fonctions de la salive :

Les deux glandes parotides produisent environ 60% du débit salivaire en période digestive. Il s'agit d'une salive séreuse, sans mucine, fluide, abondante, avec de nombreuses enzymes facilitant la digestion des aliments.

Les glandes sous maxillaires produisent 20 % du débit salivaire. Contrairement aux parotides, elles produisent sans stimulation digestive et synthétisent une salive visqueuse favorisant la déglutition.

La sécrétion des autres glandes est relativement faible (5% pour les glandes sublinguales, et <5% pour les glandes accessoires en période digestive (3)).

L'homme produit entre 750 et 1000 ml de salive par jour selon trois périodes :

1. Repos : 0,5 ml/min
2. Stimulation : 1 à 2 ml/min
3. Sommeil profond : 0,05 ml/min (4)

La salive a de multiples fonctions : mécanique, d'humidification et lubrification, protectrice, digestive, trophique pour les dents et fonction d'élimination et de détoxification.

1.2.1 Protection et lubrification des muqueuses

Les mucines de la salive et les protéines riches en proline basiques glycosylées (PRP-g) jouent un rôle majeur dans la lubrification des tissus buccaux. Cette lubrification diminue les traumatismes provoqués par la mastication, la déglutition et la phonation sur les tissus mous. Elle limite aussi la déshydratation buccale induite par la respiration. Le caractère viscoélastique de la salive aide à maintenir un film continu et intact sur les tissus mous et durs. Quand le flux salivaire est diminué, des zones de muqueuse non protégées deviennent plus sensibles à l'abrasion et s'ulcèrent (5).

La salive agit enfin comme une barrière contre les irritants. Ceux-ci incluent les enzymes protéolytiques et hydrolytiques bactériennes ou présents dans les aliments et le biofilm, ainsi que les agents potentiellement cancérigènes (alcool, tabac, etc.). Certaines des protéines salivaires, notamment les PRP-b, ont la capacité de se lier aux tanins, protégeant ainsi la muqueuse buccale de leurs effets délétères (3). La salive joue également un rôle de tampon vis-à-vis des chocs thermiques et limiterait les dommages sur les muqueuses.

1.2.2 Pouvoir tampon

Le pouvoir tampon de la salive augmente avec la stimulation, il est presque inefficace pendant les périodes de faible débit (le pH salivaire peut descendre alors à un niveau de 5,3) (3). Ce pouvoir repose sur la présence de bicarbonates, de phosphates, d'urée, d'amphotères et de certaines protéines et enzymes. Les bicarbonates ont un rôle prépondérant dans la neutralisation des acides de par leurs propriétés intrinsèques. Ces bicarbonates, tout comme l'urée, permettent aussi la synthèse d'ammoniac qui, après avoir été métabolisé par le biofilm, a la capacité d'augmenter le pH. Hormis ces bicarbonates, plus de 90 % du pouvoir tampon de la salive est attribué à des peptides de bas poids moléculaire riches en histidine (3).

1.2.3 Maintien de l'intégrité des tissus dentaires

Les tissus dentaires peuvent subir des pertes de substance par des mécanismes variés comme l'abrasion, l'attrition et l'érosion. L'abrasion est due au frottement de corps étrangers contre les dents. La plupart des aliments que nous mangeons ne sont pas abrasifs et ne sont pas une source fréquente de perte d'émail. L'abrasion survient principalement chez des personnes utilisant des dentifrices abrasifs, des brosses à dents rigides ou ayant des parafonctions (onychophagie, fumeur de pipe, etc.). L'effet protecteur de la salive repose sur son action lubrifiante par formation de la pellicule acquise exogène (PAE) sur l'émail. Le processus d'attrition, très similaire au précédent, est cette fois dû aux contacts répétés entre les dents antagonistes qui est une caractéristique naturelle du vieillissement (cependant, une usure excessive

peut se produire chez des personnes atteintes de bruxisme). Encore une fois, l'effet protecteur de la salive est le résultat de sa capacité à former la PAE, qui agit comme un lubrifiant.

L'érosion est causée par l'action d'acides extrinsèques sur les dents. L'émail est sensible à un environnement dont le pH est inférieur à son pH critique. Pour la salive, le pH critique à l'égard des minéraux dentaires est compris entre 5,5 et 6,5 (3). Il est inversement proportionnel à la concentration salivaire en calcium et en phosphate. Il existe de nombreuses sources possibles d'acides (boissons gazeuses, jus de fruits, vin, exposition professionnelle à des vapeurs acides, médicaments acides comme l'aspirine, etc.), y compris lors de maladies (reflux gastro-œsophagien, boulimie, anorexie, etc.). D'une part, la salive inhibe les phénomènes de déminéralisation grâce à son pouvoir tampon, qui contrôle la neutralité du pH salivaire, d'autre part, elle renforce la charge minérale de surface par sursaturation locale d'éléments tels que le calcium, les phosphates et le fluor, permettant les phénomènes de maturation et de reminéralisation des cristaux d'hydroxyapatite après attaque acide.

1.2.4 Propriétés antimicrobiennes

Une quatrième fonction de la salive est son activité antimicrobienne. La cavité buccale est par essence, exposée à de multiples micro-organismes potentiellement pathogènes. Le milieu buccal a développé des stratégies variées pour contenir les infections. La desquamation de son épithélium stratifié en est une, mais les salives sont essentielles. Elles exercent leurs fonctions antibactériennes par plusieurs protéines et peptides : peroxydases, agglutinines, mucines, lysozyme, lactoferrine, histatines, défensines, etc. qui jouent un rôle majeur dans nos défenses innées, en plus de l'action des immunoglobulines. Il y a par ailleurs un effet de chasse, dû à la déglutition chaque minute de 0,05 à 2 ml de fluide oral, entraînant les micro-organismes qui n'ont pu adhérer aux surfaces dentaires ou muqueuses (4). Les sécrétions salivaires contribuent de diverses manières à contrôler dans la cavité buccale l'infection par certains virus, mais tous les virus ne sont pas contrariés dans leur virulence dans la cavité buccale.

1.2.5 Gustation, déglutition et digestion

La salive facilite la formation du bol alimentaire, ainsi que la déglutition, grâce aux enzymes, telles l' α -amylase et la lipase, qui participent aux premières étapes de la digestion des sucres et des graisses.

La salive joue également un rôle dans la gustation. Les aliments contiennent des substances gustatives diverses telles que des minéraux, des ions, des polysaccharides et des acides aminés. Certaines d'entre elles interagissent chimiquement avec la salive avant leur fixation aux sites récepteurs du goût. Les bicarbonates salivaires (HCO_3^-) sont les meilleurs tampons vis-à-vis d'une baisse de pH. Cette capacité fait ainsi baisser l'intensité du goût aigre de certains aliments, son récepteur spécifique étant sensible aux ions H^+ .

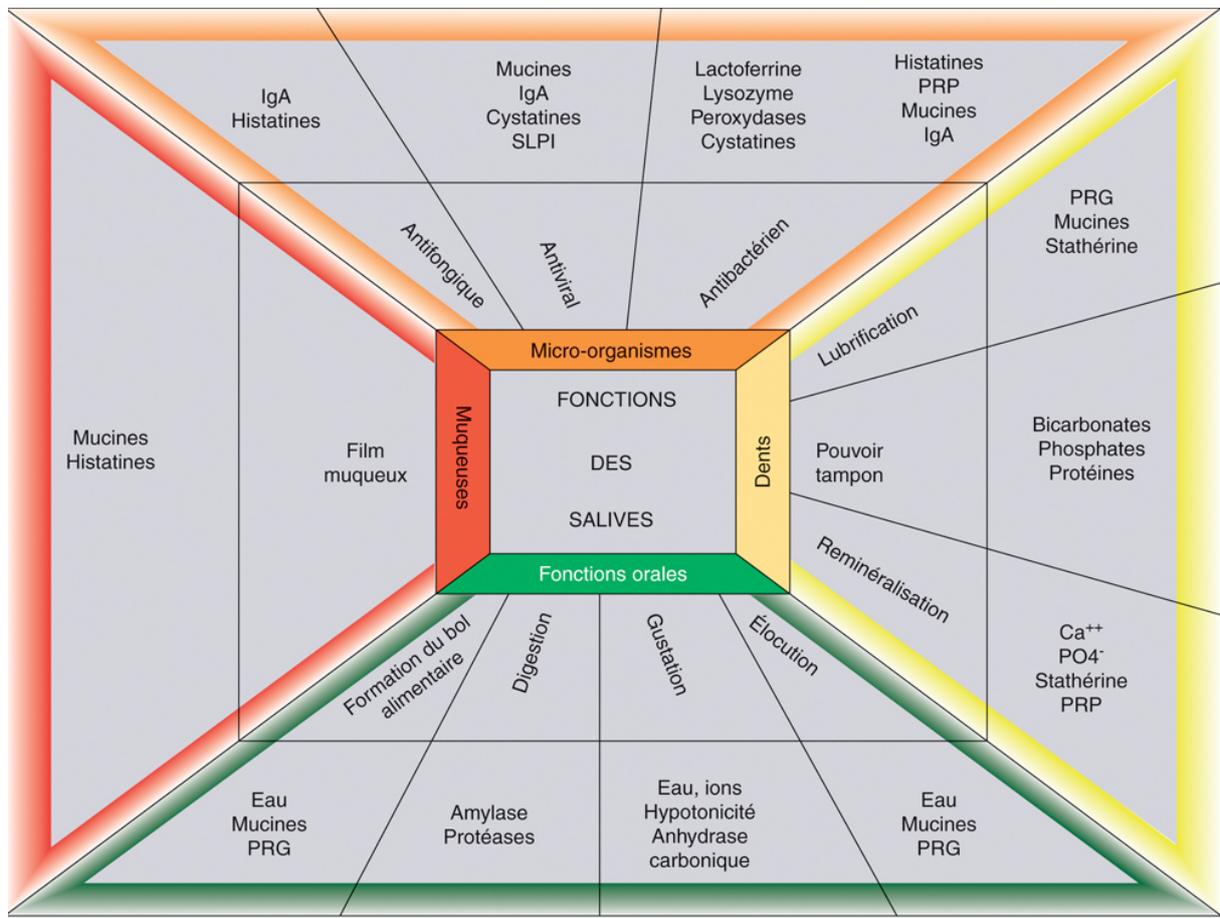


Figure 1: Diamant des fonctions des salives (6).

1.3 Composition salivaire :

La salive est un mélange complexe de sécrétions produites par les glandes salivaires, résidus alimentaires, fluide gingival, de cellules épithéliales desquamées, de bactéries orales non adhérentes etc....

Elle est composée à 99% d'eau et le 1% restant est représenté par des composants organiques et inorganiques. Son pH varie entre 5,3 et 7,8 chez l'Homme (3).

1.3.1 Constituants organiques :

L'essentiel des composants organiques de la salive est représenté par des protéines. Plus de 1300 protéines ont été identifiées mais la nature et le rôle précis de nombre d'entre elles sont encore inconnus.

Ces protéines sont classées en fonction de leurs origines :

- **Protéines extrinsèques** : issues du sérum. Elles sont représentées par les albumines d'origine sérique, les IgA, IgG, IgM, des alpha et bêta-globulines, les calprotectines ou d'autres protéines du système immunitaire. Leur concentration diminue lorsque le débit salivaire augmente.

1.3.1.1 Immunoglobuline A :

Les IgA sont les immunoglobines les plus représentées : leur concentration salivaire est largement supérieure à la concentration sérique. Leur concentration varie de 20 à 230 µg/ml pour la salive produite par les glandes parotides et de 41 µg/ml pour la salive issue des glandes submandibulaires (SMG) et des glandes sublinguales (SLG)(3). La très grande majorité des éléments potentiellement antigéniques de l'environnement pénètre par voie buccale ou respiratoire et se trouve en contact avec les IgA sécrétoires (IgAs). Ceux-ci permettent leur élimination par différents mécanismes :

- En limitant l'adhésion bactérienne par fixation des IgA.

- En favorisant la clairance bactérienne par agrégation des bactéries : les IgA possèdent quatre sites anticorps et possèdent une forte activité agglutinante.
 - En neutralisant les toxines bactériennes par formation de complexes immuns(7).
- **Protéines intrinsèques** : très nombreuses et sont synthétisées par les glandes salivaires elles-mêmes :

1.3.1.2 Mucines :

Elles représentent environ 16% du total des protéines présentes dans la salive mixte. Ce sont des protéines ramifiées et sécrétées principalement par les glandes sublinguales.

On distingue deux grandes familles de mucines :

- ☞ **MG1**, molécules à poids moléculaires élevés supérieur à 1 MDA. Les séquences codantes pour les MG1 sont les gènes MUC5B et dans une moindre mesure MUC4.
- ☞ **MG2**, molécules à bas poids moléculaire compris entre 200 et 250 KDA. Les séquences codantes pour les MG2 sont les gènes MUC7.

Ces glycoprotéines polymérisent en milieu aqueux et retiennent de grandes quantités d'eau pour former un gel visqueux recouvrant les tissus de la cavité orale conférant ainsi à la salive son pouvoir de lubrifiant. La meilleure lubrification est obtenue à l'aide des mucines sécrétées par les glandes mineures (3). Ces mucines participent aussi à l'élaboration de la pellicule exogène acquise par agrégation des bactéries, de cellules desquamées et de tanins alimentaires aux surfaces dentaires. Elles seraient aussi la première ligne de défense contre les effets néfastes des polyphénols (3).

1.3.1.3 Alpha amylase salivaire

Encore appelée ptyaline, cette protéine représente 30% des protéines totales. Elle est sécrétée en majorité par la glande parotide, 20 % par les glandes sous maxillaires et les glandes sublinguales n'en produisent que très peu. Elle participe à la dégradation des amidons alimentaires en maltose par l'hydrolyse de liaisons

glucidiques. Son action est de courte durée car inhibée par le pH acide de l'estomac après déglutition (3).

1.3.1.4 Protéines riches en proline :

Elles se caractérisent par une forte représentation de l'acide aminé proline. La famille des PRP représente près de deux tiers du total de la salive parotidienne et sous maxillaire. Les PRP sont codées par une famille de six gènes (PRH1 et 2, PRB1 à 4) qui génèrent une vingtaine de formes de PRP.

On peut les classer en trois groupes :

- ☞ Les PRP acides : issues des trois glandes salivaires, contribuent au maintien de l'homéostasie du calcium dans la cavité buccale. Possibilité de liaison aux surfaces amélaire et peuvent contribuer à la formation de la pellicule acquise exogène. Elles peuvent aussi fixer le calcium ionisé de la salive et inhiber la précipitation secondaire du phosphate de calcium à partir de la salive et peuvent servir de récepteurs pour certaines bactéries.
- ☞ Les PRP basiques : sécrétées exclusivement par les glandes parotides. Leur rôle n'est pas encore bien compris, mais il serait de protéger le tractus gastro-intestinal des effets toxiques des tanins (3).
- ☞ Les PRP basiques glycosylées : peuvent se lier à plusieurs types de germes (comme *Fusobacterium nucleatum*). Ils agissent comme un lubrifiant.

Les PRP sont connues pour pouvoir agir avec les tanins présents dans certains produits alimentaires végétaux (comme le thé et le vin rouge par exemple).

1.3.1.5 Stathérines :

Les stathérines sont des phosphoprotéines produites par les glandes parotides et sous maxillaires. Les stathérines sont capables d'inhiber la précipitation spontanée des phosphates de calcium dans une salive sursaturée.

Elles ont une forte affinité pour l'hydroxyapatite et participent à la formation de la pellicule acquise exogène.

1.3.1.6 Les cystatines :

Les cystatines sont des inhibiteurs des cystéines endo ou exo protéases réduisant leurs effets délétères. Les glandes sous maxillaires et sublinguales produisent les cystatines de type S, SA, SN, et D qui semblent spécifiques de la salive. On retrouve aussi la cystatine C probablement apportée par le fluide gingival. Comme les sthathérines, elles contribuent à la formation de la pellicule acquise exogène et contrôlent la transformation des phosphates de calcium dans le milieu oral.

1.3.1.7 Les défensines :

Les défensines sont une famille de peptides antimicrobiens que l'on peut classer en deux groupes : les alpha défensines et les bêta défensines.

On distingue quatre alpha défensines synthétisées sous forme de précurseurs par les leucocytes polynucléaires neutrophiles et qui gagnent la cavité buccale essentiellement via le fluide gingival.

Les bêta défensines présentent des points communs avec les alpha défensines mais s'en distinguent par leurs séquences en acides aminés et par leurs origines. En effet, elles sont produites par les cellules épithéliales de la muqueuse orale et des glandes salivaires.

Les alpha et bêta défensines exercent leurs effets microbiens sur les bactéries gram négatif, les bactéries à gram positif, les champignons voire certains virus.

1.3.1.8 Les lactoperoxydases :

Elles ont deux origines :

- ☞ La lactoperoxydase salivaire humaine synthétisée et sécrétée par les glandes salivaires.
 - ☞ La myéloperoxydase, synthétisée par le polynucléaire neutrophile migrant dans la cavité buccale par le sulcus gingival. Les myéloperoxydases représentent entre 30 et 75% du total des peroxydases.
- Les lactoperoxydases sont des enzymes contribuant à rendre un milieu antiseptique en utilisant le thiocyanate comme substrat. Celui-ci est oxydé par ces enzymes en utilisant le peroxyde d'hydrogène, produisant alors

des ions hypothiocyanite qui dénaturent les protéines bactériennes (de nombreux BDB, dentifrices ont été supplémentés en peroxyde d'hydrogène afin de renforcer l'activité de ces enzymes).

1.3.1.9 Lysozyme :

Encore appelé muramidase, est une enzyme salivaire capable d'hydrolyser la liaison β 1-4, liant l'acide N-acétyl-muramique à la N-acétyl-glucosamine du peptidoglycane bactérien (7). Il représente 10% des protéines totales. Il a un pouvoir antiseptique et agit comme une enzyme lytique capable de lyser des bactéries en particulier celles à Gram positif, indépendamment de leurs pouvoirs pathogènes. Il peut aussi lyser des germes fongiques. En revanche, les bactéries à Gram négatif sont relativement résistantes à cette enzyme grâce à leur couche externe de lipopolysaccharides (caractéristiques des Gram-).

1.3.1.10 Lactoferrine :

La lactoferrine est une protéine fixatrice du fer, appartenant à la famille des transferrines. Elle possède des propriétés bactériostatiques, bactéricides, virucides et fongicides. Sa sécrétion est majoritairement assurée par les polynucléaires neutrophiles présents au niveau du parenchyme glandulaire et parfois par les cellules épithéliales des muqueuses orales.

1.3.1.11 Histatines :

Les histatines sont des protéines cationiques riches en histidine sécrétées par les glandes parotidiennes et sous maxillaires. Les histatines ont des propriétés antibactériennes, mais surtout antifongiques voire candidacides. Par leur forte affinité pour les hydroxyapatites, elles contribuent à la formation de la pellicule acquise exogène. Leurs formes prédominantes sont l'histatine 1, 3 et 5.

1.3.1.12 Lipase salivaire :

C'est une protéine principalement produite par les glandes linguales de von Ebner, située en arrière du V lingual, au niveau des papilles foliées (il existe une autre lipase salivaire produite au niveau des glandes sublinguales). Cette enzyme peut hydrolyser les triglycérides, les phospholipides, les esters de cholestérol, ainsi que de nombreux autres esters.

1.3.1.13 Les métalloprotéinases matricielles (MMPs)

Ce sont des enzymes protéolytiques dérivées de l'hôte, sécrétées ou associées à la membrane, capables de dégrader pratiquement la totalité des composants de la matrice extracellulaire (MEC) et de la membrane basale. Les MMPs jouent un rôle important dans le remodelage tissulaire normal, mais elles ont également été impliqués dans plusieurs maladies inflammatoires et maladies malignes, telles que l'arthrite rhumatoïde, les maladies parodontales, l'invasion carcinologique et la métastase.

Les MMPs sont présentes dans la salive entière, le fluide sulculaire et la plaque dentaire (8). Les MMPs s'associent à la sévérité de la maladie et à la progression de la parodontite et de la carie dentaire. Des études antérieures ont montré que la principale collagénase présente dans la salive humaine et dans le fluide sulculaire est la collagénase des neutrophiles (MMP-8 ou collagénase-2) (9). Les neutrophiles, lorsqu'ils sont activés par des médiateurs pro-inflammatoires ou des facteurs microbiens, libèrent et activent la MMP-8 à partir de granules spécifiques et sont considérés comme la source cellulaire de la MMP-8 salivaire. Elle est codée par le gène MMP8 et est impliquée dans le dégradation de la MEC.

MMP-9 également appelée gélatinase B (GELB), appartient à la famille des zinc-métalloprotéinases et est également impliquées dans la dégradation de la MEC.

1.3.1.14 Les protéines BPI et PLUNC :

Ces protéines appartiennent à la même famille, elles lient les lipides et présentent des structures moléculaires plus ou moins similaires. La protéine BPI (Bacterial Permeability Increasing) est une protéine cationique de 55 kDa. Les sources principales de BPI salivaire sont les granulocytes neutrophiles et les cellules épithéliales de la muqueuse buccale (10).

BPI exerce des propriétés bactéricides et neutralise les endotoxines grâce à son domaine N-terminal liant les polysaccharides bactériens et exerce aussi une activité opsonique grâce à son domaine C-terminal (10).

Les protéines PLUNC (palate, lung, nasal epithelium clone protein) sont principalement produites par les glandes salivaires majeures et mineures (10). Il existe huit protéines fonctionnelles chez l'homme, qui peuvent être divisées en deux sous-groupes :

- S-PLUNC de type court avec SPLUNC-1, SPLUNC-2, SPLUNC-3
- L-PLUNC de type long avec LPLUNC-1, LPLUNC-2, LPLUNC-3, LPLUNC-4, LPLUNC-6 (10).

Les protéines PLUNC semblent être capables de lier les polysaccharides bactériens comme BPI et sont également susceptibles de favoriser l'agglutination des bactéries et de moduler la production de cytokines (10).

1.3.1.15 EGF (Epidermal Growth Factor) :

EGF est un peptide de 53 acides aminés qui joue un rôle crucial dans l'intégrité des muqueuses orales et digestives. Il est impliqué dans de nombreux processus physiologiques (tels que l'embryogénèse, la croissance, la cicatrisation, la régénération tissulaire) ou tumoraux. Tantôt indicateur, tantôt stimulateur ou modulateur de la santé orale et digestive, il apparaît aussi comme un marqueur clinique des affections inflammatoires et néoplasiques (11).

Chez l'homme, EGF est sécrété par les glandes salivaires, glande de Brunner au niveau duodénal, mais aussi par un certain nombre d'organes tels que la thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales, la glande pituitaire, le rein et le pancréas.

Concernant la cavité buccale, la parotide est la source principale d'EGF.

1.3.1.16 Anhydrases carboniques :

Les anhydrases carboniques sont des métalloenzymes zinc-dépendantes qui catalysent l'hydratation réversible du dioxyde de carbone ($\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$) et qui comptent douze isoenzymes. La forme VI est sécrétée par les cellules acineuses séreuses, mais aussi par les glandes nasales, trachéobronchiales, lacrymales et mammaires. La forme II est strictement cytosolique et cantonnée à la cellule acineuse et c'est elle qui génère le bicarbonate « sécrétée ».

Le pH intraplaque dentaire chute brutalement au contact de certains sucres simples et en présence de salive, il remonte lentement. L'action de la salive est attribuée d'une part à l'effet de dilution aqueuse des sucres et des ions H^+ , mais surtout aux tampons qui neutralisent les acides. Les sécrétions salivaires apportent trois types de tampons : les phosphates (25% de l'effet), les protéines (quelques %), et les bicarbonates (70 à 90% de l'effet tampon des salives stimulées et 25% à 60% des salives au repos) (4). La neutralisation des ions H^+ par les bicarbonates génère de l'acide carbonique H_2CO_3 qui se déshydrate spontanément, mais lentement en $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$. Les bicarbonates actifs dans la plaque proviennent soit directement des glandes salivaires grâce à l'action de l'anhydrase carbonique, soit sont produits in situ par l'anhydrase carbonique VI que l'on retrouve dans la PAE. Si l'on contrarie l'activité de celle-ci par l'acétazolamide, la baisse du pH induite par le saccharose est encore plus prononcée et sa remontée est plus lente (4).

1.3.2 Constituants inorganiques :

Les constituants inorganiques de la salive sont les ions sodium, potassium, calcium, hydrogène, chlorures, phosphates inorganiques, bicarbonates, thiocyanates, des halogènes (iode et fluor) et des métaux (cuivre, fer). Leurs teneurs sont très sensibles aux stimuli.

1.4 Etiologies de la xérostomie :

Comme nous l'avons vu précédemment, la salive est de composition complexe et évolue en fonction de la stimulation, de la situation physiologique, du cycle circadien, de l'état de santé du sujet et de son âge.

La sensation de bouche sèche appelée xérostomie est très fréquente. Elle est augmentée chez les femmes ménopausées et les personnes de plus de 65 ans. En institution, elle est supérieure à 55% quand s'associe à l'âge des maladies systémiques tels que le syndrome de Gougerot-Sjögren (pSS), le diabète, la maladie de Parkinson ou le cancer (6).

La xérostomie se réfère généralement à une appréciation subjective du patient alors que l'hyposialie renvoie à un signe objectif, mesurable qui se traduit par une diminution du débit salivaire. Cette sensation désagréable est liée soit à une réduction quantitative du débit salivaire, soit à un changement de la composition salivaire (salive plus moussante, plus visqueuse, plus épaisse). L'hyposialie est perçue comme extrêmement invalidante et peut entraîner un isolement physique et psychologique.

Le déficit salivaire peut être transitoire par activation du système sympathique quand il fait suite à un stress, une émotion forte, une consommation de tabac, aux effets immédiats et toxiques de médicaments, aux états infectieux ou allergiques.

Les sécheresses buccales chroniques se répartissent en trois groupes et sont liées soit à un déficit en eau et/ou métabolites, soit à une atteinte des glandes salivaires soit à un défaut de neurotransmission (6).

| Déficit en eau et/ou métabolites | Atteinte des glandes salivaires | Interférences avec la neurotransmission |
|--|---|--|
| Déshydratation : -Apports diminués d'eau -Perte d'eau par la peau (hyperthermie, brûlures, sudation excessive) -Respirateur buccal -Pertes sanguines -Vomissements et/ou diarrhées -Pertes rénales d'eau (polyurie liée à un diabète insipide, diurèse osmotique) Malnutrition protidique Avitaminoses | Age Radiothérapie tête et cou Maladies auto-immunes : -syndrome de Gougerot-Sjögren -cirrhose biliaire primitive -polyarthrite rhumatoïde -lupus érythémateux disséminé Sarcoïdose Amylose systémique Hémochromatose Infection par VIH-1, hépatite C Aplasie ou agénésie des glandes salivaires Lymphome Maladie du greffon contre l'hôte Diabète | Médicaments : -psychotropes -psycholeptiques -thymoanaleptiques -anxiolytiques -antihypertenseurs, anti-arytmiques -anticholinergiques, atropiniques -sympathomimétiques, myorelaxants -antihistaminiques, opiacés Atteinte du SNC : -maladie d'Alzheimer -maladie de Parkinson Désordres psychiatriques : -dépression, anxiété Diminution mastication |

Figure 2 : Etiologies des sécheresses buccales (6)

Comme nous l'avons évoqué dans le tableau précédent, une des causes de la xérostomie est d'origine radique (l'irradiation des glandes salivaires dans le cadre de cancers ORL).

1.5 Contexte d'irradiation des glandes salivaires :

Dans le cadre des principes de la radioprotection du patient, le risque de lésions des glandes salivaires, quand il est présent, doit être soumis au principe de justification et d'optimisation (12).

Les glandes parotides ne sont pas considérées comme des aires de drainage des cancers ORL, et peuvent être exclues du champ d'irradiation. De par leur situation anatomique, les glandes salivaires sont en général proches du volume cible anatomique (CTV) de la plupart des cancers de la tête et du cou, ce qui entraîne en général des dommages radio induits même de faible intensité.

1.6 Dose de tolérance des glandes salivaires :

Plus les doses d'irradiation reçues par les glandes salivaires sont élevées, plus le débit salivaire sera perturbé. A partir d'un certain seuil, les cellules souches ne peuvent remplacer la perte des cellules matures. L'absence de renouvellement des acini rendent l'hyposialie irréversible. De nombreuses études ont été réalisées pour déterminer ce seuil afin de définir les doses de tolérance des glandes salivaires à partir desquelles l'hyposialie est irréversible. Parmi ces études, Eisbrush et al (12) ont déterminé une dose parotidienne comprise entre **25 et 30 Gray** (Gy) et Murdoch-Kinch et al (13) ont déterminé une dose de **39 Gy** pour la glande sous maxillaire (même si les auteurs ont conclu que le bénéfice clinique de l'épargne des glandes sous-maxillaires reste encore à démontrer).

1.7 Hyposialie post radiothérapie :

Les mécanismes de radiosensibilité des glandes salivaires sont encore mal compris. En effet, les glandes salivaires sont composées de cellules très différenciées donc en théorie radio-résistantes. Or, la diminution de débit salivaire survient rapidement après l'irradiation suggérant ainsi une grande radiosensibilité. Le mécanisme histologique exact menant à la destruction de ces cellules n'a pas encore été complètement élucidé, les études ont tendance à se contredire. L'hypothèse actuelle tend à expliquer qu'il s'agirait d'une perturbation des voies de signalisation cellulaires : les ionisations produites par les rayonnements induiraient une modification des phospholipides de la membrane cytoplasmique perturbant ainsi la transduction du signal membranaire. Les récepteurs muscariniques responsables de la libération salivaire n'étant plus activés induiraient la réduction précoce du flux salivaire. Il est constaté qu'il n'y pas de perte cellulaire dans les 10 premiers jours. En revanche à partir de dix jours, les cellules des acini souffrent des perturbations de la signalisation cellulaire membranaire et meurent (12).

Suite à l'accumulation des dommages radio-induits, les cellules souches ne peuvent pas remplacer la perte des cellules matures, les acini ne sont pas renouvelés et leurs nombres diminuent. Ils sont remplacés par des adipocytes et par de la fibrose

interstitielle. La glande est infiltrée par des cellules inflammatoires essentiellement des polynucléaires neutrophiles. Les canaux sont dilatés et contiennent des débris cellulaires. La perte de la fonction sécrétoire conduit à la raréfaction ou à la suppression des sécrétions salivaires (hyposialie et asialie), responsables de sécheresse buccale (xérostomie).

L'hyposialie entraîne une diminution marquée de la qualité de vie des patients. De plus, la diminution du débit salivaire perturbe la sécrétion d'immunoglobulines, modifie le pH, et induit par conséquent une modification de la flore buccale, ainsi certains microorganismes comme *Candida albicans* prolifèrent.

La xérostomie entraîne des douleurs par érosions labiale et linguale, une dysgueusie, des troubles de la mastication, de la déglutition et des troubles de l'élocution et des pathologies radio-induites. Dose dépendante, la récupération du débit salivaire lorsqu'elle est possible, est progressive et prend parfois plusieurs années.

La mucite radio-induite est définie comme l'altération de l'épithélium, mais aussi de l'ensemble de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent, qui se traduit par l'apparition d'une ulcération. La phase de cicatrisation est caractérisée par l'apparition d'un infiltrat de cellules inflammatoires, avec exsudat interstitiel, fibrine et débris cellulaires, produisant une pseudomembrane qui, lorsqu'elle est hydratée par la salive peut prendre une couleur blanche ou opalescente alors qu'une infection en surface peut apparaître jaune ou verdâtre. Il est alors facile de la confondre avec une infection à *Candida*, d'autant qu'un ulcère dû à une mucite radio-induite peut être surinfecté à *Candida* (14).

L'American Cancer Society a proposé un schéma d'évolution en cinq phases : initiation, potentialisation, amplification du signal, ulcération avec inflammation et cicatrisation.

Selon le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et le National Cancer Institute (NCI), il est possible de différencier la mucite selon 5 grades :

- Grade 0 : pas de mucite
- Grade 1 : érythème de la muqueuse
- Grade 2 : plaque pseudomembraneuses de moins de 1,5 cm et non confluentes
- Grade 3 : plaque pseudomembraneuses confluentes de plus de 1,5 cm

– Grade 4 : ulcération avec nécrose (14)

Une autre des complications induites par les rayonnements sont les caries radio-induites. Les caries postradiques se distinguent des caries banales par leur plus grande « agressivité, la rareté de l'hyperesthésie dentinaire et leur rapidité d'évolution » (15). Elles surviennent spontanément dans les quatre à six mois qui suivent la radiothérapie. Ces caries « n'épargnent aucune dent ». Elles résultent non pas de l'effet direct du rayonnement sur les tissus dentaires, mais des conditions cariogènes multifactorielles exposées précédemment. Cliniquement, les caries radio-induites commencent au niveau des collets et se propagent sur toute la surface dentaire. La perte de l'autonettoyage mécanique automatique de ces surfaces par le flux salivaire explique probablement cette redistribution. Les caries encerclent les zones cervicales de la dent jusqu'à la fracture coronoradiculaire. Il n'y a pas de différence histologique ou chimique (déminéralisation et reminéralisation) évidente entre les lésions carieuses radio-induites et les caries simples. Cependant, la dureté de la dentine et le collagène dentaire pourraient être altérés par la radiothérapie (15). La destruction de la jonction dentine-email (zone cervicale) aboutirait à la formation d'une lacune, au détachement d'éclats d'émail et à une colonisation bactérienne avec oblitérations des tubules de la dentine des dents irradiées.

Cette revue a pour objectif principal de distinguer les aspects qualitatifs de la salive dans le cadre de la radiothérapie cervico faciale.

L'objectif primaire est d'identifier des modifications survenant dans le protéome salivaire pendant et après radiothérapie.

Elle a pour objectif secondaire de dégager au sein de ce protéome des protéines qui pourraient être d'intérêts dans le suivi de la « qualité » salivaire, en lien avec les principales fonctions orales de la salive.

Nous n'avons pas abordé les variations du microbiome qui fera l'objet d'une thèse ultérieure.

2. Matériels et méthodes

2.1 Stratégie de recherche

Les bases de données électroniques **Medline**, **Scopus**, **Cochrane** ont été utilisées. La combinaison de mots clés suivante a été appliquée dans les moteurs de recherche : **Human saliva**, **Radiotherapy head neck**, **Salivary protein**.

Ces termes ont été utilisés de manière croisée afin d'identifier les articles à analyser après inclusion.

2.2 Critères de sélection des articles :

Ont été inclus les articles qui ont analysé les changements qualitatifs et quantitatifs des protéines salivaires des patients atteints de cancers ORL traités par RT seul ou en association avec une chimiothérapie.

Ont été exclus, les études pré cliniques sur animaux, les articles ciblant les traitements de la xérostomie, les articles traitant la prévention de la mucite, les articles traitant de la prévention de l'hyposalivation, les articles traitant les biomarqueurs des cancers oraux, les articles écrits autrement qu'en français et anglais.

2.3 Extraction des données et synthèse :

Les informations concernant les études retenues ont été extraites à l'aide d'une grille d'extraction des données réalisée à cet effet, puis elles ont été synthétisées sous forme de tableaux. Les critères d'extraction sont les suivants : objectif de l'étude, le design de l'étude, la dose d'irradiation reçue, la température de stockage salivaire, l'analyse protéique, les résultats et enfin la discussion.

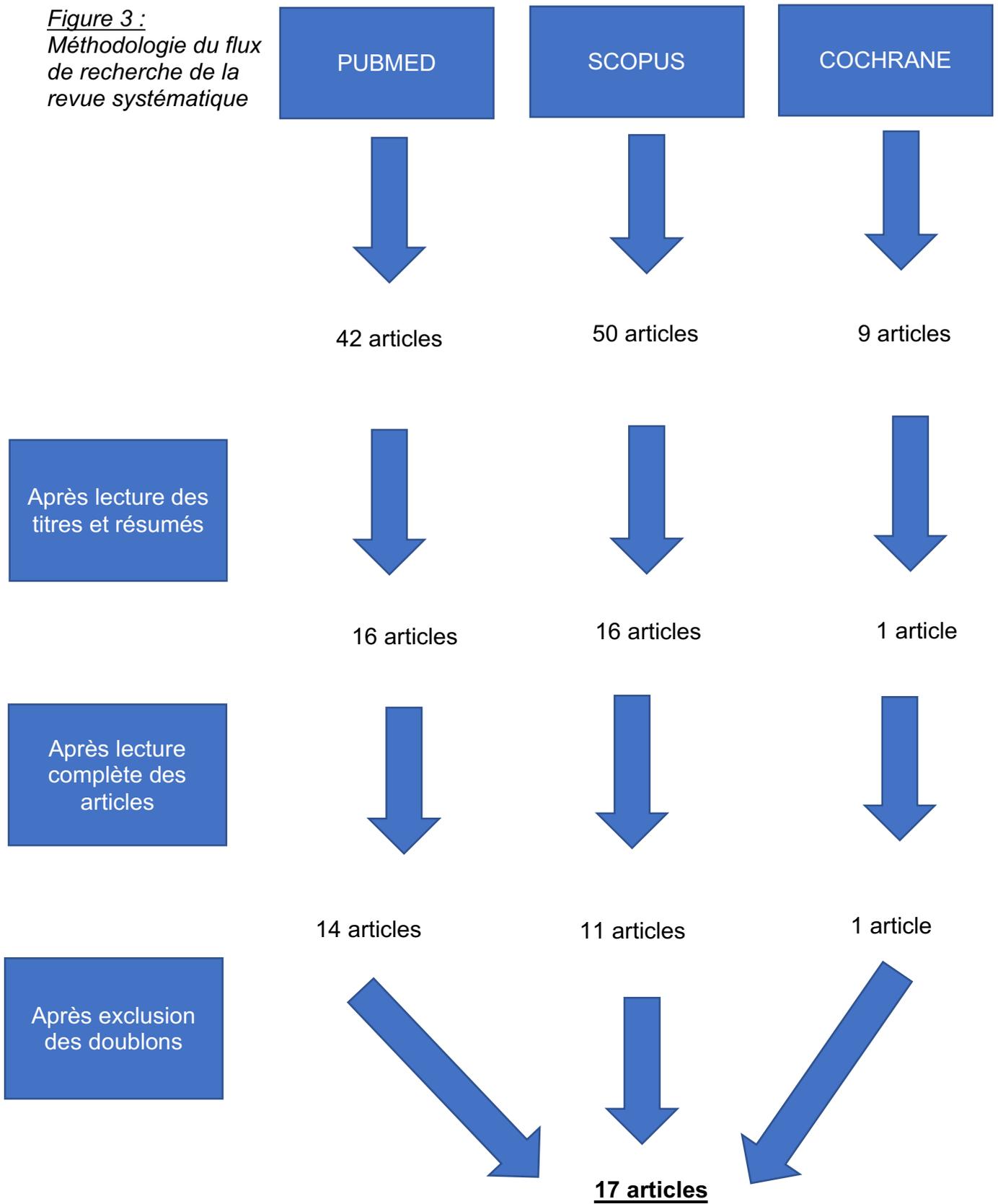
3. Résultats :

Les recherches électroniques à partir des mots clés nous ont permis d'identifier **101** articles scientifiques. Après analyse des résumés de chaque article, 69 publications, ont été écartées car ne concordant pas avec les informations recherchées.

L'analyse des textes complets de chaque article nous a permis d'exclure 6 articles supplémentaires. 9 doublons ont été ensuite supprimés.

Ainsi nous avons pu réaliser le schéma suivant et sélectionner une liste finale de **17** articles scientifiques.

*Figure 3 :
Méthodologie du flux
de recherche de la
revue systématique*



Analysis of factors influencing the development of xerostomia during intensity-modulated radiotherapy (29)

| | |
|------------------------------|--|
| Objectif de l'étude | Déterminer les facteurs influençant la xérostomie pendant la radiothérapie IMRT (Intensity-modulated Radiation Therapy) |
| Design de l'étude | Etude longitudinale |
| Sujet | 32 patients ayant un cancer ORL (83% du sexe masculin, 94,1% caucasien et l'âge moyen est de 61,3 ans) 11 témoins sains |
| Dose de l'irradiation | Tous les patients ont été traités avec l'IMRT Pour les patients à risque de maladie élevée : 70 Gy en 35 fractions (2 Gy/frac(fraction)) Pour les patients ayant une maladie subclinique : 56 Gy en 35 fractions (1,6 Gy/frac) Les plans IMRT ont été créés pour épargner les glandes parotides bilatérales de 50% (pour recevoir moins de 26 Gy) Dans les situations où cela n'a pas pu être possible, des tentatives ont été faites pour épargner les glandes à <30 Gy, et dans certaines situations, l'obtention d'un contrôle tumoral a empêché la possibilité d'épargner ces glandes. |
| Recueil salivaire | Le recueil salivaire a été réalisé avec la salive stimulée (SS) à l'aide de paraffine Elle a été prélevée avant la RT, à 2 semaine et à 3 semaines Les échantillons ont ensuite été centrifugés |
| Stockage salivaire | Salive centrifugée à -80°C |
| Analyse protéique | Test ELISA |
| Résultats | Le débit salivaire a diminué de manière significative de 36,5% à 2 semaines de la RT et 57,1% à 3 semaines après RT (chez 74,1% des patients). La SS n'a pas diminuée chez tous les patients. 8 patients ont maintenu ≥70% de leur volume initial, sans différence apparente avec la dose de radiation. Le débit a montré une corrélation inverse avec la dose globale de rayonnement et la dose totale reçu par la glande sublinguale. En revanche, une corrélation significative a été trouvée entre le débit salivaire et la dose de rayonnement concernant la parotide et les glandes submandibulaires. Une corrélation significative a été observée entre la concentration de calcium et la dose de rayonnement aux glandes salivaires principales : plus le rayonnement était important plus le taux de calcium était élevé. L'augmentation de MUC5b est en corrélation avec la dose de rayonnement délivré à la glande parotide seulement. Lors du test sur l'inventaire de la xérostomie (XI) le débit salivaire influençait 12 des 14 items, le calcium influençait cinq items et MUC5b n'en influençait aucun. Le débit salivaire semble être un meilleur prédicteur de la xérostomie que les concentrations de calcium et de MUC5b dans le contexte de l'IMRT |
| Discussion | Ces résultats nous ont permis de mieux comprendre les effets de l'IMRT sur le flux salivaire, MUC5b et le calcium dans le contexte de la xérostomie. En effet malgré IMRT, le débit salivaire diminue significativement après 2 semaines de traitement. Même si celui-ci diminue, quelques patients ne développent pas d'hyposalivation. Les doses de rayonnement sont fortement corrélées avec la teneur en calcium, comme dans d'autres études. Les concentrations de MUC5b sont plutôt indépendantes de la dose de rayonnement Les sensations de xérostomie et de brûlure de la langue montrent une relation plus forte avec le débit salivaire qu'avec les concentrations de calcium et de MUC5b. Bien que cette étude ne démontre pas de corrélation entre MUC5B et la xérostomie, l'interaction entre le flux salivaire et MUC5b pourrait contribuer à réduire l'hydratation chez les patients subissant une RT. En effet certaines mucines peuvent présenter une teneur en eau réduite en raison d'une modification post-traductionnelle qui a été observée chez des patients atteints du pSS. |

| Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral or pharyngeal cancer (21) | |
|---|--|
| Objectif de l'étude | Analyser les changements des protéines salivaires pendant la RT pour des patients ayant un cancer ORL |
| Design de l'étude | Etude longitudinale |
| Sujet | 11 patients : 4 hommes et 7 femmes ayant un âge médian de 70 ans ont été traités par RT pour un cancer ORL en Finlande |
| Dose de l'irradiation | Dose totale de l'irradiation comprise entre 60 et 70 Gy dans une période de 9 à 11 mois. Le traitement a été réalisé en 2 temps, avec une pause de 2 à 3 semaines entre les 2 (après une dose de 30 Gy) |
| Recueil salivaire | La SS a été recueillie avec de la paraffine 6 jours avant la première irradiation et ensuite après la dose cumulée de 20,30 et 40 Gy Le recueil salivaire a été réalisé sur 5 patients 6 mois après la radiothérapie |
| Stockage salivaire | Salive non centrifugée stockée à -20°C |
| Analyse protéique | Immuno enzymatique |
| Résultats | Dans la plupart des cas, une irradiation prolongée a entraîné une salive résiduelle visqueuse et moussante -la concentration des protéines antimicrobiennes comme notamment la lactoferrine, lysozyme, peroxydase, myéloperoxydase ont augmentés au cours de la phase précoce de la radiothérapie, suivi d'une diminution après la pause et d'une dose supérieure à 20 Gy. Cependant à la phase de 60 Gy, le rayonnement a provoqué une deuxième mais plus petite augmentation de ces protéines. A + 6 mois, les concentrations de ces protéines sont revenues au niveau de prétraitement -plus la dose d'irradiation était importante, plus la concentration de l'amylase diminuait -l'albumine a été détectée en grande quantité pendant la radiothérapie |
| Discussion | Les changements du protéome salivaire dus à la RT sont évidents dans cet article, mais il est difficile de savoir si la variation de certaines protéines est due à la présence de la tumeur ou résulte des inflammations radio-induites. En plus du débit salivaire, l'amylase semble être le meilleur indicateur de la fonction des glandes salivaires pendant la radiothérapie, tandis que l'albumine et la lactoferrine semblent être de bons indicateurs de réactions inflammatoires souvent liées à l'irradiation. |

Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies (16)

| | |
|------------------------------|--|
| Objectif de l'étude | Analyser l'augmentation du niveau des cytokines pendant le rayonnement et la corrélation entre la réponse tumorale et la toxicité |
| Design de l'étude | Etude pilote |
| Sujet | 11 patients atteints de cancers ORL soumis à une chimio-radiothérapie ou à une radiothérapie fractionnée (IMRT). L'étude a lieu à Utah |
| Dose de l'irradiation | Dose totale moyenne de rayonnement délivrée est de 66,68 Gy. La dose moyenne de rayonnement fractionnée est de 2,2 Gy |
| Recueil salivaire | La salive a été obtenue grâce à des éponges de Merck stériles (éponge ophtalmique) pré humidifiée avec 100 microL de solution saline stérile. Les échantillons ont été prélevés avant le rayonnement et après une dose de 10/20/30 Gy dans les 30 minutes après irradiation. Chez chaque patient, une éponge était placée près du site tumoral (dose élevée) et une éponge à distance de ce site (faible dose). Les éponges ont été trempées sur de la glace dans un tampon d'extraction pendant 30 minutes. Les éponges et le liquide ont été transférés dans des tubes à centrifuger Spin-x co-stat et centrifugés à 16 000 x g et pendant 20 minutes à 4 ° C |
| Stockage salivaire | Les échantillons sont congelés à -80°C |
| Analyse protéique | Les concentrations d'IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF- α , VEGF (vascular endothelial growth factor), EGF (epidermal Growth factor) dans la salive ont été analysées par la technique de fluorescence Luminex, en utilisant Milliplex Infamous Beads (Millipore, Billerica, MA) Les données ont ensuite été analysées en utilisant le logiciel de gestion Bio-plex |
| Résultats | Les taux de cytokines salivaires, plus spécifiquement EGF, IL-4, IL-10, MCP-1, TNF- α , VEGF étaient plus élevés dans la région à dose élevée par rapport à la région à dose faible. Lorsque la dose de rayonnement augmentait, il y avait une augmentation d'IL-6, IL-8, MCP-1 et TNF- α (régions à forte et petite dose) IL-10 est plus représenté quand la mucite (OM pour Oral Mucositis) est de plus grand grade par rapport aux patients ayant une OM de bas grade. |
| Discussion | Pour plusieurs des cytokines qui ont été analysées, une tendance à l'augmentation de leurs niveaux avec l'augmentation de la dose délivrée a été observée. Cela serait probablement lié à d'autres modifications tissulaires telles que l'inflammation et la desquamation dues à des doses plus élevées de rayonnement. Le changement des cytokines pro-inflammatoires traditionnelles peut fournir des preuves d'inflammation aiguë au cours d'une radiothérapie. Par exemple, les niveaux de MCP-1 et d'IL-8 augmentaient progressivement au cours du rayonnement, tandis que d'autres cytokines, comme l'IL-4 et l'EGF, étaient plus proches de la tumeur sans une réelle tendance à l'augmentation de la concentration au cours du rayonnement. Ces résultats soulèvent la possibilité qu'une technique telle que l'échantillonnage salivaire au départ puisse fournir des informations prédictives de la réponse au traitement ou prédire une toxicité. |

| Differences in the whole saliva baseline proteome profile associated with development of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy (27) | |
|--|---|
| Objectif de l'étude | Identifier des profils protéiques prédictifs du développement d'une mucite chez les patients subissant une radiothérapie. |
| Design de l'étude | Etude prospective |
| Sujet | 50 patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou devant recevoir une radiochimiothérapie. Age médian des patients est de 59 ans. Aucun témoin sain : analyse faite par rapport à une base de données spécifique à l'homme. |
| Dose de l'irradiation | Tous les patients ont reçu une IMRT. Pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé inopérable, 70 Gy ont été administrés au volume tumoral brut (GTV) et aux ganglions lymphatiques régionaux N2 cm, 60 Gy ont été donnés aux nœuds N1 cm et ≤2 cm, 50 Gy aux zones nodales suspectées d'être impliqués. Des fractions quotidiennes de 2 Gy ont été administrées cinq fois par semaine. Les patients dans un bon état clinique ont reçu une chimiothérapie concomitante jusqu'à trois doses de cisplatine (100 mg / m ² par jour) tous les 21 jours. Les patients ayant eu une chirurgie préalable et un risque élevé de récurrence ont eu une radiothérapie de 60 à 66 Gy au total. Une chimiothérapie concomitante de deux doses de cisplatine (100 mg / m ² par jour) tous les 21 jours a été administrée aux patients présentant une maladie résiduelle minimale ou une propagation extracapsulaire. |
| Recueil salivaire | Salive non stimulée. Un recueil salivaire a été réalisé 3 jours avant le début de la radiothérapie. La salive est centrifugée à 3000 rpm pendant 15 min et à 4°C. 1 mL du surnageant a été pipeté et mélangé avec 2 µL de cocktail d'inhibiteurs de protéases ainsi que 3 µL de solution d'orthovanadate de sodium 1 mM. |
| Stockage salivaire | Stockage salivaire à -80°C |
| Analyse protéique | Nano MC-MS/MS approche |
| Résultats | 9 patients n'ont pas développé de mucite grade 3, 41 patients ont développés une mucite grade 3 et 14 avant la dose de 30 Gy. Une analyse a révélé que le développement des mucites et la dose de rayonnement présentaient de loin la plus forte corrélation (dépassant largement la corrélation de tous les autres phénotypes cliniques testés). Les protéines qui étaient les plus présentes chez les patients atteints de mucite (par rapport aux patients non atteints de mucite) sont : La protéinase 3, la chaîne bêta du fibrinogène, les métalloprotéinases matricielles 8 et 9, les céruloplasmines (CP) et le complément C3. Les protéines qui avaient le niveau le plus bas chez les patients qui développaient une OM plus tardivement sont : la protéine ribosomale 60S L18a, l'inhibiteur métalloprotéinase 1 et la prostaglandine réductase 1 |
| Discussion | Dans les protéomes salivaires, il y avait des différences claires entre les patients qui développaient une mucite par rapport à ceux qui n'en développaient pas. Les protéines présentant de grandes différences d'intensité entre les deux groupes sont des candidats potentiels pour la prédiction du développement de l'OM au cours de la RT. Les profils protéiques salivaires variaient énormément parmi les 50 patients. Ceci peut s'expliquer en partie par les variations du statut tumoral au moment de la collecte, car la composition de la salive diffère fortement de la salive des individus sains, notamment les MMP. Cependant, les profils protéiques contenaient suffisamment d'informations pour visualiser les différences. Parmi les protéines significativement surreprésentées dans les échantillons de salive des patients atteints de OM, ils ont trouvé la protéinase 3 (PRTN3). Plusieurs échantillons de salive étaient de couleur rouge, ce qui indique clairement des niveaux accrus de composants sanguins. La chaîne bêta de fibrinogène (FIBB / FGB) a également été identifiée comme une protéine qui était présente dans des niveaux accrus dans la salive des patients OM par rapport à ceux qui ne développent pas OM. Avec la FIBB, la céruloplasmine (marqueur de la phase aiguë de l'inflammation), a également été observée à des niveaux accrus chez les patients OM, mais aussi à un niveau élevé chez des patients ayant un cancer ORL. La famille des métalloprotéinases matricielles (MMP) et les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases, ont également été identifiés dans cette étude comme des protéines présentant des niveaux significativement différents chez les patients développant une OM sévère ou non. Cet équilibre entre les deux, contrôle l'étendue du remodelage de la MEC. Toutes ces données indiquent que des profils protéiques pourraient permettre l'identification des patients au départ qui sont susceptibles de développer une OM pendant la radiothérapie. |

Does irradiation affect the protein composition of saliva ? (19)

| | |
|------------------------------|---|
| Objectif de l'étude | Comparer la quantité relative de protéines salivaires de faible poids moléculaires chez des patients atteints de cancers ORL traités par radiothérapie par rapport à des sujets sains. |
| Design de l'étude | Etude longitudinale |
| Sujet | 10 patients atteints de cancers ORL. Age médian des patients : 58,1 ans. Aucun patient n'avait subi de chirurgie au niveau des glandes salivaires ou recevait des médicaments connus pour affecter la fonction des glandes salivaires. Chez les patients irradiés souffrant d'hyposalivation, la salive a été prélevée 6-12 mois après l'irradiation. Le groupe témoin : 10 patients sains âgés de 34 (\pm 10) ans |
| Dose de l'irradiation | Dose totale moyenne de rayonnement délivrée est de 60 Gy. Le champ d'irradiation comprenait le parenchyme de toutes les glandes salivaires principales |
| Recueil salivaire | Dans les deux groupes, la SNS a été recueillie La salive a été immédiatement centrifugée (4 000 \times g, 10 min). |
| Stockage salivaire | Les échantillons sont congelés à -70°C |
| Analyse protéique | Spectrométrie de masse |
| Résultats | Le débit salivaire a statistiquement diminué chez les patients irradiés. Cependant, la concentration totale en protéines salivaires n'a pas révélé de différences significatives. La concentration en alpha amylase ne différait pas significativement La concentration en PRP acide était nettement inférieure chez les sujets irradiés L'augmentation de la stathérine ainsi que les cystatines présentes des différences sans qu'elles soient considérables chez les sujets irradiés La séparation chromatographique a montré la similarité qualitative de la composition saline entre les patients irradiés et les volontaires sains, mais une tendance à une concentration de protéines inférieure était statistiquement évidente chez les sujets irradiés |
| Discussion | 6 à 12 mois après la radiothérapie, les patients souffraient de xérostomie sévère. La concentration en protéines salivaires ne différait pas significativement entre les groupes à l'exception d'une diminution des PRP acides chez les patients irradiés où la différence était statistiquement significative. L'amylase salivaire représente jusqu'à 40-50% des protéines totales de la salive parotide. Les échantillons de salive contenaient 17 à 23% d'amylase. Il serait alors un bon indicateur pour la synthèse des protéines par les cellules acineuses et par conséquent reflèterait la lésion de la glande parotide au cours de la radiothérapie On s'attendait à trouver une diminution de la concentration d'amylase salivaire après irradiation. Cela a été trouvé chez quatre patients seulement. Les données concernant les changements induits par le rayonnement sur les protéines salivaires de faible poids moléculaire chez les patients irradiés sont rares. Des concentrations élevées de lactoferrine, de lysozyme et de peroxydase salivaire ont été observées pendant la radiothérapie, mais la plupart des valeurs reviennent aux niveaux de prétraitement après l'arrêt de la radiothérapie. Cette étude rapporte des résultats sur la concentration de statines, d'histatines, de cystatines et de PRP acides dans la salive non stimulée de patients irradiés. Une concentration salivaire significativement diminuée des PRP acides a été enregistrée, tandis que la cystatine et la stathérine ont légèrement augmentées entre les patients irradiés et le groupe témoin. Cependant, la variation de la cystatine et de la stathérine indique une influence distincte du rayonnement sur leur production. Ces protéines ont une importance physiologique pour la fonction de la salive car elles ont des propriétés immunitaires Ces différences pourraient avoir une influence significative sur les propriétés protectrices de la salive chez les patients hyposialiques et pourraient contribuer différemment à la défense contre les altérations xérostomiques des tissus dentaires mous et durs. Ces données montrent que l'irradiation a une influence spécifique significative sur la composition protéique de la salive, sa concentration en PRP acide a diminué, probablement avec une perte d'activité biologique pour maintenir la santé bucco-dentaire. |

Radiotherapy changes salivary properties and impacts quality of life of children with Hodgkin disease (20)

| | |
|------------------------------|--|
| Objectif de l'étude | Identifier les effets de la radiothérapie sur le débit salivaire, le pH, la capacité tampon, la composition protéique de la salive et la qualité de vie (QOL) des enfants atteints de la maladie de Hodgkin. |
| Design de l'étude | Etude longitudinale |
| Sujet | Groupe expérimental : 10 enfants (7 garçons et 3 filles) atteints de la maladie de Hodgkin avec un âge médian de 13 ans. Groupe témoin : 10 enfants sains. Lieu : Brésil (Sao Paulo) |
| Dose de l'irradiation | Après un traitement de chimiothérapie, les patients ont reçu quotidiennement des doses de rayonnement de 180 centigrays (cGy) jusqu'à 2160 cGy. Tous les patients participant à l'étude ont reçu la même dose totale de rayonnement, mais ils ont été soumis à un nombre différent de cycles de chimiothérapie : parmi les 10 patients, 2 ont reçu 2 cycles, 3 ont reçu 4 cycles et 5 ont été soumis à 6 cycles. |
| Recueil salivaire | Le recueil salivaire a été effectué avec une salive non stimulé et une salive stimulé à l'aide de paraffine : La salive non stimulée recueillie pendant 10 minutes et à au moins 1h après l'ingestion de nourriture et pour la salive stimulée : les échantillons obtenus les 30 premières secondes ont été jetés et dans les 5 minutes suivante l'échantillon était complet. Pour les patients atteints de la maladie de Hodgkin, 1 seul échantillon a été prélevé avant la première radiothérapie, ensuite un autre à 1, 2 et 3 mois après la dernière irradiation. Pour le groupe témoin, la salive a été recueillie qu'une seule fois. |
| Stockage salivaire | Les échantillons de salive ont ensuite été centrifugés à 12000 tours /min pendant 10 minutes et conservés à -70°C |
| Analyse protéique | Test ELISA |
| Résultats | <p>La concentration des mucines dans la SNS était significativement plus élevée après le rayonnement alors que la concentration de mucines dans la SS n'a montrée aucun changement durant toute la phase expérimentale. Dans toutes les phases, la concentration de lactoferrine dans la SNS était deux fois supérieur au groupe témoin. Par rapport au groupe témoin ainsi qu'aux valeurs de base, la concentration de mucines dans la SNS était plus élevée. Dans la SNS, la concentration d'IgA était plus élevée après rayonnement par rapport aux valeurs de base. Cependant à +3 mois pas de différences significatives par rapport au groupe témoin. Dans la SS à 2160 Gy et à + 1 mois après RT, la concentration d'IgA était plus élevée que celles des autres phases expérimentales. Dans la SNS, la concentration de l'alpha amylase était plus élevée que chez le groupe témoin mais pas de différences pendant les phases de rayonnement, comme pour la SS.</p> <p><u>Concernant le débit salivaire :</u> La salive non stimulée ne présentait aucune différence entre le groupe test et le groupe témoin avant RT. A + 1 mois, après un rayonnement de 1080 cGy, la salive non stimulée était significativement plus faible que celle du groupe témoin ainsi que la salive stimulée.</p> <p><u>Concernant le pH salivaire :</u> Le pH de la SNS mesuré 3 mois après la RT était similaire au pH de base, mais significativement inférieur au groupe témoin. Au départ, le pH salivaire stimulé ne différait pas avec celui du groupe témoin. A 1 et 3 mois après RT, les valeurs du pH salivaire étaient plus faibles que celles trouvées pour le groupe témoin.</p> <p><u>Concernant la capacité tampon :</u> Pour les 2 salives, elle était plus faible que le groupe témoin après RT</p> <p><u>Concernant la QOL :</u> Des différences statistiquement significatives ont été retenus pour la douleur et la xérostomie (après chaque rayonnement) Concernant la probabilité de corrélation entre xérostomie et les variables analysées ci-dessus : Pour la SNS et la SS, il y a des corrélation positives et statistiquement significative entre xérostomie et débit salivaire/le pH/capacité tampon de la salive. Il a aussi une corrélation positive avec la douleur (excepté la corrélation entre le pH et la douleur a 2160 cGy pour la SNS).</p> |
| Discussion | <p>La RT affectait les propriétés salivaires et réduisait le débit salivaire et la capacité tampon. Il y a également eu une augmentation des concentrations de lactoferrine, de mucines et d'IgA dans la salive.</p> <p>Les réductions du débit salivaire et de la capacité tampon ont affecté la qualité de vie des enfants, comme en témoignent les rapports de xérostomie et de douleurs orales.</p> |

Salivary BPIFA1 (SPLUNC1) and BPIFA2 (SPLUNC2 A) are modified by head and neck cancer radiotherapy (26)

| | |
|------------------------------|--|
| Objectif de l'étude | Déterminer les effets de la radiothérapie sur l'expression des BPIFA salivaires et étudier le rôle du BPIFA dans le développement des effets secondaires connus de la radiothérapie. |
| Design de l'étude | Etude clinique longitudinale de contrôle de cas |
| Sujet | 45 patients atteints d'un cancer ORL, dont 22 ont subis une chimiothérapie concomitante avec de la cisplatine et du 5-fluorouracile Lieu : Brésil Le groupe témoin était de 20 personnes en bonne santé |
| Dose de l'irradiation | Le rayonnement était réalisé 5 jours par semaine avec une dose quotidienne de 180 à 200 cGy La dose totale était de 63 à 78 Gy. |
| Recueil salivaire | Le recueil salivaire a été effectué avec une salive non stimulé. Les échantillons ont été centrifugés à 14000 tours/min pendant 6 minutes à 18°C. 3 collectes ont été réalisés : -à 1 semaine avant le rayonnement -entre la 15 ^e et la 17 ^e séances -à 1 semaine après la dernière RT |
| Stockage salivaire | Le surnageant issu des échantillons était stocké à -80° C |
| Analyse protéique | Les expressions de BPIFA1 et BPIFA2 ont été détectés par la méthode de Western blot et analysés avec les données clinico pathologiques et les effets secondaires de la radiothérapie. |
| Résultats | Une diminution du débit salivaire pendant et après RT a été observée Les niveaux de BPIFA1 et de BPIFA2 dans les échantillons témoins ont été comparés à ceux des échantillons initiaux : aucune différence statistiquement significative. L'expression de BPIFA1 a montré des niveaux plus élevés dans la deuxième et la troisième phase de prélèvement montrant une différence statistiquement significative. La forme glycosylée de BPIFA2 a montré des niveaux inférieurs dans le deuxième et troisième prélèvement. Les niveaux de la forme non glycosylée de BPIFA2 et BPIFA2 total n'ont pas été modifié durant la RT. Une corrélation statistiquement significative a été observée dans l'échantillon à une semaine post RT entre les niveaux élevés de BPIFA1 et la présence/sévérité de l'OM Il n'y avait pas de corrélation entre l'expression de BPIFA2 et le développement de l'OM. Aucune corrélation entre les niveaux des BPIFA et la chimiothérapie n'a été trouvée au cours de la période d'essai. Effets secondaires associés au champ de rayonnement et à la chimiothérapie : Une corrélation statistiquement significative peut être observée entre le champ de rayonnement et la sévérité de la mucite au cours de la radiothérapie ainsi que la dysgueusie et le champ de rayonnement Cependant, il n'y avait pas de corrélation entre l'hyposalivation ou la dermatite et le champ de rayonnement. |
| Discussion | Les variations de BPIFA1 et BPIFA2 laissent suggérer que la RT peut modifier les concentrations salivaires de BPIFA Le niveau de BPIFA1 a augmenté tout au long de traitement jusqu'à une semaine post RT, et est corrélé avec la présence et la gravité de l'OM. Cette augmentation de BPIFA1 peut être due à une réponse immunitaire de l'inflammation radio-induite |

Proteins and peptides in parotid saliva of irradiated patients compared to that of healthy controls using SELDI-TOF-MS (23)

| | |
|------------------------------|---|
| Objectif de l'étude | Comparer l'abondance relative des protéines et des peptides dans la salive des glandes parotides des patients irradiés à celles des témoins sains. |
| Design de l'étude | Etude longitudinale |
| Sujet | 9 patients (5 femmes, 4 hommes) ont été traités par RT pour un cancer ORL. La radiothérapie a eu lieu il y a plus de 6 mois. L'âge moyen des patients était de 60,7 (\pm 11,9) ans. Chez ces patients, les glandes parotides étaient dans le champ de l'irradiation. La dose moyenne d'irradiation sur les glandes parotides était de 29,3 (\pm 11,5) Gy. Groupe témoin : 10 volontaires sains (7 hommes et 3 femmes). Leur âge moyen était de 39,8 (\pm 12,2) ans. |
| Dose de l'irradiation | La dose moyenne d'irradiation sur les glandes parotides était de 29,3 (\pm 11,5) Gy |
| Recueil salivaire | Le recueil salivaire de la parotide gauche et droite a été effectué avec une salive stimulée par de l'acide citrique à 4% (bords latéraux de la langue) dans des cupules de Lashley La salive a été recueillie pendant 4 minutes Après la collecte, un cocktail d'inhibiteurs de protéinases a été ajouté aux échantillons |
| Stockage salivaire | Les échantillons étaient stockés à -80° C |
| Analyse protéique | Les échantillons de salive ont été analysés en utilisant SELDI-TOF-MS utilisant 2 puces : IMAC-30 et NP20 Les échantillons de salive ont été décongelés et centrifugés à 10000 tours/minutes pendant 5 minutes |
| Résultats | Sur la puce NP20, 217 pics ont été détectés. 29 pics ont montré une intensité plus élevée et 32 pics ont montré une intensité plus faible dans la salive des patients irradiés. Sur la puce IMAC-30, 218 pics ont été détectés. 23 pics ont montré une intensité plus élevée et 9 pics ont montré une intensité plus faible chez les patients irradiés. (Les pics correspondent à des protéines et peptides) En comparant les échantillons issus des glandes parotidiennes gauche et droite, aucune différence significative a été trouvée entre les sujets sains et les sujets tests. |
| Discussion | La technique de SELDI-TOF-MS a montré avec succès les différences dans les protéines et les peptides salivaire des patients irradiés par rapport aux témoins. Cette technique semble idéale pour comparer des groupes mais aussi pour identifier des protéines prédictives de pathologies orales. Au total 93 pics, ont présenté des différences entre les 2 groupes. Ces pics correspondent à des protéines connus pour protéger la santé bucco-dentaire et d'autres protéines dont le rôle n'est pas encore clair. Il y a le lysozyme (activité antibactérienne), la cystatine (rôle dans la prévention des infections buccales), l'histatine (antibactérienne, antifongique, cicatrisante), PRP (impliqué dans l'adhérence des bactéries à l'émail). Mais aussi la calprotectine (avec S100A8 et A9) qui sert à lier le zinc et le calcium et présente une activité antimicrobienne. |

Parotid saliva composition during and after irradiation of head and neck cancer (22)

| | |
|------------------------------|--|
| Objectif de l'étude | Comparer la salive parotidienne avant et après RT chez des patients traités pour des cancers ORL |
| Design de l'étude | Etude longitudinale |
| Sujet | 16 patients atteints de cancers ORL : 7 patients traités avec un champ d'irradiation unilatéral et 9 patients avec des champs d'irradiation bilatéraux |
| Dose de l'irradiation | La dose totale n'excédait pas 52 Gy La dose hebdomadaire était de 7,7 – 11 Gy délivrée en 5 fractions |
| Recueil salivaire | Le recueil salivaire a été réalisé avec une SS à l'aide d'un comprimé légèrement acide placé sur la langue avec un tube de Lashley placé directement au niveau de canal de Sténon. Temps de collecte inférieur à 20 minutes La SS été recueillie avant RT et à chaque semaine pendant le rayonnement. De nouveaux échantillons ont été prélevés à 2,4,6,12 et 18 mois après la dernière séance de RT |
| Stockage salivaire | Aucune information |
| Analyse protéique | Calcium, sodium et potassium ont été analysés avec une spectrométrie d'adsorption atomique. La concentration en protéines a été déterminée avec la méthode au bleu brillant de Coomassie |
| Résultats | <p>Lors de la première semaine de RT, les taux de sécrétion diminuent rapidement mais 72% de tous les glandes irradiées à faible dose produisaient encore de la salive.</p> <p>Après 5 semaines de traitement, les glandes parotidiennes produisaient une salive à hauteur de 40%.</p> <p>Au cours de la période post-irradiation, la sécrétion salivaire a augmenté progressivement.</p> <p>Après 12 mois, les taux de sécrétion ont augmenté entre 80 et 88% et à 18 mois, ils sont revenus à une moyenne de 72 % de la valeur de pré-irradiation.</p> <p>Les concentrations des protéines, d'acide sialique, de potassium et de calcium et l'activité de la peroxydase salivaire ont augmentés au cours de la première semaine de RT.</p> <p>Les concentrations de ces variables, à l'exception du calcium, étaient encore significativement plus importants à la fin de la période de traitement.</p> <p>Les protéines, les IgA, la peroxydase salivaire et le potassium ont augmenté 6 mois après la radiothérapie.</p> <p>12 mois après l'irradiation, l'activité de l'amylase et les concentrations de calcium et de sodium ont significativement diminué.</p> <p>Les concentrations des peroxydases, d'hexosamine, d'amylase, de potassium et de calcium ont significativement diminué pendant la radiothérapie et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.</p> <p>Les productions de peroxydase, de potassium et de calcium sont revenues à la normale 18 mois après la radiothérapie, tandis que la concentration en protéine, l'hexosamine et l'amylase est encore significativement basse lors du contrôle à 6 mois post RT.</p> |
| Discussion | La composition salivaire après RT de la tête et du cou a démontré des altérations spécifiques dans certains des constituants, cependant, de grandes variations interindividuelles ont été observées. Des doses de rayonnement d'environ 40-52 Gy ont provoqué des changements réversibles dans 60% des glandes avec une fonction presque rétablie et dans certains cas dans les 6-18 mois suivant la fin de la radiothérapie. Les variations du résultat clinique de l'irradiation ne peuvent être prédites. Par conséquent, chaque patient irradié doit être considéré individuellement. |

MUC5B levels in submandibular gland saliva of patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer : a pilot study (28)

| | |
|------------------------------|---|
| Objectif de l'étude | Analyser le taux de la mucine MUC5B dans les SMG chez des patients traités par RT |
| Design de l'étude | Etude pilote |
| Sujet | 29 patients (22 hommes et 7 femmes) traités pour un cancer ORL avec un âge moyen de 58 ans La quantité de MUC5B a été comparée à celle de la SNS d'un échantillon formé de 10 membres du personnel en bonne santé d'une faculté dentaire ayant une santé bucco-dentaire optimale |
| Dose de l'irradiation | IMRT utilisé chez 21 patients, les 8 autres patients ont eu accès aux techniques conventionnelles (2D) La dose moyenne aux SMG était de 55,9 Gy |
| Recueil salivaire | Le recueil salivaire a été réalisé avec de la SS à l'aide d'acide citrique (5%) appliquée toutes les 60 secondes sur le bord antérieur de la langue toutes les 10 minutes La SS a été mesurée avant le traitement et 1 an après les derniers rayonnements La salive présente au niveau du canal de Wharton a été recueillie par aspiration douce avec une micropipette, représentant principalement de la salive SMG mais aussi des quantités variables provenant des SLG. La salive parotidienne a été recueillie séparément en utilisant des coupelles de Lashley. |
| Stockage salivaire | Les échantillons ont été congelés à -20°C |
| Analyse protéique | Les niveaux de MUC5B dans les échantillons de salive SMG ont été analysés par un test ELISA |
| Résultats | Globalement, le niveau médian de MUC5B a diminué après RT de 0,12 U à 0,03 U. Le taux de MUC5B à 12 mois a montré une très faible corrélation entre la dose d'irradiation et sa teneur dans SMG. Le taux des protéines salivaires provenant des SMG a légèrement diminué après le traitement. 12 mois après la radiothérapie, 17 patients présentaient des troubles sévères de sécheresse buccale le jour et/ou nuit. 12 patients n'ont pas eu de trouble de sécheresse ou une xérostomie légère Le débit salivaire provenant de toutes les glandes (SMG/SLG/parotide) a diminué après RT mais était comparable dans les deux groupes (xérostomie sévère/sans xérostomie). À 12 mois, la médiane MUC5B contenue dans la salive provenant des SMG était plus élevée chez les patients sans xérostomie (ou légère) que chez les patients avec des plaintes sévères, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative. |
| Discussion | Cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative concernant les niveaux de MUC5B dans la salive SMG des patients atteints de xérostomie sévère par rapport aux patients sans xérostomie 12 mois après RT, bien qu'une tendance ait été observée vers des niveaux plus élevés de MUC5B chez les patients ayant moins de sensations de bouche sèche. Les deux groupes de patients présentaient des débits salivaires comparable, mais différaient quant à la sévérité de leurs plaintes, il serait préférable d'utiliser des paramètres qualitatifs de la salive plutôt que des mesures quantitatives dans la recherche sur la xérostomie. |

Recovery of salivary epidermal growth factor in parotid saliva following parotid sparing radiation therapy: a proof-of-principle study (13)

| | |
|------------------------------|--|
| Objectif de l'étude | Déterminer si EGF peut être détecté et quantifier dans la salive parotidienne avec PSRT (Parotid Sparing Radiation Therapy) |
| Design de l'étude | Etude pilote |
| Sujet | 22 sujets (5 femmes et 7 hommes) traités pour un cancer ORL L'âge moyen était de 57,8 ans |
| Dose de l'irradiation | PSRT avec une fraction de 1,8 à 2Gy (avec 1 fraction/jour avec 5 fraction/semaine) La dose moyenne reçue par la parotide est de 21,9 Gy |
| Recueil salivaire | Le recueil salivaire a été réalisé avec une SS en appliquant de l'acide citrique à 2% sur les surfaces dorsolatérales antérieures de la langue à 30 secondes d'intervalle pendant 2 minutes. La salive parotidienne bilatérale a été prélevée avant la radiothérapie et à 3, 6 et 12 mois après l'achèvement de la RT La salive des parotides a été prélevée directement au niveau des orifices de Sténon à l'aide d'une coupe Carlson-Crittenden. |
| Stockage salivaire | Les échantillons ont été congelés à -80°C |
| Analyse protéique | La concentration d'EGF a été déterminée en utilisant un dosage immuno-enzymatique La concentration totale en protéines a été déterminée par le test de Bradford |
| Résultats | La concentration en EGF, en EGF total, la concentration en protéines et le débit salivaire parotidien ont montré des tendances décroissantes après la RT, mais à 12 post RT ils sont revenus à des valeurs proches de la valeur initiale |
| Discussion | Cette étude démontre que des protéines, telles que l'EGF sécrété par la parotide peuvent être détectées et quantifiées après PSRT et qu'il existe une forte corrélation négative entre les taux d'EGF et le score de sévérité de la mucite. |

Salivary epidermal growth factor levels decrease in patients receiving radiation therapy to the head and neck (18)

| | |
|------------------------------|---|
| Objectif de l'étude | L'objectif primaire de cette étude est de mesurer les changements dans les taux d'EGF salivaire pendant la radiothérapie de la tête et du cou. L'objectif secondaire est de déterminer si la teneur en EGF contenue dans la salive est corrélée avec la gravité de la mucite induite par le rayonnement. |
| Design de l'étude | Etude longitudinale |
| Sujet | 9 sujets traités pour un cancer ORL L'âge moyen des patients était de 62 ans Les résultats sont comparés à des échantillons provenant de 18 témoins sains Lieu : Floride |
| Dose de l'irradiation | Ces patients ont reçu une dose de rayonnement moyenne de 7046 cGy, donnée en 49 fractions, sur une moyenne de 41 jours |
| Recueil salivaire | Le recueil salivaire a été réalisé avec de la SS par de la paraffine La salive a été prélevée avant la radiothérapie, une fois par semaine pendant la radiothérapie et au moins 3 semaines après l'achèvement de la radiothérapie. La salive a été prélevée 8 fois chez des sujets témoins sur une période de 48 heures pour détecter d'éventuelles modifications des taux d'EGF salivaire La SS a d'abord été centrifugée pour éliminer la matière insoluble, pour obtenir le surnageant. |
| Stockage salivaire | Les échantillons étaient congelés à -80°C |
| Analyse protéique | La teneur en EGF salivaire a été mesurée avec un kit ELISA |
| Résultats | Il n'y avait aucune variation pour les niveaux d'EGF dans le groupe témoin. La concentration EGF salivaire pré-RT ainsi que la concentration EGF normalisée des patients n'étaient pas significativement différentes du groupe témoin. Il n'y avait pas de différences significatives dans la concentration de protéines totales avant RT des patients et le groupe témoin Après RT, les taux d'EGF et d'EGF normalisés ont diminué avec le temps, tandis que la concentration des protéines totales augmentait avec le temps. La corrélation entre les niveaux d'EGF et le score de mucite était faiblement négative et non statistiquement significative. Cependant, la corrélation entre EGF normalisé (concentration d'EGF par rapport à la concentration totale en protéine) et le score de mucite était fortement négative. |
| Discussion | Il semble que la diminution d'EGF au cours du temps ne soit pas simplement lié à la diminution du débit salivaire concomitante à la RT. Il a été montré qu'EGF diminue par rapport à la concentration en protéine totale. Dans cette étude il y a une tendance à la baisse d'EGF chez les patients atteints d'OM sévère bien que la différence ne soit pas statistiquement significative ce qui pourrait être due à la petite taille de l'échantillon. |

Effect of radiotherapy on the levels of secretory immunoglobulin A against indigenous and virulent streptococci (30)

| | |
|------------------------------|---|
| Objectif de l'étude | L'objectif de cette étude est d'analyser les effets de la radiothérapie sur les niveaux d'immunoglobuline A sécrétoire contre les streptocoques indigènes et virulents |
| Design de l'étude | Etude longitudinale |
| Sujet | 85 patients ayant subi une RT pour traiter un cancer ORL. 70 patients ont terminé leurs radiothérapies et ont été classés en 3 groupes en fonction du champ d'irradiation : groupe 1 : âge moyen 66,2 ans, pas d'irradiation au niveau des glandes salivaires majeures, groupe 2 : âge moyen de 62,5 ans, irradiation partielle des glandes salivaires principales, complétée par une excision de la SMG, groupe 3 : âge moyen 56,3 ans : RT bilatérale complète des principales glandes salivaires, groupe 4 : 15 patients (âge moyen 54,4ans) qui ont eu le même champ d'irradiation que le groupe 3 mais n'ont pas terminé leurs RT et le groupe témoin : 21 sujets sains (âge moyen de 60,3 ans) ayant eu un cancer ORL traité exclusivement chirurgicalement |
| Dose de l'irradiation | Groupe 1 : dose de rayonnement 50 à 65 Gy, groupe 2 : dose de rayonnement de 40 à 67,5 Gy, groupe 3 : dose totale de Rayonnement 40 à 68 Gy, groupe 4 : dose totale de rayonnement de 40 Gy |
| Recueil salivaire | Le recueil salivaire a été réalisé avec de la salive entière stimulée à l'aide de paraffine Les échantillons ont ensuite été centrifugé à 12000 g pendant 10 minutes et à 4°C |
| Stockage salivaire | Les échantillons étaient stockés à -80°C |
| Analyse protéique | Dosage immuno-enzymatique |
| Résultats | <p><u>Concernant le débit salivaire et le statut muqueux :</u> Les groupes 2, 3 et 4 ont montrés une diminution significative du débit salivaire par rapport aux sujets témoins (cette diminution était déjà démontrée après l'irradiation de 40 Gy et ne s'était pas rétablie même chez la plupart des patients ayant subi une radiothérapie complète plus de 6 mois auparavant) Aucune mucite induite par le rayonnement n'a été observée dans le groupe 1, mais la plupart des membres du groupe II présentaient au moins une certaine mucite et tous les membres des groupes III et IV présentaient ce symptôme, à un degré élevé.</p> <p><u>Concernant le niveau des IgAs et les antigènes bactériens :</u> La concentration des IgAs dans la SS était significativement élevée dans les groupes 3 et 4 par rapport à celle des sujets témoins. Dans les 4 groupes les IgAs étaient élevés contre les streptocoques indigènes et <i>S. pneumoniae</i>.</p> <p><u>Concernant le niveau d'IgAs contre les antigènes bactériens :</u> Le taux d'IgAs n'est pas corrélé avec l'étendue du champ d'irradiation et la dose de rayonnement. Concernant le niveau de streptocoque indigènes normaux : une élévation significative des IgAs antibactérien a été trouvé dans les groupes 1,2,3 pour <i>S.mitis</i> et dans les groupes 1,3,4 pour <i>S.sanguis</i>. Anti S salivarius IgAs était aussi élevé dans ce groupe mais pas de différence significative. <i>Streptococcie pneumoniae</i> il y a une différence significative dans les groupes 1 et 3.</p> <p>La quantité d'IgA Anti <i>S pneumoniae</i> a montré une différence significative avant et après RT dans le groupe 4 et IgAs dirigés contre les 3 streptocoques indigènes (<i>S.mitis</i>, <i>S.salivarius</i>, <i>S.sanguis</i>) était aussi élevé avant et après RT chez le groupe 4 mais pas de différence significative</p> |
| Discussion | <p>La mucite radio induite chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou s'accompagnait de modifications marquées des composants microbiens spécifiques de la microflore orale, tandis que les concentrations bactériennes totales demeuraient relativement inchangées. Cette étude a montré que les activités de IgAs contre les streptocoques indigènes étaient élevées dans tous les types de groupes irradiés (même dans des groupes excluant l'irradiation des glandes salivaires (groupe 1)). Ce résultat implique qu'une infection récurrente des streptocoques virulents s'est produite autour des champs de rayonnement, ce qui a favorisé par la suite la production de IgAs spécifique de l'antigène. La radiothérapie de la région de la tête et du cou semble altérer le mécanisme de défense des muqueuses du système immunitaire de l'oropharynx, même lorsque les glandes salivaires et la muqueuse oropharyngienne ne sont pas directement exposées. Les auteurs soupçonnent que les altérations du système IgAs contre la microflore indigène de l'oropharynx modifieraient leur nombre afin de perturber la flore microbienne ORL.</p> <p>L'état de la muqueuse et le débit salivaire sont très différents entre les groupes ayant des glandes salivaires irradiées et ceux ayant des glandes moins irradiées. En même temps, l'activité de IgAs contre non seulement les streptocoques indigènes mais aussi les streptocoques virulents a été altérée chez les patients recevant n'importe quel type de radiation dans la région ORL.</p> |

The Correlation between Epidermal Growth Factor Levels in Saliva and the Severity of Oral Mucositis during Oropharyngeal Radiation Therapy (17)

| | |
|------------------------------|--|
| Objectif de l'étude | L'objectif de cette étude était d'évaluer la relation entre EGF salivaire et la sévérité de la mucite chez les patients atteints d'un cancer ORL pendant la radiothérapie |
| Design de l'étude | Etude longitudinale |
| Sujet | 18 patients (11 hommes et 7 femmes) avec un cancer ORL L'âge moyen est de 53,44 |
| Dose de l'irradiation | La dose totale de rayonnement est de 5667 cGy avec en moyenne 24 fractions |
| Recueil salivaire | Le recueil salivaire a été réalisé avec de la salive entière non stimulée et de la salive entière stimulée à l'aide de paraffine avant RT et chaque semaine pendant la RT. |
| Stockage salivaire | Les échantillons étaient congelés à -80°C |
| Analyse protéique | La teneur en EGF salivaire a été mesurée avec un kit ELISA. |
| Résultats | Une OM est survenue chez 94% des patients lors de la RT Les quantités de SS et de SNS ont considérablement diminué au cours de la RT La concentration d'EGF dans la SNS a diminué au cours de la RT et de manière significative à la 5 ^e semaine Une corrélation faible entre EGF avant le traitement et sévérité de la mucite a été observée bien que cette constatation n'ait pas été significative. La réduction totale d'EGF est principalement corrélée à une diminution de la production de la salive. |
| Discussion | Des études ont mis en évidence l'influence de l'âge sur la teneur en EGF salivaire (des concentrations d'EGF plus élevées chez les sujets âgés que jeunes). Ces différences liées à l'âge peuvent également avoir des implications dans la prévention et la prise en charge des lésions de la muqueuse buccale chez les patients cancéreux. Des études ont démontré le rôle réparateur de l'EGF sur la cicatrisation de la langue de la souris, ces résultats soutiennent les études montrant que de faibles niveaux d'EGF peuvent être associés à une guérison réduite de la muqueuse buccale après une blessure. Ce qui laisse suggérer que la corrélation entre une exposition intermittente d'EGF avec une muqueuse endommagée peut être une thérapie appropriée lors d'une RT, car une OM moins sévère a été observée comme étant corrélée au niveau élevé d'EGF salivaire d'un patient. Cette étude a évalué la teneur en EGF salivaire totale avant le traitement et tout au long de la RT. Les résultats suggèrent que les niveaux d'EGF en prétraitement peuvent prédire l'EGF présent pendant la RT. Ce qui suggère que les patients avec des niveaux bas d'EGF avant la thérapie peuvent présenter un risque accru d'OM pendant la RT. Une faible corrélation entre EGF avant le traitement et sévérité de la mucite a été observée, bien que ce résultat ne soit pas significatif et puisse être dû à la variabilité de l'EGF dans les sécrétions orales et à la taille de l'échantillon dans cette étude. |

Minor gland saliva flow rate and proteins in subjects with hyposalivation due to Sjögren's syndrome and radiation therapy (25)

| | |
|------------------------------|--|
| Objectif de l'étude | L'objectif de cette étude était d'étudier le débit salivaire et le taux d'IgA, de l'albumine et de la lactoferrine dans la salive des glandes labiales et buccales chez des sujets présentant une hyposalivation due au syndrome de Gougerot-Sjögren et à la RT (séparément) par rapport aux témoins sains. |
| Design de l'étude | Etude longitudinale |
| Sujets | 10 patients atteints du pSS 10 patients traités par RT Un groupe de sujets témoins apparié à chaque groupe (10 dans chaque groupe) 4 sujets dans le groupe pSS et 1 dans le groupe RT prenaient des médicaments qui affecteraient le flux salivaire. |
| Dose de l'irradiation | Aucune information |
| Recueil salivaire | Le recueil salivaire a été réalisé avec de la salive entière et de la salive entière stimulée à l'aide de paraffine. Les sécrétions labiales ont été recueillies, près de la ligne médiane et à 3 mm de la bordure externe de la muqueuse labiale inférieure. La sécrétion buccale a été prélevée directement au niveau du canal de Sténon La SS a été clarifiée et centrifugée (1200 g, 6 min) |
| Stockage salivaire | Les échantillons étaient congelés à -70°C |
| Analyse protéique | Test ELISA |
| Résultats | <u>Concernant le débit salivaire :</u> Le débit des glandes labiales (mineures) a été diminué dans les deux groupes par rapport aux sujets sains Le taux de sécrétion buccale était significativement réduit seulement dans le groupe des patients recevant une RT. Les patients traités par radiothérapie avaient un débit salivaire inférieur par rapport aux patients pSS. Dans la salive des glandes labiales, seule la lactoferrine dans le groupe RT a été augmentée Dans la salive des glandes buccales, les IgA dans le groupe pSS étaient significativement augmentées Dans la salive entière, toutes les protéines, à l'exception de l'albumine chez les patients atteints de pSS, ont été augmentées par rapport aux témoins La concentration de lactoferrine salivaire totale était significativement plus élevée dans le groupe RT que dans le groupe pSS. L'examen des données de tous les groupes a révélé une concentration plus faible d'IgA et de lactoferrine dans la salive labiale que dans la SS buccale Pour l'albumine, l'ordre de concentration était buccal > labiale > salive entière. |
| Discussion | Dans cette étude sur la salive des glandes labiales et buccales chez les sujets pSS et les patients traités par RT, les taux de sécrétion de salive ont été réduits et les concentrations protéiques ont augmenté, et elles différaient d'avantage des témoins appariés dans le groupe RT que dans le groupe pSS. Les sujets atteints de pSS utilisaient plus de médicaments que les sujets RT qui avaient d'avantages de variations salivaire. Or on sait que la médication est une raison majeure de la dysfonction salivaire. On peut en déduire que la dégénérescence des glandes salivaires consécutives à la RT affecte d'avantage la salivation que l'inflammation glandulaire combinée à l'augmentation de la médication chez les patients atteints de pSS. Dans une étude de cet article ils ont suggéré que l'augmentation de l'albumine dans la salive entière des sujets proviendrait d'une muqueuse fragile endommagée et que l'augmentation de la lactoferrine résultait d'une fuite de sérum dans les cellules muqueuses inflammées (caractéristique des sujets RT) et ils ont trouvé que l'albumine n'était pas augmentée de manière significative dans la salive de la glande labiale mais dans la salive de la glande buccale. Cela peut indiquer que la muqueuse buccale est plus affectée que la muqueuse labiale chez les sujets RT Comparé aux témoins appariés, le débit salivaire des glandes mineures était plus faible et les concentrations de protéines étudiées étaient généralement augmentées chez les sujets RT et pSS. Le débit salivaire et la concentration des protéines étudiées étaient plus élevés dans les sécrétions buccales que dans les sécrétions des glandes labiales. |

The relationship between MMPs and pH in whole saliva of radiated head and neck cancer patients (8)

| | |
|------------------------------|--|
| Objectif de l'étude | L'objectif primaire de cette étude est d'analyser la présence, la forme moléculaire et l'activité protéolytique des MMPs (MMP-8 et MMP-9) dans la salive entière des patients traités par RT. L'objectif secondaire est de voir si le pH salivaire affecte l'activité des MMPs et de voir s'il est possible d'établir un lien entre MMP-8 et MMP-9 avec l'apparition des lésions de la muqueuse buccale pendant la radiothérapie. |
| Design de l'étude | Etude longitudinale |
| Sujets | 39 patients traités par RT (26 hommes et 13 femmes avec un âge moyen de 54 ans). 16 patients édentés. |
| Dose de l'irradiation | La thérapie a été donnée 5 jours par semaine consistant en une dose quotidienne de 2 Gy quotidienne en utilisant un accélérateur linéaire de 6 MV. Les tumeurs primaires ont été traitées avec un maximum de 66 Gy. Les patients atteints de lymphome ont été traités avec des portails antérieur et postérieur et la dose totale de rayonnement était de 40 Gy. 18 patients ont reçu un rayonnement à haute dose avec 60-66 Gy et les autres ont eu un rayonnement à faible dose avec 40-56 Gy. Il a été confirmé que les glandes salivaires majeures étaient incluses dans le champ de rayonnement chez 35 patients |
| Recueil salivaire | La SS à l'aide de paraffine a été prélevé une fois avant et à chaque semaine pendant la thérapie, 3, 6 et 12 mois après la fin du traitement Les échantillons ont été centrifugés à 10 000 tr / min. |
| Stockage salivaire | -20°C |
| Analyse protéique | Les niveaux de MMP-8 ont été mesurés par dosage immunofluorométrique et la présence de différentes formes de MMP-8 a été analysée en utilisant le Western blot. La présence et les formes moléculaires de MMP-9 ont été analysées par zymographie à la gélatine. Le test d'activité de capture de MMP-9 a été utilisé pour déterminer l'activité MMP-9 activée par l'acide aminophénylmercurique (APMA) et la MMP-9 endogène (activité libre). |
| Résultats | Concernant le flux salivaire, le pH, la capacité tampon et nombre de micro-organismes : Le débit salivaire stimulé a diminué significativement au cours de la première moitié de la radiothérapie et est resté faible pendant le reste de la période de suivi. Le pH et la capacité tampon ont diminué pendant la radiothérapie et sont demeurés faibles. Le taux de lactobacilles a augmenté pendant le traitement, bien que les taux de <i>Streptococcus mutans</i> et de <i>Candida albicans</i> soient demeurés les mêmes. La teneur en MMP-8 a augmenté depuis le début de la RT jusqu'à après 20 Gy, après il y a eu une diminution. Ces valeurs ont recommencé à augmenter de 40 à 50 Gy, puis diminué jusqu'à 60 Gy. Les valeurs ont augmenté pendant six mois après l'achèvement de la thérapie. Le niveau total de MMP-9 dans la salive a augmenté au début du traitement et a atteint un pic à 20 Gy. Même si le niveau de MMP-9 active a suivi la tendance de la MMP-9 totale, les changements dans la MMP-9 active étaient beaucoup plus modérés que ceux avec MMP-9 ou MMP-8 totale. Il y avait une corrélation statistiquement significative entre l'activité MMP-9 et le faible débit salivaire, faible pH salivaire et faible capacité tampon. Une association similaire, bien que moins prononcée, a été observée entre les niveaux de MMP-9 totale et le débit salivaire et le pH, démontrant une augmentation relative de MMP-9 avec des débits salivaires réduits. Aucune association entre les concentrations de MMP-8 et les paramètres salivaires n'a été observée. Il y a eu beaucoup de lésions de la muqueuse orale mais aucune association n'a été observée entre les niveaux de MMP-8 ou de MMP-9 et ces lésions. L'éruption de tout type de lésion de la muqueuse buccale n'a pas été corrélée avec le débit salivaire, le pH et la capacité du tampon ou avec les quantités de bactéries ou de champignons. |
| Discussion | La présence ou l'activité de MMP-8 et de MMP-9 ne correspondait pas à la présence de lésions de la muqueuse buccale induites par le rayonnement dans cette étude. Cette étude démontre que les gélatinases salivaires comme MMP-9 sont activées par pH acide. En effet les auteurs de cet article suggèrent que les bactéries diminuent le pH de la salive ce qui entraîne une première déminéralisation de l'émail et de la dentine et entraîne une activation des MMP, qui entraînent à leurs tours une dégradation de la matrice organique de la dentine. Comme l'activation est observée dans le groupe de patients extrêmement sensibles aux caries dentaires progressives, cela pourrait indiquer le rôle possible de la MMP-9 dans la pathogenèse des caries dentinaires et le rôle préventif que pourrait avoir les TIMP qui contrôlent la fonction des MMPs en bloquant l'activité extracellulaire des MMP dans le processus physiologique. |

Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: flow rates and sialochemistry (24)

| | |
|------------------------------|--|
| Objectif de l'étude | Evaluer les effets différentiels des rayonnements sur les glandes salivaires majeures (parotide/SMG/SLG) |
| Design de l'étude | Etude clinique |
| Sujets | 50 patients irradiés pour une tumeur ORL avec un âge moyen de 52,7 ans (33 hommes et 17 femmes) et 50 témoins sains. |
| Dose de l'irradiation | Dose d'irradiation moyenne est de 6034 cGy. |
| Recueil salivaire | SNS et SS (acide citrique 2%). La salive parotidienne a été recueillie différenciellement de la salive des SMG et SLG à l'aide de la coupe de Carlon-Crittenden. |
| Stockage salivaire | Aucune information. |
| Analyse protéique | Test ELISA |
| Résultats | <p><u>Concernant le débit salivaire :</u> Le débit de la SS et SNS de la parotide et des SMG/SLG était significativement réduit chez les patients par rapport aux témoins sains. Chez 28% des patients la SS n'était pas mesurable. Les débits salivaires des glandes majeures partiellement irradiées étaient plus importants que celles complètement irradiées.</p> <p><u>Concernant la sialochimie :</u> La lactoferrine était nettement augmentée dans la salive parotidienne La concentration de lysozyme était significativement élevée dans la salive parotidienne La concentration en sodium dans la salive était augmentée mais la différence n'était pas statistiquement significative par rapport au groupe sain. La teneur en chlorure était significativement plus élevée dans la salive des trois glandes Aucune différence concernant la concentration de potassium.</p> |
| Discussion | En évaluant l'état fonctionnel des glandes parotides, SMG, SML il a été démontré qu'il y a un problème dysfonctionnel après RT. L'état fonctionnel des glandes salivaires irradiées ne dépend pas de leur type (parotide/submandibulaire, sublinguale), mais plutôt de la dose reçue. Étant donné, les exigences thérapeutiques du rayonnement tumoral, si certains tissus importants des glandes salivaires peuvent être épargnés par le positionnement ou la protection du patient, la dysfonction salivaire qui en résulte peut être réduite. Le sodium salivaire et le cholestérol sont résorbés par le système canalaire et leur concentration diminue ordinairement à mesure que les débits diminuent. Dans cette étude, la teneur en sodium et en chlorure était plus élevée chez les patients ayant un débit réduit. Comme d'autres études, ces résultats confirment l'hypothèse que les canaux salivaires ne résorbent pas les électrolytes de manière adéquate après le rayonnement. Les taux de sodium et de chlorure ne sont pas augmentés immédiatement après la radiothérapie. La concentration totale en protéines de la salive des patients était comparable à la normale dans les salives des glandes parotides et SMG / SLG. Le lysozyme était généralement similaire aux témoins, toutes les mesures de la lactoferrine étaient nettement plus élevées dans la salive parotidienne des patients après RT. Une production accrue de cette protéine antimicrobienne peut représenter un effet compensatoire dans la glande exocrine hyposécrétoire et a été observée dans d'autres conditions d'hyposalivation (pSS). |

| Articles | Protéines étudiées | Méthodes | Résultats des recherches |
|--|---|-----------------|---|
| <i>Analysis of factors influencing the development of xerostomia during IMRT (29)</i> | MUC5B | ELISA | Concentration de MUC5B plutôt indépendante des rayonnements |
| <i>Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral and pharyngeal cancer (21)</i> | Amylase-lactoferrine-albumine | ELISA | Changements du protéome salivaire observé pendant la RT |
| <i>Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies (16)</i> | EGF/IL-4/IL-10/IL-8/MCP-1/TNFalpha/VEGF/EGF | LUMINEX | Tendance à l'augmentation des cytokines avec l'augmentation de la dose délivrée |
| <i>Difference in the whole saliva baseline proteome profile associated with development of OM in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy (27)</i> | Protéinase 3/ MMP/ TIMP-1/60s L18a | Nano MC-MS/MS | Augmentations de la protéinase 3, MMP-8, MMP-9, CP Diminutions de 60S L18a, TIMP-1. |
| <i>Does irradiation affect the protein composition of saliva ? (19)</i> | Alpha amylase/ PRPa/ lactoferrine/ histatine/ cystatine/ lysozyme/ peroxydase/ stathérine | MS | Diminutions de l'alpha amylase, PRPa Augmentations de lactoferrine, histatine, cystatine, lysozyme, peroxydase, stathérine |
| <i>Radiotherapy changes salivary properties and impacts QOL of children with Hodgkin disease (20)</i> | IgA/lactoferrine/mucines | ELISA | Augmentations d'IgA, lactoferrine, mucines |
| <i>Salivary BPIFA1 and BPIFA2 are modified by head and neck cancer (26)</i> | BPIFA1/BPIFA2 | WESTERN BLOT | Augmentation de BPIFA1 corrélée à la sévérité de l'OM |
| <i>Proteins and peptides in parotid saliva of irradiated patients compared to that to healthy controls using SELDI-TOF-MS (23)</i> | Lysozyme/cystatine/histatine/PRP/calprotectine | SELDI-TOF-MS | Augmentations de lysozyme, cystatine, histatine, PRP, calprotectine |
| <i>Parotid saliva composition during and after irradiation of head and neck cancer (22)</i> | IgA/ peroxydase/alpha amylase | BRADFORD | Augmentation d'IgA, peroxydase salivaire Diminution de l'alpha amylase |
| <i>MUC5B levels in submandibular gland saliva of patients treated with radiotherapy for head and neck cancer (28)</i> | MUC5B | ELISA | Diminution de MUC5B |
| <i>Recovery of salivary EGF in parotid saliva following PSRT (13)</i> | EGF | BRADFORD | Diminution d'EGF, corrélé avec la sévérité de l'OM |
| <i>Salivary EGF levels decrease in patients receiving radiation therapy to the HNCC (18)</i> | EGF | ELISA | Diminution d'EGF corrélé avec la sévérité de l'OM |

| Articles | Protéines étudiées | Méthodes | Résultats des recherches |
|---|---------------------------|-----------------|--|
| <i>Effect of radiotherapy on the levels of secretory IgA against indigenous and virulent streptococci (30)</i> | IgA | ELISA | Augmentations d'IgA anti S pneumoniae, C mitis, S salivarius, S sanguis |
| <i>The correlation between EGF levels in saliva and the severity of OM during oropharyngeal radiation therapy (17)</i> | EGF | ELISA | Diminution d'EGF corrélée avec la sévérité de l'OM |
| <i>Minor gland saliva flow rate and proteins in subjects with hyposalivation due to pSS and radiation therapy (25)</i> | IgA/lactoferrine | ELISA | Chez les sujets sous RT : augmentations du niveau d'IgA et de lactoferrine |
| <i>The relationship between MMPs and pH in whole saliva of radiated head and neck cancer patients (8)</i> | MMP-8/MMP-9 | WESTERN BLOT | Augmentation de MMP-9 |
| <i>Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia : flow rates and sialochemistry (24)</i> | Lactoferrine/lysozyme/ | ELISA | Augmentations de lactoferrine+ et de lysozyme |

Figure 4 : Méthodes utilisées et protéines étudiées dans les 17 articles inclus : tableau récapitulatif.

| Protéines étudiées | Articles | Variation de la protéine |
|---------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Lactoferrine | 5 : 19-21,24,25 | ↑ |
| Lysozyme | 4 : 19,21,23,24 | ↑ |
| Alpha - amylase | 4 : 19-22 | ↓ |
| EGF | 4 : 13,16-18 | ↓ |
| IgA | 4 : 20,22,25,30 | ↑ |
| PRPa | 2 : 19,23 | ↓ |
| Cystatine | 2 : 28,29 | ↑ |
| MUC5B | 2 : 28,29 | ↓ |
| MMP-8 MMP-9 | 2 : 8,27 | ↑ |
| Histatine | 2 : 19,23 | ↑ |
| Stathérine | 1 : 19 | ↑ |
| Myéloperoxydase | 1 : 21 | ↑ |
| BPIFA1 | 1 : 26 | ↑ |
| BPIFA2 | | ↓ |

Figure 5: Fréquence d'apparition et variation des protéines étudiées pendant la radiothérapie dans les articles inclus.

4. Discussion :

De nombreuses études ont montré que la radiothérapie cervico faciale entraîne des changements quantitatifs de la salive mais peu d'études ont étudié les aspects qualitatifs sur la production salivaire. La diminution du débit salivaire et la composition altérée de la salive entraînent souvent des complications irréversibles telles que la sécheresse buccale, une susceptibilité aux infections orales et aux caries dentaires accompagnée de brûlures diminuant ainsi la qualité de vie des patients.

Un certain nombre de biais concernant les articles inclus peuvent être notés comme l'échantillonnage peu important dans certaines études, la collecte, la centrifugation et la température de stockage des échantillons qui sont différents.

Ces articles démontrent quand même que les patients subissant une radiothérapie ont une diminution du débit salivaire, et des changements qualitatifs de la salive tels que la viscosité, le pH, la teneur en protéines et d'électrolytes. En effet, la baisse du pH et la diminution de la capacité tampon seraient dues à une diminution statistiquement significative en bicarbonate (31), et les concentrations de sodium, chlorure, calcium, potassium, phosphate et magnésium sont modifiées (22,24,31) chez les sujets traités par RT.

Vuotila et al (8) ont démontré que la baisse du pH causée par la RT active une protéase, la MMP-9 qui pourrait favoriser à son tour des lésions carieuses. Ce qui confirme les résultats in vitro, démontrant que les fluctuations du pH sont un puissant mode d'activation des MMPs (32).

González et al (26) ont observé une diminution des taux moyens de BPIFA2 glycosylée et une augmentation des taux moyens de BPIFA1, ce qui suggère que la radiothérapie peut modifier les concentrations salivaires de BPIFA, ces protéines de défense présumées de l'hôte.

Deux auteurs ont noté que les PRPa ont diminué après RT (19,23) et une différence statistiquement significative a été trouvée dans une étude (19). Les PRPa contribuent à la formation de la PAE, mais non adsorbées elles peuvent fixer le calcium ionisé de la salive pour inhiber la précipitation secondaire du phosphate de calcium, condition nécessaire à la recalcification et la stabilisation de l'émail (4). Ce qui laisse suggérer que la diminution post RT des PRPa serait une des causes de l'augmentation de la susceptibilité carieuse des patients après RT.

Une corrélation négative entre la concentration d'IgA et le débit salivaire est rapporté à maintes reprises (20,22,25,30). L'ensemble des autres protéines antimicrobiennes : les lysozymes, les lactoperoxydases, les cystatines, les histatines et les lactoferrines ont augmenté de manière significative pendant la radiothérapie et sont revenues à des valeurs de base après traitement. Leurs concentrations élevées dans la salive pourraient permettre une certaine protection contre les infections induites par les rayonnements.

La plupart des patients ont signalé une gêne, une sensation de bouche sèche pendant l'irradiation et durant une longue période après les derniers rayonnements (17,18,20,22,24,26,28,29). Bien que la réduction du flux salivaire ait été soulignée à maintes reprises, un intérêt plutôt limité a été apporté sur les constituants salivaires.

Deux études ont traité des altérations des mucines, en particulier MUC5B, pendant la RT, ils ont noté une tendance à l'augmentation de MUC5B puis une diminution post RT bien que n'étant pas significative (28,29). En effet, Tim Dijkema et al (28) n'ont pas montré de différence statistiquement significative dans les niveaux de MUC5B de la salive provenant des SMG, bien qu'une tendance ait été observée vers des niveaux plus élevés de MUC5B chez les patients ayant moins de sensation de bouche sèche. Près de la moitié des patients atteints de xérostomie sévères n'avaient pas de MUC5B détectable 12 mois après la radiothérapie. Leurs résultats sont donc intéressants mais nécessitent d'être étudiés au sein d'un échantillonnage plus large de patients car ils sont soumis à des biais méthodologiques notamment dus à la faible taille de l'échantillon.

Outre la quantité de MUC5B, certains auteurs ont évoqué que des modifications post traductionnelles de cette protéine pourraient être une des causes de xérostomie. En effet Pramanik et al (33) ont émis l'hypothèse que chez des patients atteints de pSS, l'hydratation de MUC5B (liée à sa sulfatation) pourrait expliquer la sensation de bouche sèche des patients. Cette hypothèse est partagée par Allende et al (34) qui ont montré qu'une perte de sulfatation de MUC5B a été observée au niveau des acini muqueux des glandes salivaires labiales de patients atteints du pSS. Ces résultats pourraient peut-être être extrapolés aux patients atteints de xérostomie induite par la radiothérapie.

L'ensemble des articles démontre que l'alpha amylase diminue au cours de la RT (19–22) et dans une étude, on note qu'elle reste faible jusqu'à 6 mois post RT (22).

Makkonen et al, ont trouvé une corrélation entre la dose du rayonnement et la diminution de l'alpha amylase (21). L'alpha amylase est sécrétée principalement par

les glandes parotides, de ce fait l'alpha amylase semble être un bon indicateur de la fonction parotidienne.

Deux études (25,31) ont montré une augmentation significative de l'albumine après RT. Dans la cavité buccale, l'albumine présente dans la salive est une protéine dérivée du sang. L'augmentation marquée de l'albumine peut être liée aux lésions tissulaires, à la perte de la fonction épithéliale et à un défaut de perméabilité vasculaire conduisant à une fuite d'albumine dans la salive (35).

Ces lésions tissulaires peuvent notamment être observées dans les cas de mucite, pathologie relativement fréquente après RT des voies aéro-digestive supérieures, de nombreux paramètres semblent être à l'origine de la survenue d'une mucite. Malgré l'hétérogénéité des protéines analysées (EGF, MMPs, TNF- α , IL-10, BPIFA1), des études ont conclu qu'il était possible d'établir une corrélation entre le dosage de certaines protéines avec la sévérité de mucite (OM) chez les patients traités par RT (16,17,26). En effet certaines protéines pourraient prédire l'apparition de l'OM (17,27), ce qui améliorerait considérablement la prise en charge de cette pathologie, et permettrait même de proposer une solution préventive au développement de cette pathologie.

Plusieurs travaux ont observé une diminution du taux d'EGF au cours de la RT et une tendance à la réduction d'EGF chez les patients présentant une OM plus sévère (13,17,18). Ces résultats suggèrent que les patients ayant un taux d'EGF plus faible avant traitement peuvent présenter un risque de lésion de muqueuse pendant la RT. Donc l'analyse du taux d'EGF avant la première séance de RT pourrait être une méthode efficace pour identifier les sujets présentant un risque plus élevé au développement d'une OM.

Les rayonnements augmentent l'expression de certaines autres cytokines qui sont impliquées dans le processus de l'inflammation et de cicatrisation. Ces cytokines peuvent être importantes dans les processus de recrutement des cellules inflammatoires ou encore des marqueurs de processus de régénérations et peuvent être des marqueurs importants de la toxicité de la RT. Critin et al (16) ont étudié la variation de concentration de cytokines chez les patients traités par RT et ont noté des niveaux élevés d'IL-10 et TNF- α dans la salive des patients présentant une OM sévère par rapport à ceux qui présentaient une OM légère.

La famille des MMPs et les TIMPs, ont été identifiés dans une étude (27) comme des protéines présentant des niveaux significativement différents chez les patients développant une OM sévère ou non. En effet, les MMPs étaient présentes à des

niveaux plus élevés dans le groupe OM, mais le TIMP1 était présent à des niveaux plus élevés dans le groupe sans OM. Les activités des MMP dans les tissus corporels, tels que le parodonte, sont régulées par les TIMPs (36). L'équilibre entre les MMP activées et les TIMPs contrôle l'étendue du remodelage de la matrice extracellulaire. Un déséquilibre entre les niveaux de MMP actifs et leurs inhibiteurs tissulaires peut conduire à une dégradation excessive des protéines de la matrice extracellulaire (37). L'annotation fonctionnelle de ces protéines a montré que la plupart sont des protéines extracellulaires et jouent un rôle important dans la réponse immunitaire innée, la cascade d'activation du complément, la réponse inflammatoire et la coagulation sanguine (27). Ces résultats impliquent des dérégulations systémiques et locales des activités de clairance des pathogènes, des déséquilibres de la coagulation et inflammation.

A l'avenir, des études seront nécessaires pour inclure des cohortes de patients plus grandes qui pourraient permettre des analyses du risque de développement d'OM en fonction de la tumeur et de sa localisation. Ces paramètres semblent entraîner une variation de protéines salivaires comme la surexpression de certaines protéines antimicrobiennes. C'est le cas pour la protéine BPIFA1 qui est très élevée dans plusieurs carcinomes dont le carcinome épidermoïde de la cavité buccale ainsi que dans le cancer du poumon (26). Ces études ont montré que de nombreuses protéines salivaires étaient impactées par la RT. De façon schématique l'alpha amylase serait un bon indicateur de la lésion parotidienne, le taux d'IgA, un bon reflet de la susceptibilité aux infections mais son importance serait à moduler en fonction des valeurs de lysozyme et de lactoferrine. Les taux d'EGF (ainsi que le système MMP/TIMP semble également intéressant), pourraient être eux un bon indicateur de risque de gravité d'OM (tout comme le système MMP/TIMP).

D'après cette revue, il est clair que la radiothérapie cervico faciale entraîne des changements quantitatifs et qualitatifs de la salive. Cependant, il semble difficile d'estimer quelle proportion de ces changements soit causée par la cause primaire du traitement (c'est-à-dire la tumeur), l'action de la radiothérapie elle-même ou par les maladies inflammatoires concomitantes telles que la mucite et les maladies parodontales. Ces conséquences inflammatoires, les éventuelles maladies systémiques et les traitements médicamenteux peuvent affecter la sécrétion et la composition salivaire de sorte que les valeurs de pré traitements peuvent être différentes de celles d'un patient sain.

Conclusion :

Les résultats de cette revue de littérature montrent bien qu'il y a une modification du protéome salivaire chez les patients atteints de cancers ORL en relation avec la dose et la localisation de la radiothérapie.

Ces modifications vont toucher des protéines impliquées dans les différentes fonctions de la salive (antimicrobiennes, lubrifications, minéralisation ...).

Ces résultats sont quand même limités et montrent la nécessité de conduire des études plus poussées sur le protéome salivaire total et les protéines qui ont déjà été mises en évidence (EGF, IgA, alpha amylase ...).

Les avancées sur le protéome salivaire pourraient révolutionner l'approche du dépistage, de l'évaluation des risques et de la prise en charge thérapeutique de pathologies ORL. Cette approche permettra, nous l'espérons, d'offrir un traitement individualisé au patient surtout dans le but d'améliorer ainsi sa qualité de vie.

5. Bibliographie

1. Vissink A, Jansma J, Spijkervet F, Burlage F, Coppes R. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(3):199–212.
2. Braam PM, Roesink JM, Raaijmakers CP, Busschers WB, Terhaard CH. Quality of life and salivary output in patients with head-and-neck cancer 5 years after radiotherapy. *Radiat Oncol* 2007;2:3.
3. Devoize L, Dallel R. Salivation. *EMC-Chirurgie orale et maxillo-faciale* 2011.1-18 : [22-008-A-05].
4. Pellat B. Salives et milieu buccal. *EMC-Chirurgie orale et maxillo-faciale* 2011.1-10 : [22-008-A-10].
5. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *J Am Dent Assoc* 2008 may;139 Suppl:18S-24S.
6. Boisramé S, Remaud M, Pers J-O. Conduite à tenir devant une sécheresse buccale. *EMC - Médecine Buccale.* 23 déc 2016;[28-005-K-30].
7. Thivichon-Prince B, Keller J. Immunité du parodonte. *EMC-Médecine Buccale* 2012;7(6):1-7[28-090-H-10].
8. Vuotila T, Ylikontiola L, Sorsa T, Luoto H, Hanemaaijer R, Salo T, et al. The relationship between MMPs and pH in whole saliva of radiated head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* juill 2002;31(6):329-38.
9. Sorsa, T., Suomalainen, K., and Uitto, V. J. The role of gingival crevicular fluid and salivary interstitial collagenases in human periodontal diseases. *Arch. Oral. Biol.* 1990;35(Suppl), 193S–196S.
10. Fábíán TK, Hermann P, Beck A, Fejérdy P, Fábíán G. Salivary Defense Proteins : Their Network and Role in Innate and Acquired Oral Immunity. *Int J Mol Sci.* 2 avr 2012;13(4):4295-4320.
11. Égéa JC, Hirtz C, Valcarcel J, Périère DDD. Le facteur de croissance épidermique : un gardien potentiel de la santé oro-digestive. *Pathol Biol* 2002;50:608-612.
12. Ortholan C, Benezery K, Bensadoun R-J. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : les glandes salivaires. *Cancer Radiothérapie* 2010;4(4/5):290-294.
13. Murdoch-Kinch CA, Russo N, Griffith S, Braun T, Eisbruch A, D'Silva NJ. Recovery of salivary epidermal growth factor in parotid saliva following parotid sparing radiation therapy: a proof-of-principle study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* janv 2011;111(1):64-70.

14. Benomar S, Boutayeb S, Lalya I, Errihani H, Hassam B, Gueddari BKE. Traitement et prévention des radiodermites aiguës. *Cancer Radiothérapie* 2010;14(3):213-216.
15. Thariat J, Mones ED, Darcourt V, Poissonnet G, Dassonville O, Savoldelli C, et al. Dent et irradiation : denture et conséquences sur la denture de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. *Cancer Radiothérapie* 2010;14(2):128-136.
16. Citrin DE, Hitchcock YJ, Chung EJ, Frandsen J, Urick ME, Shield W, et al. Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies. *Radiat Oncol Lond Engl*. 26 avr 2012;7:64.
17. Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer*. 1 déc 2000;89(11):2258-65.
18. Dumbrigue HB, Sandow PL, Nguyen KH, Humphreys-Beher MG. Salivary epidermal growth factor levels decrease in patients receiving radiation therapy to the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. juin 2000;89(6):710-6.
19. Hannig M, Dounis E, Henning T, Apitz N, Stösser L. Does irradiation affect the protein composition of saliva? *Clin Oral Investig*. mars 2006;10(1):61-5.
20. Marangoni-Lopes L, Rodrigues LP, Mendonça RH, Nobre-Dos Santos M. Radiotherapy changes salivary properties and impacts quality of life of children with Hodgkin disease. *Arch Oral Biol*. déc 2016;72:99-105.
21. Makkonen TA, Tenovuo J, Vilja P, Heimdahl A. Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral or pharyngeal cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. sept 1986;62(3):270-5.
22. Funegård U, Franzén L, Ericson T, Henriksson R. Parotid saliva composition during and after irradiation of head and neck cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. juill 1994;30B(4):230-3.
23. Laheij AMGA, Rasch CN, Brandt BW, de Soet JJ, Schipper RG, Loof A, et al. Proteins and peptides in parotid saliva of irradiated patients compared to that of healthy controls using SELDI-TOF-MS. *BMC Res Notes*. 3 nov 2015;8:639.
24. Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: flow rates and sialochemistry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. janv 1993;25(1):41-7.
25. Eliasson L, Almståhl A, Lingström P, Wikström M, Carlén A. Minor gland saliva flow rate and proteins in subjects with hyposalivation due to Sjögren's syndrome and radiation therapy. *Arch Oral Biol*. 1 mars 2005;50(3):293-9.
26. González-Arriagada WA, Ramos LMA, Silva AA, Vargas PA, Coletta RD, Bingle L, et al. Salivary BPIFA1 (SPLUNC1) and BPIFA2 (SPLUNC2 A) are modified by head and neck cancer radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. janv 2015;119(1):48-58.

27. Jehmlich N, Stegmaier P, Golatowski C, Salazar MG, Rischke C, Henke M, et al. Differences in the whole saliva baseline proteome profile associated with development of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *J Proteomics*. juill 2015;125:98-103.
28. Dijkema T, Terhaard CHJ, Roesink JM, Raaijmakers CPJ, van den Keijbus PAM, Brand HS, et al. MUC5B levels in submandibular gland saliva of patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a pilot study. *Radiat Oncol Lond Engl*. 15 juin 2012;7:91.
29. Stevens J, Yepes JF, Randall ME, Kudrimoti M, Feddock J, Xi J, et al. Analysis of factors influencing the development of xerostomia during intensity-modulated radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. juin 2013;115(6):772-9.
30. Himi T, Kukuminato Y, Kita H, Yoshioka I, Kataura A. Effect of radiotherapy on the levels of secretory immunoglobulin A against indigenous and virulent streptococci. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. nov 1997;117(5):433-7.
31. Almstahl A, Wikstrom M, Groenink J. Lactoferrin, amylase and mucin MUC5B and their relation to the oral microflora in hyposalivation of different origins. *Oral Microbiol Immunol*. dec 2001;16(6):345-52.
32. Tjäderhane L, Larjava H, Sorsa T, Uitto V-J, Larmas M, Salo T. The Activation and Function of Host Matrix Metalloproteinases in Dentin Matrix Breakdown in Caries Lesions. *J Dent Res*. août 1998;77(8):1622-9.
33. Pramanik, R., Osailan, S. M., Challacombe, S. J., Urquhart, D. & Proctor, G. B. Protein and mucin retention on oral mucosal surfaces in dry mouth patients. *European journal of oral sciences*. 11 may 2010;118,245-253.
34. Allende, C. et al. Reduced sulfation of muc5b is linked to xerostomia in patients with Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1480-1487.
35. Miricescu D, Greabu M, Totan A, Didilescu A, Rađulescu R. The antioxidant potential of saliva: clinical significance in oral diseases. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology* 2011;15(2):139-143.
36. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med*. 1 févr 2010;4(1):171-189.
37. Burduk PK, Bodnar M, Sawicki P, Szyłberg Ł, Wiśniewska E, Kaźmierczak W, et al. Expression of metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors 1 and 2 as predictors of lymph node metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 1 mars 2015;37(3):418-422.

Vu, le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

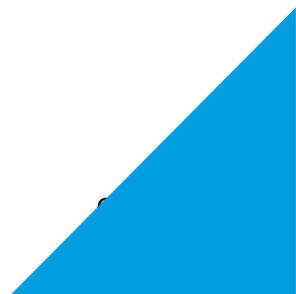
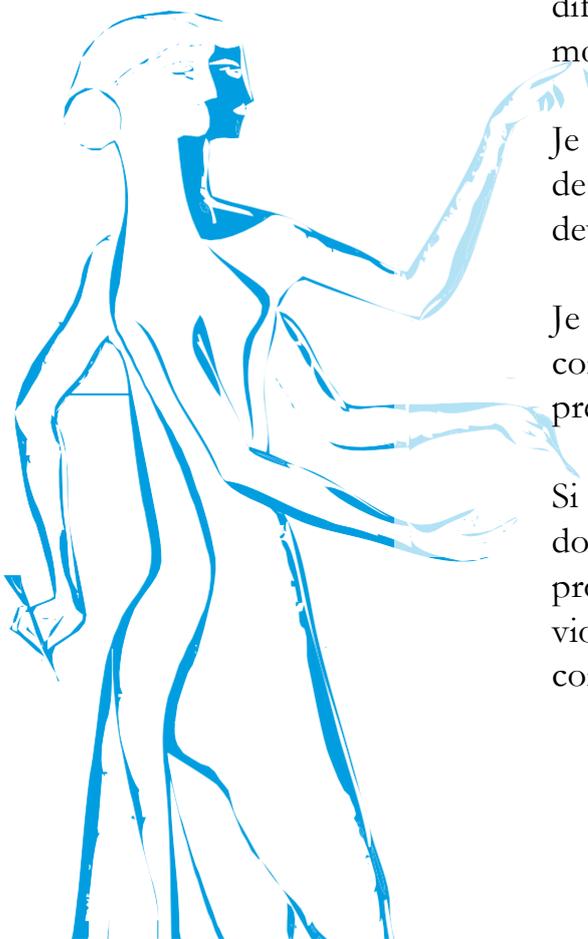
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Jocelyn GUIBERT, Le 29/03/2018

Thèse pour l'obtention du DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en CHIRURGIE DENTAIRE 2018 – n°20

Discipline

Biologie orale

Aspects qualitatifs de la salive dans le cadre de radiothérapie cervico-faciale : revue systématique de la littérature.

Résumé

La salive joue un rôle crucial dans la préservation et le maintien de la santé bucco-dentaire. L'hyposialie induite par la radiothérapie cervico-faciale est bien documentée mais les informations concernant le protéome salivaire dans ce contexte sont plus sporadiques. L'objectif de notre travail était d'identifier des modifications du protéome salivaire pendant et après radiothérapie et de dégager au sein même de ce protéome, des protéines qui pourraient avoir un intérêt dans le maintien d'une bonne santé orale. Nous avons réalisé une revue systématique sur les changements qualitatifs de la salive chez des patients atteints de cancer ORL traités par radiothérapie cervico-faciale. Notre méthodologie de recherche a permis de sélectionner 17 articles. Une modification des protéines salivaires pendant et après radiothérapie en fonction de la dose et de la localisation des rayonnements a été observée, notamment pour certaines protéines comme l'EGF, l'alpha amylase, les IgA et le système MMP/TIMP). Les résultats obtenus sont quand même limités et montrent la nécessité de conduire des études plus poussées sur le protéome salivaire total et sur ces protéines.

Mots-clés

Salive humaine, protéine salivaire, radiothérapie tête et cou

Qualitative saliva in the context of radiotherapy head neck: a systematic review of the literature.

Summary

Saliva plays a crucial role in the preservation and maintenance of oral health. The hyposialia induced by cervicofacial radiotherapy is well documented but the information concerning the salivary proteome in this context is more sporadic. The aim of our work was to identify salivary proteome modifications during and after radiotherapy and to highlight proteins within the proteome that may be of interest in maintaining good oral health. We conducted a systematic review of qualitative changes in saliva in Head and Neck cancer patients treated with cervicofacial radiotherapy. Our research methodology allowed us to select 17 articles. Modification of salivary proteins during and after radiotherapy as a function of dose and localization of radiation has been observed, especially for certain proteins such as EGF, alpha amylase, IgA and the MMP / TIMP system. The results obtained are still limited and show the need to conduct further studies on the total salivary proteome and these proteins.

Key-words

Human saliva, salivary protein, head and neck radiotherapy

Université de Bordeaux – Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

16-20 cours de la Marne

33082 BORDEAUX CEDEX