



HAL
open science

Évaluation du traitement par pilocarpine chez des patients porteurs d'un syndrome sec en utilisant l'échographie-doppler pulsé: une étude pilote (Echopilo)

Thibaud Depinoy

► To cite this version:

Thibaud Depinoy. Évaluation du traitement par pilocarpine chez des patients porteurs d'un syndrome sec en utilisant l'échographie-doppler pulsé: une étude pilote (Echopilo). Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01905164

HAL Id: dumas-01905164

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01905164>

Submitted on 25 Oct 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2018

Thèse présentée par :

Monsieur DEPINOY Thibaud
Né le 16 octobre 1989 à Reims

Thèse soutenue publiquement le 16 avril 2018

Titre de la thèse : Evaluation du traitement par pilocarpine chez des patients porteurs d'un syndrome sec en utilisant l'échographie-doppler pulsé : une étude pilote (Echopilo)

Président M. le Professeur Saraux Alain

Membres du jury M. le Professeur Saraux Alain

M^{me} le Professeur Devauchelle-Pensec Valérie

M^{me} le Professeur Boisrame Sylvie

M^{me} le Dr Jousse-Joulin Sandrine

M. le Dr Cornec Divi

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

Doyens honoraires

Professeur **FLOCH** Hervé
Professeur **LE MENN** Gabriel ()
Professeur **SENECAIL** Bernard
Professeur **BOLES** Jean-Michel
Professeur **BIZAIS** Yves ()
Professeur **DE BRAEKELEER** Marc ()

Doyen

Professeur **BERTHOU** Christian

Professeurs émérites

CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
YOUINOU Pierre	Immunologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers en surnombre

LEFEVRE Christian	Anatomie
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
RICHE Christian	Pharmacologie fondamentale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

BOLES Jean-Michel	Réanimation
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophthalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
GILARD Martine	Cardiologie
JOUQUAN Jean	Médecine interne
OZIER Yves	Anesthésiologie-réanimation
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BERTHOU Christian	Hématologie
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BOTBOL Michel	Pédopsychiatrie
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition

DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LEROYER Christophe	Pneumologie
LOZAC'H Patrick	Chirurgie digestive
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino-laryngologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent	Dermato-vénérologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie et mycologie
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de Communication
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'adultes

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

ANSART Séverine	Maladies infectieuses
AUBRON Cécile	Réanimation
BEN SALEM Douraid	Radiologie et imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DAM HIEU Phong	Neurochirurgie
DELLUC Aurélien	Médecine interne
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
L'HER Erwan	Réanimation
LIPPERT Éric	Hématologie
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie
PRADIER Olivier	Cancérologie

RENAUDINEAU Yves
SEIZEUR Romuald

Immunologie
Anatomie

Professeurs des Universités de Médecine Générale

LE RESTE Jean-Yves
LE FLOC'H Bernard

Professeur Associé des Universités de Médecine Générale (à mi-temps)

BARRAINE Pierre

Professeur des Universités contrat LRU

BORDRON Anne
Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers Hors Classe

JAMIN Christophe
MOREL Frédéric
PERSON Hervé

Immunologie
Biologie et médecine du développement et de la
Reproduction
Anatomie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

ABGRAL Ronan
CORNEC Divi
DE VRIES Philine
DOUET-GUILBERT Nathalie
HILLION Sophie
LE BERRE Rozenn
LE GAC Gérald
LE GAL Solène
LODDE Brice
MIALON Philippe
PLEE-GAUTIER Emmanuelle
QUERELLOU Solène
TALAGAS Matthieu
VALLET Sophie

Biophysique et médecine nucléaire
Rhumatologie
Chirurgie infantile
Génétique
Immunologie
Maladies infectieuses
Génétique
Parasitologie et mycologie
Médecine et santé au travail
Physiologie
Biochimie et biologie moléculaire
Biophysique et médecine nucléaire
Histologie, embryologie et cytogénétique
Bactériologie-virologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

BRENAUT Emilie
CORNEC-LE GALL Emilie
LE VEN Florent
MAGRO Elsa
PERRIN Aurore
SALIOU Philippe
SCHICK Ulrike
UGUEN Arnaud

Dermato-vénérologie
Néphrologie
Cardiologie
Neurochirurgie
Biologie et médecine du développement et de la
Reproduction
Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Cancérologie
Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences de Médecine Générale

NABBE Patrice

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale (à mi-temps)

BARAIS Marie
CHIRON Benoît
DERRIENNIC Jérémy

Maîtres de Conférences des Universités de Classe Normale

BERNARD Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
DERBEZ Benjamin	Sociologie démographie
KARCHER Brigitte	Psychologie clinique
LANCIEN Frédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MIGNEN Olivier	Physiologie
MORIN Vincent	Electronique et informatique

Maître de Conférences Associé des Universités (à temps complet)

MERCADIE Lolita	Rhumatologie
------------------------	--------------

Maître de Conférences des Universités contrat LRU

DANY Antoine	Epidémiologie et santé publique
GILLES Marlène	Génie informatique, automatique et traitement du signal

Professeurs certifiés / agrégés du second degré

MONOT Alain	Français
RIOU Morgan	Anglais

Professeurs agrégés du Val-de-Grâce (Ministère des Armées)

NGUYEN BA Vinh	Anesthésie-réanimation
ROUSSET Jean	Radiologie et imagerie médicale

Remerciements

Au Président du Jury, Professeur Alain Saraux, pour avoir été mon mentor et modèle pendant tout mon internat, et pour la disponibilité dont vous faites preuve dans le service de rhumatologie à la lumière de vos connaissances.

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse et vous accord tout mon respect.

A ma directrice de thèse, Dr Jousse-Joulin Sandrine, je te remercie de m'avoir proposé ce travail, et je te remercie pour ta disponibilité tout le long de la rédaction de ma thèse.

Tu es et resteras un modèle pour moi dans le domaine échographique et rhumatologique.

Aux autres membres du jury, Pr Valérie Devauchelle Pensec pour tout ce que vous m'avez appris pendant mon internat et pour avoir accepté de juger mon travail de thèse malgré votre emploi du temps chargé, je vous accord tout mon respect, **Dr Divi Cornec**, pour ta disponibilité, ta sympathie, ton aide pour ma thèse et mon mémoire et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, un grand merci, **Pr Sylvie Boisramé** pour votre disponibilité pour les corrections des données dentaires et d'avoir accepté de juger de mon travail de thèse, veuillez accepter l'expression de ma gratitude.

Au service de rhumatologie de Quimper, pour leur gentillesse et mes premiers pas dans la rhumatologie en tant qu'interne, aux **Dr Prigent, Dr Morvan, Dr Nouy-Trolle et Dr Mabille**, ainsi qu'à mon co-interne **Julien**, pour tous les bons moments lors de mon premier semestre.

Au service de MISS de Quimper, pour tout ce que vous m'avez appris pendant 6 mois, et le professionnalisme dont vous faites preuve, **Dr Talarmin, Dr Hutin et Dr Rizcallah**, un grand merci.

Merci aussi à mes co-internes de 2ème semestre, **Anne et Léa** pour votre bonne humeur, **Angélique** pour ton expérience durant ces 6 mois.

Au service de rééducation locomotrice de Concarneau, à la gentillesse du personnel soignant et de **Anne-Marie**, à tout ce que j'ai appris durant ces 6 mois et aux pique-niques du midi sur la plage, merci aux **Dr Delbroucq, Dr Gouin et Dr Falcoz**.

Au service de médecine interne de l'HIA, pour l'intérêt que vous avez porté à mes connaissances, et pour ce que vous y avez rajouté dans la bonne humeur, merci à toute l'équipe, ma co-interne **Marie-Hortense** et aux **Dr Granier, Rousseau et Protin**.

Au service de radiologie de la Cavale Blanche et au **Dr Garrigues** pour m'avoir appris à interpréter des IRM et des arthroscanners, pour avoir partagé tes connaissances sans limites, un grand merci à toi. Merci également à mes co-internes **Fanny et Lucie** pour les bons moments d'interprétation, les infiltrations et les biopsies d'orteils.

A toute l'équipe paramédicale, **Patricia**, toutes les IDE et AS du service de rhumatologie de La Cavale-Blanche, pour la bonne ambiance de travail pendant ces 3 semestres, un grand merci. Au **Dr Marhadour** et à ses connaissances au quotidien et sa grande disponibilité, au **Dr Guellec** qui a été à la fois mon co-interne et mon chef, et aux bons moments lors des repas du midi, un grand merci à vous 2.

Au **Dr Carvajal** qui a bien majoré mes connaissances en rhumatologie lors de mon dernier semestre.

Au **Dr Prado**, pour les échanges sur la médecine carhésienne et du sport.

Au **Dr Marteau**, la patronne, pour les bons moments passés en tant que co-internes et son aide lors de ce dernier semestre de rhumatologie, je te souhaite le meilleur pour la suite !

A mes co-internes de rhumatologie, **Pierre Gazeau** pour ses anecdotes croustillantes et appétissantes avec **Dewi, Carole** pour sa disponibilité et pour m'avoir aidé au chariot 3 lors de ma première expérience en rhumatologie en CHU, **Marion Herbette** pour sa sympathie, son aide et les bons moments passés en congrès, **Damien** pour sa bonne humeur, **Jean-Seb** pour ses expériences sur la planche, **Audrey**, même, si Apolline t'a donné du fil à retordre pendant ce semestre, **Marion Paugam** pour ta bonne humeur dans le secteur II, **Alice** pour les vacances dans le Finistère sud et les jeux à la coloc, **Servane et Maëlle** pour les anecdotes et les soirées en journée DES et DU d'écho, **Alizée** pour ta joie de vivre au secteur II et au petit Goustan, **Carlito** pour les échanges passionnés sur les urgences et ton appétence pour la dermatologie,

Tanguy et Gwen pour l'œil du rééducateur lors de mon dernier semestre, et votre avis sur le café, **Chloé** pour nous avoir supporté ces 6 mois, **Romain et Alexis** pour être devenus chef de l'APU comme moi pendant une journée. Un très grand merci à vous.

Merci aussi aux **Dr Busson, Voisin, Le Boedec, Binard, Kervarrec, De Saint-Pierre, Cleuziou, Nicolas et Chardevel** pour les remplacements durant mon semestre d'été 2017, pour ma première expérience en libéral, vos compétences et votre disponibilité m'ont permis d'aborder la rhumatologie libérale de la manière la plus sereine qu'il soit.

A mes potes de lycée pour les super moments, **Maxime, Greg, Pierrot, Nico, Cyrille, Arthur, L'Hadi** et j'en oublie...

A mes potes de fac, **Yann, Thomas, Fabien, Sylvain, Vincent, Maelle** ainsi que **Delphine et Seb**, pour tous ces bons moments passés à Amiens entre les révisions.

Aux co-internes de l'internat de Quimper, **Thomas, Aurélien, Pierre-Yves, Benoit, Dorothée, Mars, Antoine** pour toutes les soirées télé/baby-foot/tonus rodéo !

Aux polecats, pour les concerts qui ne sont pas près de s'arrêter, merci **Rico, Tiphaine, Maï, Kev et Lara, Pedro et Myriam, Mamat !**

Aux marins d'Iroise pour la tournée 2017 et les futurs concerts à venir.

A tous les participants des soirées de Plomelin, **Jo, Lisa, Castor, Benoit le tout petit, Estelle, Sophie, Lena, Flo, Guillaume et Elliot.**

A mes sœurs, **Margaux et Cassandre** qui ont toujours été là, merci et plein de bisous à vous.

A **mon parrain JP** pour ta disponibilité et tout ce qu'on a partagé, pour ton aide précieuse dans les bons et mauvais moments, un grand merci.

A ma **Tata Chantal et Tonton Jean-Marc**, à **Céline et Gauthier** pour avoir toujours été là.

A **mon pépé et ma mémé** qui ne peuvent malheureusement pas être là, je vous aime fort.

A **pépère et mémère** qui ne sont malheureusement plus là, je pense très fort à vous, à **tontons Patrick et Philippe** qui êtes loin dans l'Est.

Et surtout à mes parents, ma **Maman** qui m'a toujours soutenue malgré la distance, un grand merci, et mon **Papa** qui a toujours été présent et m'a aidé avec son expérience dans le domaine ostéoarticulaire, un grand merci, je vous serais toujours reconnaissant.

Evaluation du traitement par pilocarpine chez des patients porteurs d'un syndrome sec en utilisant l'échographie-doppler pulsé : une étude pilote (Echopilo)

PLAN	Page
CORPS PROFESSORAL DE L'U.F.R. DE MEDECINE DE BREST	2
INTRODUCTION	9
CHAPITRE 1. GENERALITES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES	10
1.1 Les glandes salivaires	10
1.2 La sécrétion salivaire	12
1.3 Régulation de la sécrétion salivaire	13
CHAPITRE 2. LA XEROSTOMIE	14
2.1 Définition et épidémiologie	14
2.2 Etiologies	16
2.3 Le syndrome de Sjögren	18
2.4 Prise en charge thérapeutique	20
2.5 Le traitement par pilocarpine	22
CHAPITRE 3. PARTICULARITES ODONTOLOGIQUE DES PATIENTS AVEC SYNDROME SEC	25
3.1 Indices dentaires utilisés	25
3.2 Conséquences dentaires de la xérostomie	27
CHAPITRE 4. L'ECHOGRAPHIE DES GLANDES SALIVAIRES	28
4.1 L'étude échographique du parenchyme	28
4.2 Le doppler pulsé	30
4.3 Autres techniques d'étude	32
CHAPITRE 5. L'ARTICLE SCIENTIFIQUE	34
CONCLUSION	54
Bibliographie	55
Annexes	60

Introduction

La xérostomie est un symptôme fréquent affectant la cavité buccale, en lien avec une diminution ou une absence de flux salivaire.

Les étiologies de celle-ci sont nombreuses, une des plus fréquentes est le syndrome de Sjögren qui est une pathologie auto-immune systémique caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier les glandes salivaires et lacrymales.

Le diagnostic de cette pathologie repose sur les critères ACR/EULAR 2016 (Shiboski et al, 2017).

La biopsie des glandes salivaires (BGSA) est un des critères de classification ACR/EULAR mais reste un examen invasif. Récemment l'échographie a montré son intérêt pour le diagnostic (Le Goff et al, 2017). Son intérêt dans le suivi est encore en cours d'évaluation.

La xérostomie a de multiples conséquences sur l'état bucco-dentaire, du fait du rôle majeur de la salive dans de multiples fonctions de protection de la cavité buccale, d'où l'intérêt d'un suivi dentaire régulier chez les patients souffrant de xérostomie.

De nombreux traitements sont disponibles chez les patients avec xérostomie, comme les substituts salivaires ou la pilocarpine, mais aucun de ces traitements n'a fait l'objet d'une évaluation échographique avec étude de la vascularisation. En effet ces patients ont moins, voir pas de sécrétion salivaire. Ce débit salivaire, quant à lui, est très variable dans le temps, et soumis à de nombreux facteurs notamment la vascularisation très riche des glandes salivaires expliquant l'importante variation du débit salivaire lors de la stimulation.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'apport de l'échographie des glandes salivaires avec étude de la vascularisation en étudiant les variations de l'indice de résistance échographique chez des patients porteurs de xérostomie et traités par pilocarpine.

Nous rappellerons tout d'abord quelques généralités sur les glandes salivaires, nous nous intéresserons ensuite à la xérostomie, aux conséquences dentaires de celle-ci puis à l'échographie des glandes salivaires. Enfin nous détaillerons les résultats de notre étude intitulée : « Evaluation du traitement par pilocarpine chez des patients porteurs d'un syndrome sec en utilisant l'échographie-doppler pulsé : une étude pilote (Echopilo) ».

Chapitre 1. Bases anatomiques et physiologiques

1.1 Les glandes salivaires

Histologiquement, les glandes salivaires sont des glandes exocrines. Les glandes salivaires principales sont constituées de glandes ramifiées regroupées en lobes et lobules séparés par des septas. Les conduits excréteurs, les vaisseaux sanguins et les nerfs sont situés dans le tissu conjonctif des septas.

Chaque lobule comporte une ramification de tubules se terminant par des acini séro-muqueux entourés de myoépithéliocytes. Ces myoépithéliocytes permettent via leur contraction de faciliter l'excrétion du produit de sécrétion des acini.

C'est donc au niveau des acini séro-muqueux qu'est constituée la salive, déversée alors dans les tubules. A leur niveau, on retrouve des cellules sécrétrices pouvant être séreuses ou muqueuses, constituant des unités sécrétoires. On peut retrouver les 2 types de cellules au sein d'une glande, celle-ci est alors dite mixte.

Plusieurs tubules rejoignent un conduit inter-lobulaire qui se draine dans le conduit excréteur de la glande.

(Lullmann-Rauch, 2008, Wheater et al., 2001).

Les glandes salivaires principales sont au nombre de 6, paires et symétriques.

On retrouve parmi elles :

- Les glandes parotides, les plus volumineuses, pesant environ 25 g, situées en arrière de la branche montante de la mandibule sous le méat auditif externe, Elles sont séparées en 2 lobes (profond et superficiel séparés par le nerf facial) et déversent leur salive dans la cavité buccale par le conduit parotidien, celui-ci mesurant 4 à 5 cm de long et s'abouche au niveau de la muqueuse jugale en regard de la deuxième molaire supérieure.

Leur vascularisation est assurée par des branches de la carotide externe, en contact avec la région postérieure de la glande, le retour veineux s'effectue par les veines jugulaires externes et la veine rétro-mandibulaire.

Leur innervation est assurée par le nerf auriculo-temporal et le nerf glosso-pharyngien (IX)

Elles sont constituées majoritairement de cellules séreuses avec sécrétion d'une fine salive riche en anticorps et enzymes.

Leur sécrétion salivaire est prépondérante en cas de stimulation. (Wheater et al., 2001)

- Les glandes sous-mandibulaires situées dans la loge sous-mandibulaire au niveau de la face interne de la mandibule, pesant environ 7 g, déversant leur salive via le conduit submandibulaire s'abouchant dans la cavité buccale en dehors de la base du frein de la langue.

Elles sont vascularisées par les artères faciales et sub-mentonnières et drainées par les veines faciales et sub-mentonnières.

Leur innervation est effectuée par le nerf lingual.

Elles sécrètent la majeure partie de la salive au repos et sont des glandes mixtes avec à la fois des cellules séreuses et muqueuses. (Wheater et al., 2001)

- Les glandes sublinguales situées sur le plancher buccal de chaque côté du frein de la langue, pesant environ 3 g. Elles véhiculent leur salive par le conduit sublingual s'abouchant dans la cavité buccale au niveau de la papille sublinguale en dehors de la caroncule sublinguale (correspondant à l'abouchement du canal submandibulaire). Il existe également des conduits sublinguaux dits mineurs, en nombre variable selon les sujets, s'abouchant dans la cavité buccale au niveau de la muqueuse du récessus sublingual.

Elles sont vascularisées par des branches des artères linguales et sub-mentonnières et se drainent dans la veine profonde de la langue.

Leur innervation est assurée par des branches du nerf lingual.

Elles sont principalement formées de cellules muqueuses d'où la sécrétion d'une salive visqueuse. (Wheater et al., 2001)

Les 6 glandes salivaires sont palpables cliniquement.

Il existe également des glandes salivaires accessoires mesurant quelques mm, dispersées sous la muqueuse buccale (glandes labiales, molaires, buccales, palatines et linguales).

Elles ne possèdent pas de canal excréteur et déversent directement leur salive au niveau de la muqueuse de la cavité buccale.

(Kamina, 2006)

1.2 La sécrétion salivaire

La salive est une sécrétion exocrine des glandes salivaires principales et des glandes accessoires.

Celle-ci à un rôle essentiel dans la digestion et le bon état bucco-dentaire, elle participe également à la phonation, la déglutition et la mastication.

Elle est composée à 99,5% d'eau, le reste comportant des substances organiques et inorganiques.

Les composants organiques comprennent des protéines (albumine, immunoglobulines (en particulier IgA), calprotectines, enzymes salivaires comme l'alpha-amylase et la lipase ayant un rôle dans la digestion, la kallikréine, le lysozyme, la défensine et les peroxydases ayant un rôle dans la défense anti-bactérienne, des mucines salivaires conférant à la salive son pouvoir lubrifiant, des glycoprotéines, des protéines riches en proline ayant un rôle dans l'homéostasie, de la lactoferrine, des histatines ayant un rôle dans la défense contre les agents fongiques, des stathérines et des cystatines), des facteurs de croissance tels que l'EGF permettant d'accélérer la cicatrisation des petites plaies de la muqueuse buccale, des ARNm, de l'urée, du glucose, de la créatinine et du cholestérol.

Les composants inorganiques comprennent des ions sodium, potassium, calcium, hydrogène, chlorure, phosphate, bicarbonate, thiocyanate, des halogènes (iode, fluor) et des métaux (cuivre, fer). Les ions hydrogène sont responsable du pH de la salive.

Ce pH varie entre 5,5 et 8,5 chez l'homme, la salive parotidienne est plus acide que la salive provenant des glandes sous-mandibulaires, il existe donc une différence de pH selon la localisation de la mesure dans la cavité buccale.

Le pH augmente lors de la prise alimentaire et diminue lors du sommeil, de même que le flux salivaire.

(Pellat, 2010)

La salive se forme en 2 phases, une première au niveau des acini où est formée la salive primaire provenant des cellules des glandes salivaires par simple filtration, puis une salive

secondaire qui correspond à la modification de la salive primaire par des mécanismes de sécrétion/réabsorption au niveau des canaux salivaires.

(Devoize et Dallel, 2010)

La salive a de multiples rôles :

- Fonction digestive via les enzymes qu'elle contient et son rôle facilitateur de la mastication.
- Fonction de lubrification pour la déglutition et l'élocution.
- Fonction protectrice de la muqueuse buccale et des dents d'une part en intervenant sur les phénomènes de minéralisation de l'émail dentaire via les ions et minéraux qu'elle contient, et d'autre part en protégeant la muqueuse buccale via les substances qu'elle contient (mucines et peroxydases essentiellement) et via son pouvoir tampon sur l'acidité buccale.
- Fonction de défense via ses propriétés immunologiques antibactériennes, antivirales et antifongiques.
- Fonction dans la gustation.
- Fonction dans l'homéostasie hydrique
- Fonction excrétrice pour de nombreuses substances dont certains médicaments.
- Fonction endocrine avec probable synthèse intra-glandulaire de stéroïdes

(Devoize et Dallel, 2010)

1.3 Régulation de la sécrétion salivaire

Cette régulation est assurée par le système nerveux autonome sympathique et parasympathique.

Lors de la mastication, une sécrétion salivaire réflexe est déclenchée par stimulation de récepteurs mécaniques desmodontaux et de récepteurs gustatifs (dont l'intensité dépend de la nature de la stimulation gustative).

Une stimulation olfactive, visuelle ou auditive peut également déclencher une sécrétion salivaire.

Cette sécrétion est déclenchée par le système nerveux parasympathique via l'acétylcholine. Ce neurotransmetteur va agir sur des récepteurs muscariniques (M1 et M3), déclenchant une sécrétion abondante de salive fluide.

L'acétylcholine va également entraîner une vasodilatation au niveau des vaisseaux des glandes salivaires via les récepteurs M3.

L'innervation sympathique des glandes salivaires quant à elle conduit à une sécrétion de salive visqueuse en faible quantité.

(Devoize et Dallel, 2010)

Le volume salivaire moyen sécrété quotidiennement est estimé à 750 mL (Toida et al. 2010).

Le débit salivaire quant à lui est très variable dans le temps et soumis à de nombreux facteurs.

Il est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, il diminue en cas de déshydratation, il diminue la nuit et présente un pic en fin d'après-midi.

La stimulation gustative (en particulier acide) et la mastication augmentent également le débit salivaire. (Liebaut, 2011)

Celui-ci est en moyenne de 0,05 à 1,10 mL/mn au repos et de 1,25 à 2,82 mL/mn lors de la stimulation. (Maladière et al., 1999)

L'augmentation du flux salivaire est associée à une augmentation de la concentration des bicarbonates, d'où un pH salivaire plus bas en cas de faible sécrétion salivaire.

(Diaz-Arnold et Marek, 2002, Philippe, 2012)

Chapitre 2. La xérostomie

2.1 Définition et épidémiologie

La xérostomie est un ressenti subjectif, par définition ce terme définit un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres.

Cet état traduit une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires qui se manifeste par une diminution du flux salivaire (hyposialie) ou par une absence complète de flux salivaire (asialie) (Meyer-Luekel et Kielbassa, 2002).

Les mécanismes de l'hyposalivation sont multiples et peuvent être combinés : dysfonctionnements des récepteurs des neurotransmetteurs, destruction du parenchyme des

glandes salivaires, trouble immunitaire interférant avec le processus sécrétoire, dommages radio-induits de l'ADN cellulaire, dysfonctions hydroélectrolytiques (Von Bültzingslöwen et al., 2007).

Sa fréquence dans la population est mal évaluée, même si l'on peut estimer que ce symptôme concerne environ 10 % des individus (Bonney, 1994).

La prévalence de la xérostomie augmente avec l'âge, et atteindrait probablement 30% de la population âgée de plus de 65 ans selon Ship, Pillemer et Baum en 2002, 25% à 65% pour d'autres (Séguier 2010).

Les femmes sont plus fréquemment atteintes que les hommes (Arpin et al. 2005).

Les symptômes de la xérostomie sont le plus souvent en lien avec la prise alimentaire : altération du goût, difficultés à manger, mâcher et avaler (en particulier les aliments secs), consommation excessive de liquide et mauvaise rétention des prothèses dentaires.

Les patients se plaignent également d'halitose, de sensation de brûlure chronique (stomatodynies) et d'intolérance aux aliments épicés, avec retentissement sur leur qualité de vie (Mandel, 1989 ; Atkinson et Wu, 1994).

Les patients décrivent également des altérations de la phonation, de la gustation, de la digestion et de la déglutition.

La xérostomie retentit sur l'état dentaire en entraînant des érosions, des caries dentaires et des parodontopathies. (Liebaut, 2011 ; Le Gall, 2016)

Il est cependant nécessaire de faire la distinction entre la sécheresse buccale, qui est subjective, et la xérostomie qui est un déficit fonctionnel des glandes salivaires (Jehl-Pietri, 1997) nécessitant une confirmation objective.

Un interrogatoire complet et un examen clinique rigoureux (en général pluridisciplinaire : ophtalmologique, rhumatologique et odontologique) est indispensable, celui-ci ayant pour objectif de confirmer et d'évaluer l'origine de la sécheresse buccale.

Afin d'évaluer la sévérité de l'atteinte glandulaire, une évaluation précise de l'activité sécrétoire salivaire doit être réalisée.

Il existe de multiples modalités de sialométrie et de prélèvements salivaires.

Le flux salivaire total moyen non stimulé est légèrement supérieur chez l'homme (0.42 mL/mn) que chez les femmes (0.37 mL/mn), sa mesure s'effectue en collectant la salive pendant 15 mn, ce qui est préconisé par la plupart des auteurs.

Le débit salivaire stimulé normal est de 1.77 mL/mn chez l'homme et 1.38 mL/mn chez la femme.

Sa mesure s'effectue juste après stimulation par du jus de citron avec recueil de la salive pendant 5 mn.

La xérostomie est définie par un flux salivaire non stimulé inférieur ou égal à 0.1 mL/mn (Jehl-Pietri, 1997), la valeur seuil du débit salivaire stimulé est quant à elle de 0.5 mL/mn.

2.2 Etiologies

Les étiologies de la xérostomie sont nombreuses.

Une diminution marquée du flux salivaire peut être un symptôme précoce de plusieurs pathologies systémiques (diabète, syndrome de Sjögren, sarcoïdose...), mais peut également être d'origine iatrogène (effet secondaire d'un traitement médicamenteux ou d'une radiothérapie cervico-faciale).

Le diagnostic étiologique est essentiel à une prise en charge adaptée.

L'étiologie systémique la plus connue est le syndrome de Sjögren qui est une maladie auto-immune systémique touchant principalement les glandes exocrines, en particulier les glandes salivaires et lacrymales qui sont le siège d'un infiltrat inflammatoire entraînant une destruction progressive du parenchyme glandulaire et un syndrome sec.

D'autres pathologies systémiques comme le diabète, la sarcoïdose ou l'amylose peuvent entraîner une xérostomie.

Les étiologies iatrogènes sont également très fréquentes, parmi celles-ci on retrouve :

- Les étiologies médicamenteuses (Mariette, 2002):

Les neuropsychotropes sont responsables du plus grand nombre d'asialie, parmi eux on peut citer les phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine, alimémazine, thioridazine,

propériciazine), les anti-dépresseurs (imipramine, clomipramine, et IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)).

D'autres médicaments peuvent également être responsables de syndromes secs comme certains anti-hypertenseurs (methyldopa et clonidine), les bêta-bloquants (cetoprolol, propranolol, pindolol), des diurétiques (furosémide, hydrochlorothiazide), des antiarythmiques (disopyramide), les antiulcéreux anticholinergiques (pirenzepine), certains anti-inflammatoires (dérivés de la phénylbutazone), certains antibiotiques (tétracycline, erythromycine, chloramphénicol), certains antiparkinsoniens et antiacnéiques, les morphiniques et les chimiothérapies.

Le nombre de ces médicaments croit sans cesse (Scully, 2003).

- La radiothérapie cervico-faciale qui est une des causes majeures de xérostomie. Celle-ci peut apparaître dans la phase aiguë (pendant et dans les 3 premiers mois suivant la fin du traitement) ou dans la phase tardive. Celle-ci est liée aux dommages induits par la radiothérapie au niveau des glandes salivaires situées dans le champ de celle-ci. Une récupération peut être possible selon la dose reçue et le volume de tissu de la glande salivaire inclus dans le champ d'irradiation, mais le plus souvent, la sécheresse buccale est irréversible. (Dirix et al. 2009 ; Liebaut, 2011)
- Les suites d'intervention chirurgicale.

Il existe également des étiologies physiologiques comme la grossesse ou la ménopause, la sénescence, l'absence de mastication, le syndrome dépressif des personnes âgées et la déshydratation.

Certaines anomalies constitutionnelles comme le syndrome de Christ-Siemens Touraine, une aplasie ou un dysfonctionnement des glandes salivaires peuvent également être responsables de xérostomie.

Il existe également des étiologies pathologiques acquises comme les pathologies des glandes salivaires (tumeurs malignes, lithiases, sialadénites) et certaines pathologies nutritionnelles (avitaminose, carence protidique, obésité, anorexie-boulimie).

Le tabagisme, l'éthylisme et la toxicomanie peuvent aussi être responsables de xérostomie, de même que les cancers des voies aéro-digestives.

On retrouve également des étiologies virales : VIH, hépatite C.

Il existe aussi des fausses hyposialies comme lors d'une situation de stress ou d'émotion, d'un diabète insipide, lors de l'utilisation des respirateurs buccaux ou via les agents utilisés en inhalation (Liebaut, 2011).

Parfois, on ne retrouve pas d'étiologie évidente au syndrome sec, on parle alors de Sicca Syndrome (dérivé du latin « siccus » signifiant sec).

2.3 Le syndrome de Sjögren

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune chronique caractérisée par un syndrome sec oculaire et buccal en lien avec une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines, s'y associe un terrain dysimmunitaire avec présence d'anticorps antinucléaires.

Il s'agit d'une épithélite auto-immune (Moutsopoulos, 1994) dont la physiopathologie est multifactorielle et mal connue, faisant appel à des facteurs immunologiques, environnementaux et génétiques (Fauchais et al., 2012).

On retrouve dans cette pathologie une hyperactivation chronique des lymphocytes B ainsi que des anomalies de répartition des différentes sous-populations lymphocytaires B notamment une diminution des lymphocytes B mémoire circulants (Binard et al., 2009), alors qu'il existe au niveau salivaire une infiltration majoritaire de ces cellules B mémoire (Salomonsson et al., 2002).

Il peut être isolé (syndrome de Sjögren primitif) ou associé à d'autres pathologies auto-immunes, on parle alors de syndrome de Sjögren secondaire.

Sur le plan épidémiologique, la prévalence est évaluée entre 0.03 et 2.7 % selon les études, augmentant avec l'âge ; avec une nette prédominance féminine allant de 9 femmes pour 1 homme à 20 femmes pour 1 homme. Elle apparait principalement entre la quatrième et la cinquième décennie de vie (Reksten et Jonsson, 2014).

En France, le syndrome de Sjögren primitif dans la population générale est estimé entre 300.000 et 900.000 individus. (Fauchais et al., 2012)

Cliniquement, l'infiltration lymphoïde des glandes exocrines est responsable d'une xérostomie et d'une xérophtalmie. On peut également observer une tuméfaction des glandes salivaires. (Garcia-Carrasco et al., 2002 ; Gondran et al., 2008).

La xérophtalmie se traduit par une sensation subjective de corps étranger ou de sable intraoculaire, une photophobie ou une sensation de brûlure conjonctivale.

L'examen clinique retrouve des muqueuses sèches, une langue dépapillée, lisse et vernissée.

La mesure du débit salivaire permet d'objectiver la xérostomie en retrouvant un débit salivaire non stimulé inférieur à 0.1 mL/mn (Speight et al., 1992).

On retrouve également des manifestations systémiques chez environ 70 % des patients (Hatron, 2012).

Parmi celles-ci, on retrouve :

- La fatigue chez 2 tiers des patients.
- Des atteintes articulaires de type polyarthrite bilatérale et symétrique distale non destructrice touchant 40 à 50 % des patients.
- Un phénomène de Raynaud affectant 30 % des patients.
- Une atteinte neurologique périphérique chez 10 à 30 % des patients, rarement une atteinte neurologique centrale.
- Une atteinte pulmonaire chez 10 % des patients.
- Une atteinte rénale chez 5 % des patients.
- Rarement une vascularite systémique qui est une complication grave avec purpura vasculaire plus ou moins sévère.

Le risque de lymphome malin non hodgkinien est significativement augmenté chez ces patients avec un RR de 13.76. (Patel, 2014), certains signes cliniques ou biologiques devant alerter comme la survenue d'adénopathies superficielles ou d'une splénomégalie.

Ce risque augmenté est en lien avec l'hyperactivation lymphocytaire B que l'on retrouve dans ce syndrome, associé à une production accrue du facteur activateur des cellules B (BAFF) (Thieblemont et Galicier, 2012).

Le diagnostic de syndrome de Sjögren répond à des critères bien précis. De nombreux critères diagnostiques ont été proposés au fil du temps mais les derniers en date faisant actuellement autorité sont ceux proposés par l'ACR/EULAR en 2016 (Shiboski et al., 2016).

Les cinq critères recherchés avec le nombre de points attribués s'ils sont présents sont :

- des signes d'atteinte oculaire à au moins un œil objectivés par l'ocular staining score supérieur ou égal à 5 (Whitcher, 2010) ou un test de Van Bijsterveld supérieur ou égal à 4 (Van Bijsterveld, 1969) (1 point)
- un test de Schirmer inférieur à 5 mm sur une mesure réalisée pendant 5 mn à au moins un œil (1 point)
- des signes d'atteinte salivaire objectivés par la mesure du débit salivaire non stimulé inférieur à 0,1 mL/mn (Navazesh, 1993) (1 point)
- des signes histologiques d'infiltration lymphocytaire au sein des glandes salivaires accessoires avec un focus score supérieur ou égal à 1 (3 points).
- la présence d'auto-anticorps circulants anti-SSA (3 points).

Si la somme des points obtenus est supérieure ou égale à 4, le diagnostic de syndrome de Sjögren primitif est posé.

Ces critères remplacent les critères établis par le consensus Américano-Européen de 2002 (AECG) (Vitali et al., 2002), ils sont plus sensibles pour le diagnostic de syndrome de Sjögren et permettent de classer certains patients sans Sicca syndrome comme ayant un syndrome de Sjögren primitif (Le Goff et al., 2017).

Le rôle de l'échographie comme nouveau critère diagnostique dans le syndrome de Sjögren a été mis en évidence avec une amélioration de la sensibilité du diagnostic, mais à ce jour ne fait toujours pas partie des critères de classification (Cornec et al., 2013 ; Le Goff et al., 2017).

2.4 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de la sécheresse buccale peut être séparée en 3 parties :

1) Le traitement préventif :

Il s'agit d'anticiper la xérostomie chez des patients allant subir une radiothérapie cervico-faciale ou même lors du processus physiologique du vieillissement, et d'anticiper les effets néfastes de la xérostomie.

2) Le traitement curatif, qui dépend du diagnostic étiologique :

Selon la cause, il peut s'agir d'adapter la posologie ou de supprimer certaines thérapeutiques en cas de xérostomie d'origine médicamenteuse.

En cas de syndrome de Sjögren, on peut utiliser des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine), des anti-inflammatoires ou des immunomodulateurs et des antiviraux.

En cas de xérostomie en lien avec la ménopause, le traitement hormonal substitutif peut apporter une amélioration.

Une prise en charge psychologique peut également être proposée en cas de troubles dans ce domaine.

3) Le traitement symptomatique :

Ce traitement est palliatif et vise à améliorer le confort, le goût de la nourriture et donc la qualité de vie des patients atteints de xérostomie (Liebaut, 2011).

Le traitement est le même quel que soit le diagnostic étiologique.

S'il persiste une activité salivaire résiduelle suffisante, on peut stimuler la réponse des glandes salivaires ; dans le cas contraire, la seule option thérapeutique reste les produits de substitution salivaire permettant une humectation indirecte de la cavité buccale et ainsi d'atténuer les symptômes de la sécheresse buccale (Glore, 2009).

Concernant les substituts salivaires, un certain nombre de molécules sont disponibles pour les patients avec hypofonction salivaire. Ils permettent une humidification et une lubrification avec pour objectif de fournir une hydratation prolongée de la muqueuse buccale. (Diaz-Arnold, 2002)

Des conseils et recommandations doivent être dispensés aux patients :

- Privilégier les aliments peu sucrés, frais et peu acides.
- Adjoindre des corps gras (beurre, huiles) aux aliments et boire des eaux plutôt pétillantes.
- Eliminer toute nourriture épicée pouvant endommager la muqueuse fragile.
- Ingestion de liquide froid conseillée (éviter le jus d'orange trop acide et trop sucré), proscrire le café.
- La consommation de liquide doit être modérée pendant le repas afin d'éviter la sensation rapide de satiété (car la mastication est un facteur stimulant la sécrétion salivaire).
- L'hydratation est essentielle entre les repas (Liebaut, 2001).
- Suppression du tabac et des facteurs externes.

- Soins de bouche avec un jet dentaire à faible pression.
- Utilisation de fil dentaire et brossage biquotidien des dents.

Il convient également de favoriser la sécrétion salivaire par des moyens locaux :

- Stimulation gustative ou mécanique : entre les repas, noyaux d'olives ou de pruneaux, bâtons de réglisse, pâtes à mâcher, chewing-gums sans sucre (certains sont dotés de pouvoir tampon), pastilles de vitamine C.

- Augmentation de la mastication : Augmenter le nombre de repas, préférer une alimentation plus dure, prendre le temps de mastiquer. (Sylvestre-Donat, 2004)

2.5 Le traitement par pilocarpine

Actuellement, le seul traitement symptomatique efficace par voie générale et commercialisé en France est le chlorhydrate de pilocarpine.

L'anetholtrithione et la bromexine sont également utilisés pour augmenter la sécrétion salivaire mais leurs effets sont modestes et leur efficacité n'a pas été rigoureusement évaluée (Ben Slama et Djemil, 2003).

La pilocarpine agit comme agoniste des récepteurs muscariniques et a fait la preuve de son efficacité sur la production salivaire.

Le chlorhydrate de pilocarpine est un alcaloïde naturel obtenu à partir des feuilles d'un arbuste d'Amérique du Sud (*Pilocarpus jaborandi*) ; c'est un cholerginomimétique avec un effet muscarinique prédominant.

Son administration par voie orale entraîne une augmentation de la sécrétion des glandes exocrines (sudoripares, salivaires, lacrymales, gastriques, pancréatiques, intestinales ainsi que celle des cellules muqueuses des voies respiratoires), elle stimule également la contraction des muscles lisses (voies digestives, bronches, uretères, vessie, vésicule et voies biliaires).

Du fait de son effet cholinergique, elle peut à doses élevées provoquer une arythmie et/ou des effets paradoxaux sur le système cardiovasculaire à type d'hypertension artérielle après un bref accès d'hypotension (Grisius, 2001).

Elle est utilisée par voie orale à la dose de 5 mg 3 à 4 fois par jour au long cours.

La première étude à avoir montré une efficacité de la pilocarpine sur la sécrétion salivaire a été publiée en 1991 (Fox et al., 1991).

Son efficacité a ensuite été largement démontrée dans des essais thérapeutiques rigoureux (Vivino, 1999 ; Wu, 2006 ; Valdez, 1993 ; Johnson 1993 ; Leveque, 1993) à la dose de 5 mg 4 fois par jour ; 50 % des malades sont améliorés sous pilocarpine contre 20 à 25 % avec le placebo.

Il a également été démontré dans une étude récente qu'elle était plus efficace que la salive artificielle pour traiter la xérostomie chez des patients avec syndrome de Sjögren (Cifuentes et al., 2018).

Cette amélioration est progressive et n'atteint son maximum qu'après 8 semaines de traitement.

Après plusieurs semaines d'utilisation ou en cas de réponse insuffisante au traitement, la posologie peut être augmentée à 10 mg 3 fois par jour, en l'absence d'intolérance.

Les comprimés doivent être pris au cours ou directement après les repas.

Le traitement sera interrompu en cas d'absence d'amélioration au bout de 3 mois de traitement (AFSSAPS, 2001).

Les données sont limitées concernant la biotransformation et l'élimination de la pilocarpine chez l'être humain, on pense qu'elle est inactivée au niveau des synapses neuronales et probablement dans le plasma.

Elle est ensuite éliminée par voie urinaire.

Les contre-indications de la pilocarpine sont : l'allergie connue au chlorhydrate de pilocarpine ou à l'un de ses excipients, l'asthme non contrôlé, le glaucome par fermeture de l'angle et l'iridocyclite.

De ce fait, un examen ophtalmologique avec réalisation d'un fond d'œil doit être réalisé avant d'instaurer le traitement.

Elle doit également être administrée avec prudence en cas de bronchite chronique ou BPCO, de maladie cardio-vasculaire, d'ulcère peptique, de lithiase ou de maladie des voies biliaires et d'insuffisance rénale ou hépatique.

De rares cas de cholécystite, angiocholite, obstruction biliaire et coliques néphrétiques ont été décrits sous pilocarpine.

Elle doit également être administrée avec prudence en cas de risque de déshydratation (sueurs excessives, difficultés à boire, forte chaleur).

(AFSSAPS, 2001)

Les effets secondaires de la pilocarpine sont dose-dépendants et sont le plus souvent légers et régressent spontanément.

L'effet secondaire le plus fréquent est l'hypersudation (touchant plus de 50 % des patients dans certaines études). (Nakamura et al., 2009)

D'autres réactions indésirables ont été observés au cours des études : troubles généraux (syndrome grippal, asthénie, frissons), troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux, troubles cutanés et des tissus sous-cutanés (sueurs, réactions allergiques), troubles du système nerveux (céphalées, vertiges), troubles rénaux et urinaires à type de pollakiurie, troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, nausées, vomissements), troubles cardio-vasculaires (bouffées vaso-motrices, hypertension, palpitations), troubles oculaires (hypersécrétion lacrymale, vision floue, vision anormale, conjonctivite, douleurs oculaires) (AFSSAPS, 2001 ; Hendrickson et al., 2004).

Il existe d'autres sialogogues dont l'efficacité a été démontrée comme la céviméline qui est également un agoniste cholinergique. A la différence de la pilocarpine, elle se lie plus spécifiquement aux récepteurs M3 qu'aux récepteurs M1 et M2 (responsables des effets sur le système cardiovasculaire et respiratoire). (Petrone et al., 2002)

Elle ciblerait ainsi plus spécifiquement les glandes salivaires avec des effets secondaires moins sévères et une meilleure tolérance, ce que retrouve Noaiseh en 2014.

Elle n'a cependant pas d'AMM et n'est pas commercialisée en France.

De plus, une étude pilote récente suggère que l'augmentation du flux salivaire est plus importante sous pilocarpine que sous céviméline, cependant la différence n'est pas significative (Brimhall et al., 2013).

Chapitre 3. Particularités odontologiques des patients avec xérostomie

3.1 Indices dentaires utilisés (Le Gall, 2016)

Les indices parodontaux sont utilisés afin d'évaluer l'état de santé parodontale, au même titre que la radiographie et le sondage.

Ceux-ci sont nombreux et utilisés depuis de nombreuses années (Greene et Vermillon, 1960) :

- L'indice de plaque (ou indice d'hygiène) : les indices les plus utilisés sont l'indice d'hygiène orale simplifié (Greene et Vermillon, 1960) et l'indice de plaque (Silness et Loe, 1964).

Ce dernier a été créé pour étudier le lien entre la formation de plaque dentaire et l'installation d'une gingivite. Une mesure est réalisée au niveau des dents 16, 21, 24, 36, 41 et 44.

L'indice varie entre 0 et 3 au niveau de chaque dent et est coté comme suit :

0 : absence de plaque près de la gencive.

1 : présence de plaque, non visible à l'œil nu, mise en évidence par le passage d'une sonde sur la surface de la dent et à proximité de la gencive libre.

2 : présence d'une couche fine à modérée de plaque, visible à l'œil nu, dans une poche parodontale, sur les bords de la gencive et/ou sur la surface dentaire voisine.

3 : forte accumulation de matière molle dans une poche parodontale ou sur le bord gingival et la surface dentaire adjacente.

Cet indice varie donc de 0 à 18.

- L'indice d'inflammation gingivale : l'inflammation gingivale est un des symptômes les plus fréquents rencontrés au cours des maladies parodontales, il quantifie de manière précise les modifications de couleur, de texture et de forme du parodonte marginal. Le plus fréquemment utilisé est l'indice gingival modifié (Lobene et al., 1986) qui introduit des changements dans l'indice gingival décrit initialement par Løe (Løe, 1967) en réalisant un examen non-invasif sans sondage et en ajoutant le niveau d'inflammation gingivale légère.

Il est coté comme suit :

0 : absence d'inflammation.

1 : inflammation légère : léger changement de couleur et de texture pour une portion de la marge ou de la papille gingivale.

2 : inflammation légère : léger changement de couleur et de texture pour la totalité de la marge ou de la papille gingivale.

3 : inflammation modérée : rougeur, œdème et/ou hypertrophie de la marge ou de la papille gingivale.

4 : inflammation sévère : rougeur, œdème et/ou hypertrophie de la marge ou de la papille gingivale, saignement spontané, ulcération.

Cet indice varie donc de 0 à 24.

- L'indice de saignement papillaire (Saxer et Mühlemann, 1975) : même si la gencive marginale peut apparaître saine à l'examen visuel, des sollicitations mécaniques telles que le brossage des dents ou la mastication peuvent entraîner un saignement.

Cet indice de saignement papillaire est évalué après sondage au niveau des papilles des 6 dents suscitées.

Il est coté en 4 grades :

0 : absence de saignement.

1 : un point de saignement observé après passage de la sonde.

2 : liseré de saignement observé après passage de la sonde.

3 : saignement abondant.

Lors du sondage, on mesure également généralement les destructions tissulaires ou pertes d'attache.

Celles-ci caractérisent les parodontites. La poche parodontale est formée par la migration apicale de l'attache épithéliale, donc de la destruction du tissu conjonctif gingival et de l'os alvéolaire sous-jacent.

On mesure donc la profondeur de poche du bord marginal de la gencive au fond de la poche ; celle-ci est considérée comme pathologique si elle est supérieure à 3 mm.

Cette mesure permet en épidémiologie de déterminer l'incidence, la prévalence et la sévérité des parodontites dans une population donnée (Charon, 2010), elle est également utilisée dans le suivi des parodontites afin d'évaluer l'évolution des lésions après traitement.

L'indice CAO quant à lui évalue l'état dentaire global en comptabilisant le nombre de dents cariées (C), absentes, non évoluées ou remplacées (A) et obturées ou reconstituées (O).

3.2 Conséquences dentaires de la xérostomie

La salive a un rôle essentiel dans la santé bucco-dentaire ; on sait que la diminution du débit salivaire augmente la susceptibilité aux pathologies buccales.

Cliniquement, la xérostomie est associée à des érosions, des caries dentaires et des parodontopathies.

En effet, la salive joue un rôle de protection sur les tissus de la sphère orale ; ainsi lorsque la sécrétion salivaire diminue, le risque d'infection augmente.

Les maladies parodontales apparaissent initialement sous l'action des bactéries dites parodontopathogènes. Le système immunitaire stimulé par cette agression se retourne alors parfois contre l'hôte (favorisé par des conditions acquises comme le tabac ou alors des conditions innées telles que des dysfonctionnements génétiques) en entraînant une intensification de la réponse inflammatoire et une surproduction de certaines molécules qui deviennent alors destructrices pour l'organisme au lieu de le protéger (Page et Schroeder, 1976).

Ainsi, l'indice CAO est augmenté chez les patients avec xérostomie de manière inversement proportionnelle au flux salivaire (Pedersen et al., 2005).

De même, il existe chez les patients souffrant de xérostomie une augmentation du risque de candidose buccale (souvent récidivantes) associée à une inadaptation des prothèses dentaires (Almstahl et al., 1999 ; Ergun et al., 2010).

Des études ont également montré que les patients atteints de syndrome de Sjögren ont des indices de plaque plus élevés et une profondeur de poche plus importante que les sujets sains, ainsi leur risque de parodontite est multiplié par 2,2 (Najera, 1997).

Cependant, cela n'est pas retrouvé dans toutes les études ; en 2000, Boutsis ne retrouvait pas de différence significative en comparant l'état dentaire de patients avec syndrome de Sjögren, de patients atteints d'autres pathologies auto-immunes et de patients avec xérostomie

subjective isolée (Boutsi, 2000), cela malgré un flux salivaire non stimulé significativement plus faible chez les patients avec syndrome de Sjögren.

Une étude récente réalisée par Le Gall retrouve cependant une différence significative concernant l'indice CAO qui est plus élevé chez les patients avec syndrome de Sjögren en comparaison à des sujets contrôles ; de même que les indices de plaque, gingival et de saignement papillaire. Le pH était également significativement plus acide chez les patients avec syndrome de Sjögren avec existence d'une corrélation entre l'importance de l'acidité du pH et l'élévation des indices de plaque, gingival et l'augmentation de la profondeur de poche, cela indépendamment du débit salivaire non stimulé (Le Gall, 2016).

Chapitre 4. L'échographie des glandes salivaires

4.1 L'étude échographique du parenchyme

L'échographie est une technique d'imagerie basée sur l'émission des ultrasons et leur réception après réflexion par les tissus. Elle est souvent associée au doppler et constitue un examen simple, rapide, non irradiant, peu coûteux et performant dont les domaines d'application s'accroissent sans cesse du fait de l'amélioration technologique de l'appareillage.

Elle est actuellement considérée comme la meilleure technique pour l'évaluation des pathologies inflammatoires et est largement reconnue comme méthode d'imagerie pour l'étude des ganglions lymphatiques et des tissus mous de la tête et du cou, incluant de ce fait les glandes salivaires principales.

L'échographie permet d'étudier les différentes glandes salivaires principales, leur situation superficielle permettant l'utilisation de sondes haute fréquence de 12 MHz.

Les 2 glandes parotides sont explorées en coupe transversale et orthogonale à la branche montante de la mandibule ainsi qu'en coupe longitudinale, parallèle à celle-ci.

Les glandes submandibulaires sont étudiées dans un seul plan, de manière bilatérale.

L'examen échographique des glandes salivaires dure de 10 à 15 mn, patient en position semi-assise, tête défléchie tournée du côté opposé à la glande étudiée.

Cet examen évalue l'homogénéité du parenchyme glandulaire, recherche des zones hypo et hyperéchogènes, évalue le volume et la délimitation glandulaire.

Les glandes sont mesurées en longueur et en épaisseur afin d'obtenir un volume.

On peut également évaluer les ganglions adjacents et rechercher des calculs qui seront localisés et mesurés.

Les premières descriptions échographiques des glandes salivaires chez des patients avec syndrome de Sjögren remontent à la fin des années 80 (Mandel, 1998). De nombreuses études indiquent que l'échographie permet de diagnostiquer avec une grande sensibilité les tumeurs des glandes salivaires, mais présente une spécificité limitée pour les différencier (Gritzmann, 2003 ; Burke, 2010).

L'échographie des glandes salivaires est également très efficace pour le diagnostic de kystes, d'abcès et de lithiases ainsi qu'en tant que guide pour les ponctions d'abcès et biopsies (Burke, 2010).

Dans le cadre du syndrome de Sjögren, des lésions échographiques spécifiques ont été décrites par De Vita en 1992, permettant de réaliser une évaluation glandulaire en grades, allant de 0 à 4, soit pour chaque glande :

- Grade 0 : glande normale.
- Grade 1 : contours réguliers, petites zones hypoéchogènes sans bandes hyperéchogènes, taille normale ou augmentée, bordure bien définie.
- Grade 2 : contours réguliers, multiples zones hypoéchogènes inférieures à 2 mm sans bandes hyperéchogènes.
- Grade 3 : contours réguliers ou mal définis, multiples zones hypoéchogènes et bandes hyperéchogènes, bordure postérieure illisible.
- Grade 4 : contour irrégulier, multiples zones hypoéchogènes supérieures à 6 mm ou multiples calcifications avec bandes hyperéchogènes, volume glandulaire diminué, bord postérieur de la glande illisible.

L'échographie des glandes salivaires a été décrite comme une technique simple et non invasive, pouvant être utile pour la mise en évidence du rôle des glandes salivaires dans le syndrome de Sjögren (Carotti, 2001).

La valeur diagnostique de l'échographie des glandes salivaires dans le syndrome de Sjögren a été montrée dans plusieurs études cas-témoins avec une sensibilité variant de 60 et 80

% et une spécificité variant de 80 à 95 % (Hocevar, 2005 ; Salaffi, 2008 ; Milic, 2009 ; Milic, 2010 ; Cornec, 2016).

Plusieurs études ont en effet critiqué les critères diagnostiques du consensus Americano-Européen de 2002 pour objectiver l'atteinte des glandes salivaires : la mesure du flux salivaire total non stimulé est peu précise, la biopsie des glandes salivaires est invasive, la sialographie anciennement utilisée est invasive également et la scintigraphie parotidienne peu spécifique et irradiante. Ainsi, plusieurs études se sont intéressées à la valeur diagnostique de l'échographie des glandes salivaires, dont l'étude de Cornec et al. en 2011 qui montre qu'en utilisant l'échographie des glandes salivaires avec étude du grade des 4 glandes avec une limite pathologique à 2, on augmente la sensibilité des critères AECG de 87%.

Les nouveaux critères ACR/EULAR 2016 ne comprennent pas l'échographie des glandes salivaires.

Le Goff et al. a alors montré que l'inclusion du grade échographique des glandes salivaires dans ces critères augmentait leur sensibilité de 87,4 à 91,1 % (Le Goff, 2017).

Un autre intérêt de l'échographie des glandes salivaires dans le syndrome de Sjögren est lié au risque accru de lymphomes dans cette pathologie.

En effet, la surveillance échographique chez les patients avec syndrome de Sjögren permet de détecter précocement des changements pouvant être évocateurs d'évolution lymphomateuse, tels qu'une image échographique tissulaire de plus de 2 cm ou de croissance rapide (Bialek, 2006). Mais il convient tout de même de rester prudent car des lymphomes se présentant sous la forme de petits nodules multiples disséminés dans les glandes salivaires ont également été décrits (Matsushita, 2001). L'étude des ganglions lymphatiques cervicaux est intéressante dans ce contexte.

4.2 Le doppler pulsé

Cette partie de l'examen échographique évalue la vascularisation glandulaire et sa réponse à la stimulation.

C'est une technique basée sur la réflexion des ultrasons sur les structures en mouvement (les globules rouges font ici office d'interface réfléchissante), la fréquence de réception des ondes réfléchies sur le sang en mouvement étant dépendante de sa vitesse circulatoire.

Le signal obtenu est ainsi représenté sur une échelle linéaire en fonction du temps représentant les fréquences et donc les vitesses circulatoires situées dans le vaisseau analysé où on place une fenêtre de tir afin de recueillir le signal doppler (doppler pulsé).

La vitesse du sang n'étant pas uniforme dans le volume intercepté par le faisceau ultrasonore, chaque valeur de vitesse contribue au signal doppler avec sa propre valeur de fréquence, ainsi celui-ci comporte un grand nombre de composantes en fréquence qu'une analyse spectrale permet de révéler.

Le résultat de cette analyse spectrale instantanée est représenté sous la forme d'une courbe avec le temps en abscisse et la fréquence (proportionnelle à la vitesse du sang) en ordonnée.

Cela permet une observation de l'évolution au cours du temps du profil des vitesses d'écoulement à travers une section du vaisseau sélectionné (Legmann, 2009).

L'indice de résistance est le rapport entre la vélocité systolique (VSM) et la vélocité diastolique (VTD) sur la vélocité systolique, il représente le reflet global de l'état de vasodilatation ou de vasoconstriction du réseau artériel glandulaire et permet donc de quantifier la réponse glandulaire à la stimulation.

La vasodilatation artérielle entraîne une diminution de cet indice de résistance (Chikui, 2000).

Lors de la sécrétion salivaire, on observe une réponse hyperhémique intense au niveau des glandes salivaires, d'où l'intérêt du doppler pour leur étude.

En effet, un grand nombre de vaisseaux de la face et du cou passent à proximité ou traversent les trois glandes salivaires principales, le doppler permet ainsi de les représenter efficacement.

Au niveau de la parotide, on étudie le flux doppler au niveau d'une branche de la carotide externe, l'artère transverse faciale ; ce vaisseau se retrouve facilement à chaque contrôle échographique ; au niveau des glandes sous-mandibulaires, on étudie le flux au niveau de l'artère faciale (Martinoli, 1994).

Lors de la stimulation au jus de citron, les changements vasculaires décrits sont une augmentation significative de la vitesse artérielle ainsi que du pic de vélocité systolique (PSV) et une diminution de la résistance artérielle dans les vaisseaux en lien avec une vasodilatation ; cela entraîne une baisse de l'indice de résistance. Cette baisse est temporaire et tend à se normaliser dans les 20 secondes après que le jus de citron ait été avalé.

Des études ont montré que les patients atteints de syndrome de Sjögren avaient un indice de résistance plus bas que les sujets sains, en lien avec l'hyperhémie permanente en échographie-doppler au niveau des glandes salivaires (Chikui, 2000 ; Jousse-Joulin, 2007).

La réponse à la stimulation de ces patients est également anormale (Chikui, 2000 ; Carotti, 2001), l'amplitude de réponse de l'indice de résistance à la stimulation au jus de citron est significativement plus faible chez les patients avec syndrome de Sjögren que chez des sujets contrôle, corrélée avec la sévérité de l'atteinte glandulaire.

Cela témoigne donc de la faible capacité des vaisseaux des patients avec syndrome de Sjögren à réagir à la stimulation.

Il a été montré que les indices de résistance après stimulation au jus de citron étaient significativement augmentés sous rituximab chez les patients avec un syndrome de Sjögren en comparaison aux sujets non traités (Jousse-Joulin, 2007), cependant, aucune étude n'a étudié la vascularisation des glandes salivaires sous pilocarpine.

4.3 Autres techniques d'étude

D'autres techniques doppler ont été étudiées concernant les glandes salivaires :

- Le doppler puissance qui a été étudié sur les glandes parotides en comptant les « spots » vasculaires et qui retrouve une hyperhémie en mode doppler avec un nombre de « spots » plus élevé chez les sujets avec syndrome de Sjögren que chez les témoins (Martinoli, 1994 ; Shimizu, 2008). Cependant, peu d'études ont évalué ce mode doppler au niveau des glandes salivaires.
- L'élastométrie, déjà utilisée pour évaluer la fibrose hépatique, a été étudiée sur les glandes salivaires dans un contexte de syndrome de Sjögren avec la technique ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), les mesures sont chez ces patients plus élevées que chez des témoins au niveau des glandes parotides, et témoigneraient d'un tissu plus fibreux que dans la population générale.

Cependant, aucune différence n'a été mise en évidence au niveau des glandes submandibulaires. (Samier-Guérin, 2016)

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la technique SMI (Superb Microvascular Imaging), basée sur la sensibilité de la technologie doppler, a été étudiée et apparaît être une technique plus sensible pour détecter l'inflammation que le doppler puissance conventionnel (Yokota, 2018).

Cette technique a montré très récemment une plus grande sensibilité pour différencier un adénome pleïomorphe d'une tumeur de Warthin au niveau des glandes salivaires, l'utilisation dans le syndrome de Sjögren semble donc prometteuse (Ryoo, 2018).

La technique d'étude doppler la plus étudiée reste cependant le doppler pulsé, d'où le choix de cette technique pour étudier l'effet de la pilocarpine sur les glandes salivaires chez des patients avec syndrome sec dans notre étude pilote.

Chapitre 5. Article scientifique

Evaluation of pilocarpine treatment in sicca syndrome using ultrasonography combined with pulsed Doppler color: a pilot study (ECHOpiLo)

Thibaud Depinoy (MD)¹, Alain Saraux (MD-PhD)^{1,2}, Jacques-Olivier Pers (MD-PhD)^{2,3}, Sylvie Boisramé (MD-PhD)³, Divi Cornec (MD-PhD)^{1,2}, Thierry Marhadour (MD)¹, Dewi Guellec (MD)¹, Valérie Devauchelle-Pensec (MD-PhD)^{1,2}, Luc Bressolette (MD-PhD)⁴, Sandrine Jousse-Joulin (MD)^{1,2}

¹Rheumatology Department, CHU de Brest et Université de Brest, Brest, France.

²UMR1227, Lymphocytes B et Autoimmunité, Université de Brest, Inserm, LabEx IGO, Brest, France.

³Dental and Oral Surgery Unit, CHU de Brest et Université de Brest, Brest, France.

⁴Ultrasound Unit department, CHU de Brest et Université de Brest, Brest, France.

Corresponding author:

Dr Sandrine Jousse-Joulin, Rheumatology Unit, Hôpital de la Cavale Blanche, BP 824, F 29609 Brest cedex, France

Phone: +33 298 347 268. Fax: +33 298 493 627

E-mail: sandrine.jousse-joulin@chu-brest.fr

Disclosure of interest: None of the authors have conflicts of interest to declare concerning this work.

Funding support: no funding support.

Key words: Sjögren's syndrome, ultrasonography, salivary glands, pilocarpine.

3708 words (text)

Abstract: 235 words

ABSTRACT

Objective: To evaluate ultrasound change of echostructure and vascularization of salivary glands (SG) in sicca patients treated by pilocarpine.

Methods: - Sicca patients were prospectively included. Echostructural and vascularization of SG were assessed using B mode and pulsed Doppler (USPD). Vascularization of SG was measured using resistive index (RI) before and after stimulation by lemon juice. Echostructure (measure of glandular length in cm², grading in B mode of parotid and sub-mandibular glands) was assessed at baseline (M0) and after 3 months of treatment with pilocarpine (M3). A dental consultation was performed at M0 and M3 to evaluate changes in unstimulated salivary flow (USSF), stimulated salivary flow (SSF), modified gingival index (Lobene), plaque index (Silness), bleeding index, pocket depth and pH.

Results - 19 patients were included but only 11 received pilocarpine treatment during 3 months, as 6 stopped pilocarpine due to side effects and 2 were excluded for other causes. Among the 11 patients who completed the 3 months follow-up, 5 had primary Sjögren's syndrome according to the American-European's classification criteria. As expected, statistical differences were found concerning SSF ($p= 0.018$) and USSF ($p= 0.027$) between M0 and M3. But there was not any statistical change in both echostructure and vascularization. Dental evaluation was not changed between M0 and M3.

Conclusion - Pilocarpine improved SSF and USSF measurements in sicca but not trend suggesting any change in US grading, USPD and dental evaluation was observed.

Sicca syndrome refers to the dryness of the eyes and mouth. The main causes of this syndrome are ageing, Sjögren's syndrome, cervicofacial radiotherapy, medication, consequences of surgical intervention as well as other systemic pathologies such as diabetes and sarcoidosis. [1] The frequent symptom is xerostomia which is a subjective feeling of oral dryness, affecting about 10% of individuals. Sicca symptoms are often associated with fatigue, anxiety, depression, and quality-of-life impairments [2].

Recently, some imaging techniques have been developed to assess SG and particularly ultrasound in sicca syndrome and in primary Sjögren's syndrome (pSS) patients. However, ultrasonography of major salivary glands (SGUS) was poorly studied in sicca syndrome except pSS. Takagi et al. found minimal pathological ultrasonographic findings on patients' salivary glands (SG) with xerostomia without pSS (140 patients with grade 0 among the SGUS of the 149 patients). [3] Besides, Doppler has not been yet studied in patients with sicca syndrome without pSS. SGUS has been developed in the field of pSS and showed good correlation with histopathology of minor salivary glands, serology and salivary gland function [4]. Correlations between clinical findings such as dry mouth [5] and impaired salivary flow with abnormalities in the submandibular glands blood flow was seen. [6] Until now, to evaluate xerostomia, physicians use unstimulated salivary flow (USSF) or stimulated salivary flow (SSF) which consist in collecting the amount of saliva produced by SG before and after stimulation. Indeed, the salivary flow is variable over time and depends on multiple factors as such as the vascularization of SG. SG has an important vascular supply and could explain the salivary flow variation during stimulation. Study of vascularization could be an interesting tool to evaluate salivation in SG. Some authors [7] have shown the interest to assess vascularization using pulsed color Doppler ultrasonography (USPD). They showed in pSS patients a decreased resistive index (RI) compared to controls and suggested that blood inflow responses to secretory stimulation may be defective in SG from pSS patients. (**Fig. 1**) Decrease of RI with a cut off of 0.8 as described by Jousse-Joulin *et al.* [8] seems to correspond to the hyperhaemia status of SG in pSS patients. However, there is no publication describing the vascular status of sicca syndrome patients.

There are several symptomatic treatments for xerostomia, teaming up education, environment modification, elimination of contingent offending drugs, artificial tears, sialogogue medications (cholinergic agents) like cevimeline or pilocarpine and treatments for complications. [9] Oral administration of pilocarpine is effective for treating xerostomia and is the only validated treatment in patients with sicca syndrome [9] at the dosage of 5 mg 4 times daily and is well tolerated. [10]. The most common adverse effect is sweating. [11] However, in other studies, pilocarpine caused an high incidence of unacceptable adverse effects. [12] In a study, the tolerated rate was only 47%. Pilocarpine is also effective in the treatment of xerostomia from radiation therapy and graft-versus-host disease. [13] [14] This treatment is well-known to be more effective than artificial saliva for enhancing salivary and lacrymal secretion in patients with pSS. [15]

To date, pilocarpine's impact on SG is still assessed by SSF or USSF. Xerostomia is a subjective clinical symptom and even if the evaluation of disease activity is a main issue in sicca syndrome, few studies published data on imaging technique and treatment management in this syndrome. The use of SGUS in sicca syndrome except for pSS patients is not yet spread. However, evaluation of the echostructural changes and vascularization of major SG could be an interesting marker and ultrasound has not been yet validated in this condition.

To respond to this question, we conducted a pilot study (ECHOpiilo study). The main objective was to evaluate ultrasound change of echostructure and vascularization of SG in sicca patients treated during 3 months by pilocarpine.

Secondary objectives were to assess the dental and periodontal status of patients with xerostomia before and after 3 months treatment by pilocarpine, even if we were aware that 3 months should be short to observe any change in dental status in our patients.

MATERIALS AND METHODS

Patients with sicca complains were recruited by the odontology and oral surgery department and addressed to the Ultrasound Department to have an ultrasound examination. Salivary glands were evaluated in B mode ultrasonography and with pulsed Doppler. We selected in the ECHOpiilo study sicca patients with an abnormal vascular SG status (i.e RI<0.8) in order to observe a change with pilocarpine treatment defined as follow: decrease of the hyperhaemia SG status with a RI>0.8 or increase of hyperhaemia SG status with a RI<0.8. All patients gave written

consent to the study during the dental consultation. The study obtained a favorable opinion from the committee for the protection of persons Ouest VI (16.08.2012).

Study population

Patients were recruited from October 2012 to November 2014 (30 patients a year). They were referred for exploration of a dry syndrome or suspicion of pSS.

Criteria for inclusion were xerostomia with or without pSS with pathological RI (RI < 0.8) with potential for salivary gland stimulation confirmed by objective measurement of salivary flow before and after stimulation by lemon juice with indication for treatment with pilocarpine (USSF less than 0.1 ml/mn and less than the SSF).

Non-inclusion criteria were contraindication to pilocarpine (hypersensitivity, asthma, glaucoma, iridocyclitis), medicated xerostomia, recent surgery (< 1 month) pregnancy, VIH or VHB positive patient.

At inclusion (M0) and after 3 months of treatment (M3), all patients underwent a standardized protocol evaluation including a clinical evaluation, a SGUS examination (with measure of glandular length in cm², grading in B mode of parotid and sub-mandibular glands and measure of RI before and after stimulation by lemon juice), and a dental examination in the same day.

Treatment protocol and evaluation of treatment efficacy

After inclusion, patients received pilocarpine at 4 mg four times daily during 3 months. At day 8, a phone appointment has been made to evaluate the pilocarpine tolerance.

Tolerance and observance to pilocarpine were also evaluated at M3 with the same standardized protocol examination.

Salivary-gland ultrasonography (SGUS)

The ultrasound device used was the IU 22 Philips Medical Systems, Andover, MA, USA coupled with USPD high linear frequency probe 12 MHz.

All USPD examination were assessed by the same ultrasonographer (SJJ). A standardized protocol was used as follow: patient sat in a semi sitting position with the head slightly turned to the right side in order to see the screen of the machine and after the left side was evaluated. The procedure of USPD was the same as described by Carotti *and al.* [16] The parenchymal echostructure of the 4 major salivary glands and the vascularization of the left parotid gland were

evaluated. To evaluate the echostructural parenchymal abnormalities we used the same grading described as follow and already published [17] [5].

Grade 0 indicates a normal homogeneous gland, grade 1 small hypoechoic areas, grade 2 multiple hypoechoic areas less than 2 mm in size, grade 3 multiple hypoechoic areas 2 to 6 mm in size, and grade 4 multiple hypoechoic areas larger than 6 mm.

The grade's sum of the parotid (PG) and submandibular glands (SMG) for each patient was performed, and a total grade for the ultrasound glandular echo-structure was ranged from 0 to 24. We considered that this grade was pathological if there were 2 glands with a grade greater than 2, so a total sum of 4 glands greater than 4.

The procedure to evaluate the vascularization of the left parotid gland was as follow: at the level of the transverse facial artery (branch of the external carotid artery). We chose arbitrarily the left parotid gland for the comfort of the patient who could see the screen and for the comfort of the ultrasonographer. We used pulsed Doppler color for evaluating the measurement of the RI. We recorded the Doppler waveform and measured the RI automatically (**Fig. 1**). We did the measurement before and after lemon stimulation. For the lemon stimulation, we used a syringe with 3 ml of lemon juice and we injected the syringe in the mouth of the patient. Just after, we recorded the RI and 1 minute later after swallowing. We defined a cut off of measurement for abnormal RI less than 0.8. [8]

Dental Consultation

The dental consultation was done by the same clinician (SB). A salivary flow was measured by a saliva pump connected to a swab during 10 mn to calculate the USSF and then during 5 mn after chewing a paraffin block to calculate the SSF.

Different measurements were performed: Lobene modified gingival index, Silness plaque index, bleeding index, pocket depth and salivary pH value. For pH value, all patients moisturized a pH test strip for ten seconds. Then, the color of the strip was checked and compared with the testing chart available in the package (pH indicator paper by Merck®).

The modified gingival index measures gingival inflammation in 5 grades. [18] The plaque index reflects the presence of dental plaque, rated in 4 grades; its importance is correlated to the risk of developing gingivitis. [19] The papillary bleeding index studies the bleeding of the papillary gingiva in 4 grades after passing a periodontal probe.

Dental index results correspond to the sum of the grades of teeth 16, 21, 24, 36, 41 and 44, therefore a maximum score of 24 for the modified gingival index and 18 for the plaque index and papillary bleeding index. [20]

The pocket depth is the depth in mm of the largest pocket defined as the distance in mm from the coronal-most margin of the free gingival to the most apical penetration of the constant pressure probe.

Were also performed a dental, gums and mucous membranes examination. [21]

Statistical Analysis

We calculated the means and standard deviations of each data at M0 and M3.

We used Wilcoxon test to look for a difference concerning the different measurements between M0 and M3. For all analysis, a $p < 0.05$ was considered statistically significant.

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 25.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Description of the Study population

Among the 55 patients screened during the inclusion period, we included 19 female patients (other patients did not meet the inclusion criteria); 11 patients had completed the study (mean age of 55 years old), eight were excluded (mean age of 61 years old). (**Fig. 2**)

Among excluded patients, five discontinued treatment due to side effects, one did not take treatment due to non-reimbursement, one did not come to the consultation at M3 and one discontinued treatment due to chronic bilateral parotid sialodochitis.

Five out of 11 patients met AECG criteria for pSS, other patients had idiopathic sicca syndrome (nonpSS patients). We divided our sicca syndrome population in two subgroups: nonpSS and pSS patients.

Results of the different dental measurements between M0 and M3

Table S1 showed the different results of dental measurements at M0 and M3 in the total population of our patients.

The means of modified gingival, plaque and bleeding indices were not modified at M3 compared to M0. The mean pocket depth measured seemed similar at M0 and M3.

pH seemed to be lower at M0 compared to M3 ($p=0,068$), but the difference was not statistically significant.

We found that USF and SSF mean were greater at M3 ($p= 0,027$ for USF and $p= 0,018$ for SSF) with a statistically significant difference. **(Table S1)**

Results of SGUS echostructural grading and vascularization (RI) in the population:

Table S2 showed the different results of SGUS echostructural grading and vascularization at M0 and M3 in the total population.

Concerning the SGUS echostructural changes, the mean SG grades seemed discretely higher at the PG level than SMG, whatever M0 or M3 but nevertheless to non-pathological values according to our grading. The sum of the four SGUS grades was not change at M3 ($p=0,450$).

Salivary gland's length measured by ultrasonography were similar between M0 and M3, either for the parotid or the sub-mandibular glands.

The means of the RI were also similar at M0 versus M3 before, immediately after or 1 minute after stimulation with lemon juice.

The variations of the RI with stimulation by lemon juice were not so different between M0 and M3 ($p=0.799$ for the comparison just after lemon juice stimulation) **(Table S2)**.

Statistical analysis found no significant difference in our Sicca syndrome population study before and after 3 months of treatment with pilocarpine concerning SGUS parameters.

We also separated our population into 2 subgroups (pSS and nonpSS) but did not perform statistical analysis on these subgroups because of the small number of patients.

The means and standard deviations of the different parameters of the patients' subgroups are presented in **supplementary file 1 and 2**.

Patients with pSS appeared to have more pathological dental indexes, lower SSF, USSF, and higher SGUS grades compared to nonpSS patients, and we didn't find any difference in terms of RI between the two subgroups.

DISCUSSION

Patients with sicca syndrome represent an heterogeneous population with impaired salivary gland function without characteristic gland changes in USSG. It could explain the lack of difference found between the sum of the grades of SG at M0 and M3. Furthermore, the average grade at M0

was not pathological (3.54), according to our grading. Consequently, the grade improvement was difficult to demonstrate. In contrast, the sum of grades for the pSS patients seemed greater than in the nonpSS population. These preliminary results highlight the echostructural difference between our 2 sub-groups. The lack of SGUS changes difference between M0 and M3 could also be explained by the small number of patients who completed the study (5 out of 19 patients who stopped treatment due to side effects).

Few studies have evaluated the impact of treatment on SGUS changes. Takagi showed that salivary gland US grading (sum of grades of 4 glands according to De Vita *et al.*) [3] [6] was associated to the response of xerostomia treatment (saline or corticosteroid irrigation, cevimeline gargle, oral cevimeline, oral pilocarpine, kampo medicine or oral corticosteroids) in patients with pSS, with a treatment duration of 10 to 11 months. The baseline salivary glands US score before treatment was the most important factor for predicting a bad response to pilocarpine in pSS patients, the results were not statistically significant in patients with xerostomia without pSS. Indeed, patients with a lower baseline SGUS score had a greater increase in salivary flow after pilocarpine in case of pSS, unfortunately the SSF was not studied in this study nor the difference of SGUS score before and after treatment. [3]

To date, SGUS seems to be a good tool to diagnose pSS patients because of echostructural abnormalities using B mode and it has been yet demonstrated that the implementation of SGUS among the ACR/EULAR criteria increased sensitivity from 87.4% to 91.1% when physician diagnosis was the reference standard [22]. However, even if US is able to diagnose echostructural changes in pSS patients using reliable items as echogenicity and homogeneity [8] [23], it is difficult to evaluate changes in sicca syndrome, maybe because there is no changes and it is for that reason that we obtained no statistical differences. Some authors showed that SGUS changes could be evaluated by grey scale but only in pSS patients. [24] [25]

Until now, there are scarce studies which evaluated the impact of treatment on inflamed salivary glands vascularization. [8] [23] In our pilot study, we decided to study the impact of pilocarpine on the SG vascularization in Sicca syndrome. Carotti *et al.* [16] and Martinoli *et al.* [7] have already showed that USPD had a diagnostic interest in patients with pSS with a lower amplitude of variation of RI in these patients and a diastolic aspect of the Doppler waveform. Therefore, pSS

patients had a lower RI and a poorer response to lemon juice stimulation as described by Chikui in 2000. [6]

Though, no comparison had been done in a sicca syndrome population, even if Luciano showed that SGUS is a good tool to differentiate patients with pSS from patients with UCTD (Undifferentiated Connective Tissue Disease) associated with sicca syndrome. [24] We chose the RI as an US marker of inflammation because it might reflect inflammatory state of a soft tissue. RI is defined as the ration between systolic velocity and the diastolic velocity on systolic velocity. [8] Study of vascularization in salivary gland is not yet assessed in routine practice but some studies [6] [7] showed that the RI decreased in pSS population versus healthy control.

However, Carotti showed in patients with and without pSS that the variability of RI in salivary glands before and during lemon juice stimulation was not statistically significant in either pSS patients or controls with xerostomia [16].

The RI measurements of our study were only performed on the left parotid gland. We chose the vascularization of the parotid gland because studies published until now showed results only on submandibular glands using the vascularization of facial artery [6]. In his study, Martinoli studied vascularization on the 3 main salivary glands [7], and in the study by Chikui, RI measurements were made on the facial artery at the level of the submandibular gland, this artery being more accessible at this level. [6] Carotti made measurements of both the external carotid artery and the facial artery in the submandibular gland. [16] It could be interesting to realize a combined RI study of the parotid and sub-mandibular glands. A more distal measurement of RI could be studied, one wonders if the hyper vascularization is not more important at this level.

Regarding RI values, pilocarpine acted on muscarinic receptors of salivary gland vessels and therefore was an arterial vasodilator. Arterial vasodilation resulted in an increase on the diastolic velocity therefore a decrease on the arterial RI. Lemon juice stimulation and pilocarpine had the same effect on the salivary gland vessels, causing vasodilation as shown by Martinoli in 1994. [7] We expected above all a better response of RI with lemon juice stimulation related to a better vasodilation of the vessels after treatment with pilocarpine, testifying to a better capacity of the salivary glands to adapt their vascularization and secretion to the food intake. We can imagine that the absence of difference found could be explained by the low number of patients or maybe

pilocarpine had little effect on the resistance index after 3 months, a longer duration of treatment could be a perspective.

In the future, it might be interesting to evaluate the different vascularization approaches in sicca syndrome population and to compare the use and the interest of US combined to pulsed Doppler versus power Doppler [25], and superb microvascular imaging. [26]

Recently, SGUS vascularization changes in pSS patients treated by Rituximab [23] was evaluated using power Doppler, but unfortunately the methodology used was not described and no statistical changes in vascularization were observed. However, there is an unmet need to have consensual definition about echostructural changes responding to the OMERACT filter and particularly in obtaining good results on reliability; only then results obtained, we will be able to train sonographers to use the different Doppler techniques.

In our study, there was no improvement in periodontal indices at M3 for the modified gingival, plaque and bleeding indices. Furthermore, the mean pocket depth was pathological (> 3 mm) whatever the subgroup of patients, pSS or nonpSS. These results are in accordance with the publication of Le Gall in 2016 [21]. PH was also lower in pSS patients and associated with greater severity of periodontal disease.

We found a statistically significant increase in SSF and USSF after 3 months of pilocarpine. This increase was also found in the study of Wu in 2006 after 3 months of treatment [11], as well as in the recent study of Cifuentes (2018) who compared the use of artificial saliva versus pilocarpine in patients with pSS. [15]

Although, pilocarpine has an impact on salivary flow, this treatment is controversial regarding its tolerance. This parasympathetic agent increases salivary secretion by stimulating muscarinic M3 receptors, and the main reported side effects are sweating (with an incidence of greater than 50% in some studies), nausea, vomiting, diarrhea, headache, chest pain, wheezing, abdominal cramps, dizziness, palpitations, asthenia, chills, increased urinary frequency, and rhinitis in several studies. [27] [28]

In a 2009 Japanese study, the use of pilocarpine at 5 mg three times daily, led to a good tolerance only in 47% of patients. The most common adverse effect was sweating with an incidence of 64% on 36 patients. [12] On the contrary, in other studies, the treatment was better tolerated, with only 21.7 % of sweating due to pilocarpine. [11]

In Noisaeh study, there was 61% withdrawal of treatment with pilocarpine compared to 32% with cevimeline in 118 patients treated in total. [29] But in 2013, an American pilot study described a slightly higher increment in saliva with pilocarpine compared to cevimeline. However, the difference was not statistically significant. [30] It might be interesting to study the modifications of the RI under cevimeline which seems better tolerated.

In healthy subjects, a randomized double-blinded placebo controlled study showed that a single rinse with 1% to 2% pilocarpine mouthwash significantly increased salivation without cardiovascular, visual, gastrointestinal, or behavioral side effects. [31] [14]

But improving salivary flow with mouthwash wasn't found in other studies, with similar efficacy of pilocarpine mouthwash and saline solution on salivary flow. [32]

Concerning the SSF and USSF, it is well known that pSS have an increased severity on oral and periodontal conditions [21] [33] due to the decrease of the salivary flow [34], we did not find in our study any improvement of periodontal conditions, maybe due to a too short period of follow-up.

The main limitations of our study were the low number of patients, the short follow-up time of our patients and the monocentric design with only one expert.

One of the highlights of this study was its prospective nature explaining the large number of excluded for side effects and it was the first study studying vascularization with the changes of the RI on the SG patients treated by pilocarpine.

CONCLUSION

Our pilot study is the first attempt to set forth preliminary results about ultrasonography and sicca syndrome treatment. Pilocarpine improved SSF and USF measurements in our sicca syndrome population but we didn't find any improvement in US grading and PDUS.

Key messages

- Pilocarpine improves salivary flow but doesn't show change in pulsed Doppler salivary gland RI in our pilot study, with a large number of patients excluded due to poor treatment tolerance.

-A larger population study is needed to evaluate ultrasound changes in salivary glands with pilocarpine, in patients with xerostomia.

Funding source role

This study required no funding source.

Bibliography

- [1] Delli K, Spijkervet FK, Kroese FG, Bootsma H, Vissink A. Xerostomia. *Monogr Oral Sci* 2014; 24:109-25.
- [2] Milin M, Cornec D, Chastaing M, et al. Sicca Symptoms Are Associated with Similar Fatigue, Anxiety, Depression, and Quality-of-Life Impairments in Patients with and without Primary Sjögren's Syndrome. *Joint Bone Spine* 2016; 83(6):681-685.
- [3] Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Sato S, Kawakami A, Nakamura T. Salivary Gland Ultrasonography as a Primary Imaging Tool for Predicting Efficacy of Xerostomia Treatment in Patients with Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(2):237-45.
- [4] Kim JW, Lee H, Park SH, Kim SK, Choe JY, Kim JK. Salivary Gland Ultrasonography Findings Are Associated with Clinical, Histological, and Serologic Features of Sjögren's Syndrome. *Scand J Rheumatol* 2018; 7:1-8.
- [5] S. De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary Gland Echography in Primary and Secondary Sjögren's Syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(4):351-6.
- [6] Chikui T, Yonetsu K, Izumi M, Eguchi K, Nakamura T. Abnormal Blood Flow to the Submandibular Glands of Patients with Sjögren's Syndrome: Doppler Waveform Analysis. *J Rheumatol* 2000; 27(5):1222-8.
- [7] Martinoli C, Derchi LE, Solbiati L, Rizzatto G, Silvestri E, Giannoni M. Color Doppler Sonography of Salivary Glands. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163(4):933-41.
- [8] Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, et al. Ultrasound Assessment of Salivary Glands in Patients with Primary Sjögren's Syndrome Treated with Rituximab: Quantitative and Doppler Waveform Analysis. *Biologics*. 2007; 1(3):311-9.
- [9] Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(8):456-71.
- [10] Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine Tablets for the Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Patients with Sjögren Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled, Fixed-Dose, Multicenter Trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999; 159(2):174-81.
- [11] Wu CH, Hsieh SC, Lee KL, Li KJ, Lu MC, Yu CL. Pilocarpine Hydrochloride for the Treatment of Xerostomia in Patients with Sjögren's Syndrome in Taiwan--a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(10):796-803.
- [12] Nakamura N, Sasano N, Yamashita H, et al. Oral Pilocarpine (5mg t.i.d.) Used for Xerostomia Causes Adverse Effects in Japanese. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36(3):310-3.
- [13] Berk L. Systemic Pilocarpine for Treatment of Xerostomia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4(10):1333-40.

- [14] Tanigawa T, Yamashita J, Sato T, et al. Efficacy and Safety of Pilocarpine Mouthwash in Elderly Patients with Xerostomia. *Spec Care Dentist* 2015; 35(4):164-9.
- [15] Cifuentes M, Del Barrio-Díaz P, et Vera-Kellet C. Pilocarpine and Artificial Saliva for the Treatment of Xerostomia and Xerophthalmia of Sjögren's Syndrome: A Double Blind Control Trial. *Br J Dermatol* 2018.
- [16] Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Argalia G. Ultrasonography and Colour Doppler Sonography of Salivary Glands in Primary Sjögren's Syndrome. *Clin Rheumatol* 2001; 20(3) :213-9.
- [17] Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, et al. Contribution of Salivary Gland Ultrasonography to the Diagnosis of Sjögren's Syndrome: Toward New Diagnostic Criteria? *Arthritis Rheum* 2013; 65(1):216-25.
- [18] Lobene RR, Weatherford T, Ross NM, Lamm RA, Menaker L. A Modified Gingival Index for Use in Clinical Trials. *Clin Prev Dent* 1986; 8(1):3-6.
- [19] Silness J, et Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22:121-35.
- [20] Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008; 79(9):1645-51.
- [21] Le Gall M, Cornec D, Pers JO, et al. A Prospective Evaluation of Dental and Periodontal Status in Patients with Suspected Sjögren's Syndrome. *Joint Bone Spine* 2016; 83(2):235-6.
- [22] Le Goff M., Cornec D, Jousse-Joulin S, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR Classification Criteria and Added Value of Salivary Gland Ultrasonography in a Patient Cohort with Suspected Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1):269.
- [23] Fisher BA, Everett CC, Rout J, et al. Effect of Rituximab on a Salivary Gland Ultrasound Score in Primary Sjögren's Syndrome: Results of the TRACTISS Randomised Double-Blind Multicentre Substudy. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(3):412-416.
- [24] Luciano N, Baldini C, Tarantini G, et al. Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(12):2198-204.
- [25] Carotti M, Ciapetti A, Jousse-Joulin S, Salaffi F. Ultrasonography of the Salivary Glands: The Role of Grey-Scale and Colour/Power Doppler. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(1 Suppl 80): S61-70.
- [26] Yokota K, Tsuzuki Wada T, Akiyama Y, Mimura T. Detection of Synovial Inflammation in Rheumatic Diseases Using Superb Microvascular Imaging: Comparison with Conventional Power Doppler Imaging. *Mod Rheumatol* 2018; 28(2):327-333.
- [27] Hendrickson RG, Morocco AP, et Greenberg MI. Pilocarpine Toxicity and the Treatment of Xerostomia. *J Emerg Med* 2004; 26(4):429-32.
- [28] Zimmerman TJ et Wheeler TM. Miotics: Side Effects and Ways to Avoid Them. *Ophthalmology* 1982; 89(1):76-80.
- [29] Noaiseh G, Baker JF, et Vivino FB. Comparison of the Discontinuation Rates and Side-Effect Profiles of Pilocarpine and Cevimeline for Xerostomia in Primary Sjögren's Syndrome *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(4):575-7.
- [30] Brimhall J, Jhaveri MA, et Yepes JF. Efficacy of Cevimeline vs. Pilocarpine in the Secretion of Saliva: A Pilot Study. *Spec Care Dentist* 2013; 33(3):123-7.

- [31] Bernardi R, Perin C, Becker FL et al. Effect of Pilocarpine Mouthwash on Salivary Flow. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(1):105-10.
- [32] Kim JH, Ahn HJ, Choi JH, Jung DW, Kwon JS. Effect of 0.1% Pilocarpine Mouthwash on Xerostomia: Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *J Oral Rehabil* 2014; 41(3):226-35.
- [33] Christensen LB, Petersen PE, Torn JJ, Schiodt M. Dental Caries and Dental Health Behavior of Patients with Primary Sjögren Syndrome. *Acta Odontol Scand* 2001; 59(3):116-20.
- [34] Pijpe J, Kalk WW, Bootsma H, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A. Progression of Salivary Gland Dysfunction in Patients with Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):107-12.

Figure 1: Doppler waveform analysis of arterial supply in parotid gland (Pathologic resistive Index: 0,58)

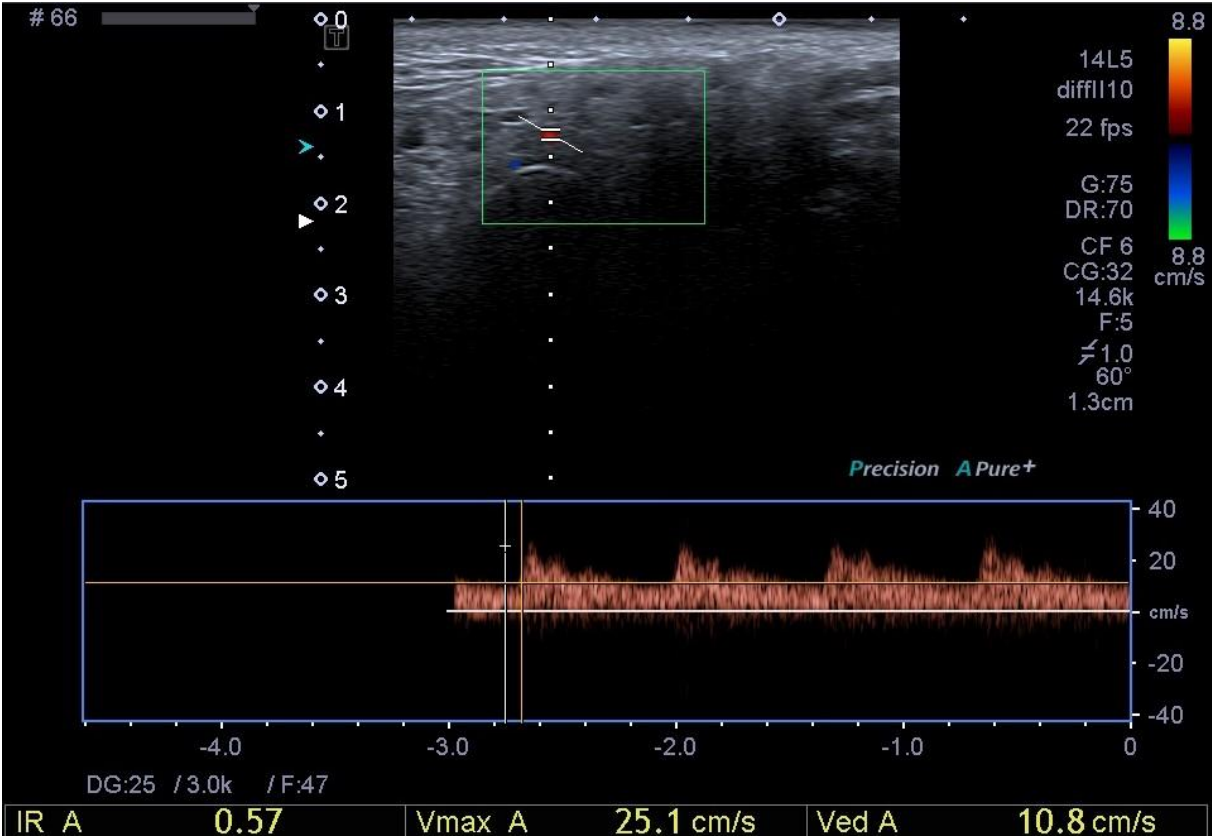


Figure 2: Flow Chart

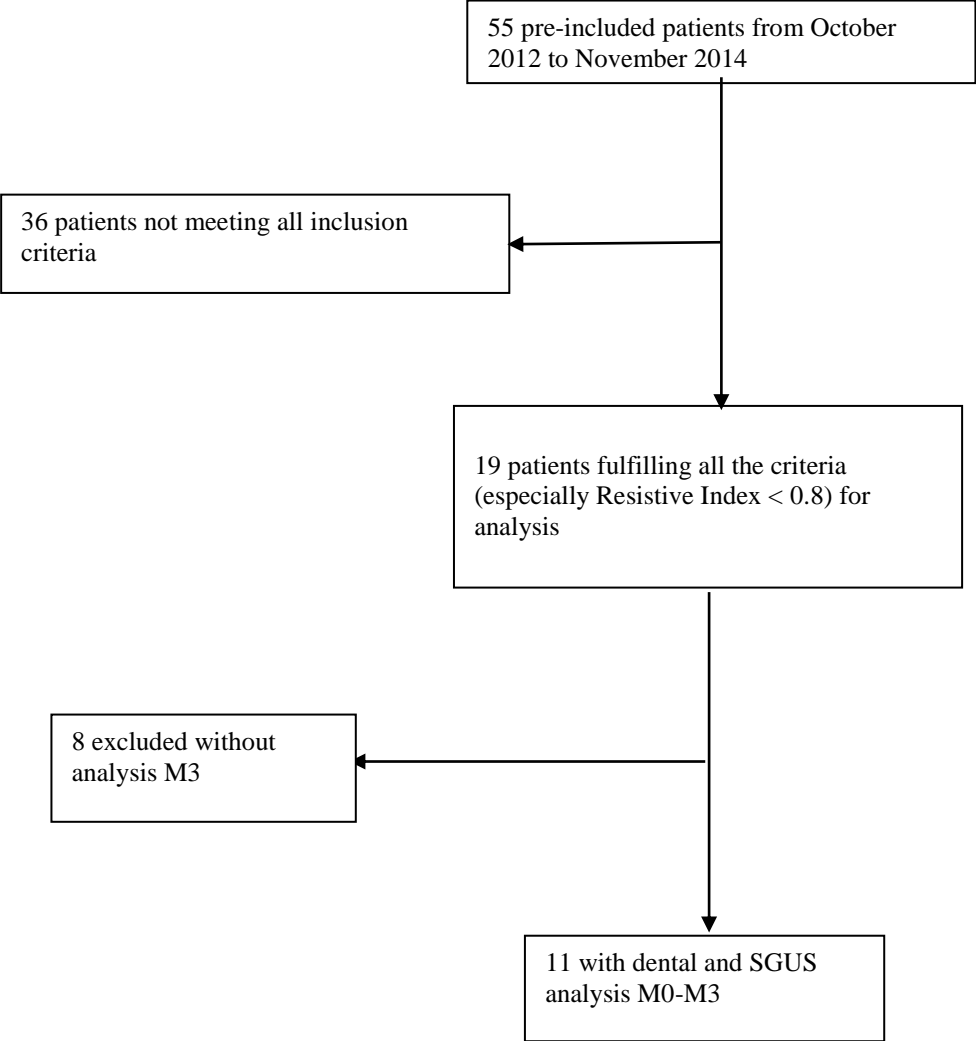


Table 1: Results of the different dental measurement at M0 and M3 in Sicca syndrome population.

	M0 (Baseline) Mean +/- SD (min-max)	M3 Mean +/- SD (min-max)	p
Modified gingival Index	4.90 +/- 3.99 (0-13)	5.89 +/- 4.05 (0-11)	0.526
Plaque Index	6.90 +/- 3.87 (3-12)	6.78 +/- 3.35 (0-10)	0.674
Bleeding Index	3.70 +/- 3.27 (0-10)	5.56 +/- 3.5 (0-11)	0.201
Pocket Depth (mm)	4.56 +/- 7.09 (0-19)	4.89 +/- 5.11 (0-14)	0.686
Stimulated Salivary Flow (SSF) (mL/mn)	0.50 +/- 0.41 (0-1.25)	0.59 +/- 0.47 (0.01-1.50)	0.018
Unstimulated Salivary Flow (USSF) (mL/mn)	0.18 +/- 0.17 (0-0.50)	0.28 +/- 0.18 (0-0.60)	0.027
pH	6.65 +/- 0.85 (5.5-8)	7.05 +/- 0.86 (6-8.5)	0.068

SD: Standard deviation; min: minimum; max: maximum.

Table 2: Results of ultrasound grading and resistive index (RI) in the population at baseline and M3.

	M0 (Baseline) Mean +/- SD (min-max)	M3 Mean +/- SD (min-max)	p
Left PG Length	4.66 +/- 0.94 (3.58-6.41)	5.42 +/- 1.07 (3.23-6.99)	0.260
Right PG Length	4.51 +/- 1.07 (2.86-5.92)	5.08 +/- 1.20 (3.13-6.86)	0.327
Left SMG Length	2.98 +/- 0.78 (1.48-4.29)	2.84 +/- 0.67 (2.00-4.45)	0.213
Right SMG Length	2.78 +/- 0.90 (1.46-4.27)	3.09 +/- 0.78 (1.69-4.04)	0.123
Left PG Grade	1.09 +/- 1.58 (0-4)	1.20 +/- 1.55 (0-4)	1
Right PG Grade	1 +/- 1.61 (0-4)	1.10 +/- 1.60 (0-4)	1
Left SMG Grade	0.73 +/- 1.35 (0-4)	0.82 +/- 1.47 (0-4)	0.317
Right SMG Grade	0.73 +/- 1.35 (0-4)	0.91 +/- 1.45 (0-4)	0.157
Sum Of 4 Glands Grades	4.33 +/- 6.12 (0-16)	4.56 +/- 6.23 (0-16)	0.450
RI at Baseline	0.76 +/- 0.09 (0.51-0.87)	0.80 +/- 0.07 (0.73-0.92)	0.721
RI After Stimulation	0.73 +/- 0.15 (0.35-0.90)	0.76 +/- 0.10 (0.61-0.94)	0.953
RI 1 mn After Stimulation	0.72 +/- 0.11 (0.47-0.85)	0.80 +/- 0.06 (0.71-0.89)	0.260
Difference Between RI After and Before Stimulation	-0.05 +/- 0.09 (-0.19-0.05)	-0.04 +/- 0.13(-0.25-0.19)	0.799

SD: Standard deviation; min: minimum; max: maximum; RI: Resistive Index; PG, parotid gland;

SMG, submandibular gland.

Supplementary file 1: Results of the different dental measurement at M0 and M3 in the two subgroups (pSS and nonpSS patients)

	pSS				nonpSS			
	M0 (Baseline)		M3		M0 (Baseline)		M3	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Modified gingival Index	6	6.48	7	3.92	4.17	1.33	5	4.36
Plaque Index	7.25	4.43	8.25	1.71	6.67	3.88	5.6	4.04
Bleeding Index	3.75	4.79	7	3.37	3.67	2.34	4.4	3.51
Pocket Depth (mm)	4.75	9.5	3.5	2.52	4.4	5.73	6	6.63
Stimulated Salivary Flow (mL/mn)	0.27	0.34	0.52	0.46	0.78	0.33	0.66	0.52
Unstimulated Salivary Flow (mL/mn)	0.13	0.14	0.21	0.16	0.24	0.2	0.34	0.2
pH	6.1	0.42	6.6	0.82	7.2	0.84	7.5	0.71

SD: Standard deviation, pSS: patients with Sjögren's Syndrome; nonpSS: patients without Sjögren's Syndrome

Supplementary file 2: Results of ultrasound grading and resistive index (RI) at M0 and M3 in the two subgroups (pSS and non pSS patients)

	pSS				nonpSS			
	M0 (Baseline)		M3		M0 (Baseline)		M3	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Left PG Length	4.67	0.91	5.80	1.11	4.66	1.07	5.11	1.02
Right PG Length	4.64	0.99	5.85	1.12	4.40	1.23	4.57	1.03
Left SMG Length	3.19	1.20	3.20	0.83	2.82	0.19	2.55	0.33
Right SMG Length	3.01	1.10	3.35	0.82	2.61	0.78	2.88	0.74
Left PG Grade	2.2	1.79	2.2	1.64	0.17	0.41	0.2	0.45
Right PG Grade	2	2	2	1.87	0.17	0.41	0.2	0.45
Left SMG Grade	1.6	1.67	1.8	1.79	0	0	0	0
Right SMG Grade	1.6	1.67	1.8	1.79	0	0	0.17	0.41
Sum of 4 Glands Grades	7.4	6.91	7.8	6.87	0.33	0.82	0.6	0.89
RI at Baseline	0.71	0.11	0.77	0.36	0.8	0.05	0.82	0.09
RI After Stimulation	0.69	0.2	0.75	0.52	0.76	0.11	0.76	0.15
RI 1 mn After Stimulation	0.71	0.15	0.81	0.72	0.73	0.08	0.78	0.06
Difference Between RI After and Before Stimulation	-0.02	0.09	-0.02	0.04	-0.04	0.11	-0.06	0.18

pSS: patients with Sjögren's Syndrome; nonpSS: patients without Sjögren's Syndrome; SD:

Standard deviation; RI: Resistive Index; PG, parotid gland; SMG: submandibular gland

Conclusion

Pour conclure, notre étude retrouve une augmentation significative des débits salivaires stimulés et non-stimulés chez les patients avec syndrome sec traités par pilocarpine pendant 3 mois.

Cependant, on ne retrouve pas de différence concernant les mesures échographiques et doppler pulsé, possiblement en lien avec le faible échantillon et la courte durée de traitement.

Une étude à plus grande échelle afin d'évaluer les modifications échographiques sous pilocarpine pourrait sembler intéressante afin de pouvoir dire si cette méthode pourrait servir au suivi des syndromes secs et notamment des syndromes de Sjögren; les nouvelles techniques doppler en cours de développement comme le SMI semblent également prometteuses afin d'évaluer les modifications des glandes salivaires sous traitement.

BIBLIOGRAPHIE

AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE, Résumé des caractéristiques du produit Salagen, juillet 2001 ; <http://agenceprd.anism.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194408.htm>

Almståhl A, Kroneld U, Tarkowski A, Wikström M. Oral microbial flora in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26(1):110-4.

Arpin S, Kandelmand D, Lalonde B. La xérostomie chez les personnes âgées. *J Dent Quebec* 2005; 42:263-271.

Ben Slama L, Djemil M. La pilocarpine. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2003; 104(4):245-247.

Berk L. Systemic Pilocarpine for Treatment of Xerostomia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4(10):1333-40.

Bernardi R, Perin C, Becker FL et al. Effect of Pilocarpine Mouthwash on Salivary Flow. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(1):105-10.

Bialek E, Jakubowski W, Zajkowski P, Szopinski K, Osmolski A. US of the major salivary glands: Anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls. *RadioGraphics* 2006; 26:745-763.

Binard A, Le Pottier L, Devauchelle-Pensec V, et al. Is the blood B-cell subset profile diagnostic for Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1447-52.

Bonnefoy C. Les xérostomies: approche clinique et thérapeutique. *Actualités odonto-stomat* 1994;185 :91-105.

Boutsi EA, Paikos S, Dafni UG, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Dental and periodontal status of Sjögren's syndrome. *J Clin Periodontol* 2000; 27(4):231-5.

Brimhall J, Jhaveri MA, et Yepes JF. Efficacy of Cevimeline vs. Pilocarpine in the Secretion of Saliva: A Pilot Study. *Spec Care Dentist* 2013; 33(3):123-7.

Burke CJ, Thomas RH, Howlett D. Imaging the major salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010; 49:261-269.

Carotti M, Ciapetti A, Jousse-Joulin S, Salaffi F. Ultrasonography of the Salivary Glands: The Role of Grey-Scale and Colour/Power Doppler. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(1 Suppl 80): S61-70.

Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Argalia G. Ultrasonography and Colour Doppler Sonography of Salivary Glands in Primary Sjögren's Syndrome. *Clin Rheumatol* 2001; 20(3) :213-9.

Charon J. Parodontie médicale. Innovations cliniques. 2ème édition. Editions CdP 2010; 1,134,140.

Chikui T, Yonetsu K, Izumi M, Eguchi K, Nakamura T. Abnormal Blood Flow to the Submandibular Glands of Patients with Sjögren's Syndrome: Doppler Waveform Analysis. *J Rheumatol* 2000; 27(5):1222-8.

Christensen LB, Petersen PE, Torn JJ, Schiodt M. Dental Caries and Dental Health Behavior of Patients with Primary Sjögren Syndrome. *Acta Odontol Scand* 2001; 59(3):116-20.

Cifuentes M, Del Barrio-Díaz P, et Vera-Kellet C. Pilocarpine and Artificial Saliva for the Treatment of Xerostomia and Xerophthalmia of Sjögren's Syndrome: A Double Blind Control Trial. *Br J Dermatol* 2018.

Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Jousse-Joulin S. Clinical usefulness of salivary gland ultrasonography in Sjögren's syndrome: Where are we now? *Rev Med Interne* 2016 Mar;37(3):186-94

Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T et al. Contribution of Salivary Gland Ultrasonography to the Diagnosis of Sjögren's Syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65(1): 216–225.

De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary Gland Echography in Primary and Secondary Sjögren's Syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(4):351-6.

Delli K, Spijkervet FK, Kroese FG, Bootsma H, Vissink A. Xerostomia. *Monogr Oral Sci* 2014; 24:109-25.

Devoize L, Dallel R. Salivation. *Encycl Méd Chir Médecine buccale* 2010; 28-150-M-10.

Diaz-Arnold AM, Marek CA. The impact of saliva on patient care: a literature review. *J. Prosthet Dent* 2002; 88(3):337-343.

Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer* 2006; 107(11):2525-34.

Ergun S, Cekici A, Topcuoglu N, Migliari DA, Külekçi G, Tanyeri H, Isik G. Oral status and Candida colonization in patients with Sjogren's Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010 ; 15(2):310-315.

Fauchais AL, Martel C, Vidal E. Physiopathologie et épidémiologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Prat* 2012; 62:218-220.

Fisher BA, Everett CC, Rout J, et al. Effect of Rituximab on a Salivary Gland Ultrasound Score in Primary Sjögren's Syndrome: Results of the TRACTISS Randomised Double-Blind Multicentre Substudy. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(3):412-416.

Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, et al. Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med* 1991; 151(6):1149-52.

Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjögren's syndrome : clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:270-80.

Glore RJ, Spiteri-Staines K, Paleri V. A patient with dry mouth. *Clin Otolaryngol* 2009; 34:358-363.

Gondran G, Fauchais AL, Lambert M, et al. Primary Sjögren's syndrome in men. *Scand J of Rheumatol* 2008; 37:300-5.

Greene JC, Vermillon JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc* 1960; 68:7.

Grisius MM. Salivary gland dysfunction: a review of systemic therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001; 92(2):156-162.

Gritzmann N. Sonography of the salivary glands. *Eur Radiol* 2003; 13:964.975.

Hatron PY. Circonstances de découverte et manifestations systémiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Prat* 2012; 62:221-224.

Hendrickson RG, Morocco AP, et Greenberg MI. Pilocarpine Toxicity and the Treatment of Xerostomia. *J Emerg Med* 2004; 26(4):429-32.

Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(6):768-772.

Jehl-Pietri C, Monteil R, Madinier I, Raybaud-Diogene H, Bracco M. Sécheresse buccale, xérostomie et mesure de l'activité sécrétoire salivaire. *Ann Med Interne* 1997; 148(3):209-216.

Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, et al. Oral pilocarpine for post-radiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 329:390-395.

Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, et al. Ultrasound Assessment of Salivary Glands in Patients with Primary Sjögren's Syndrome Treated with Rituximab: Quantitative and Doppler Waveform Analysis. *Biologics* 2007; 1(3):311-9.

Kamina. ANATOMIE CLINIQUE 3ème Edition. Tome 2 : Tête-cou-dos. Maloine Ed 2006 :301-307.

Kim JH, Ahn HJ, Choi JH, Jung DW, Kwon JS. Effect of 0.1% Pilocarpine Mouthwash on Xerostomia: Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *J Oral Rehabil* 2014; 41(3):226-35.

Kim JW, Lee H, Park SH, Kim SK, Choe JY, Kim JK. Salivary Gland Ultrasonography Findings Are Associated with Clinical, Histological, and Serologic Features of Sjögren's Syndrome. *Scand J Rheumatol* 2018; 7:1-8.

Le Gall M, Cornec D, Pers JO, et al. A Prospective Evaluation of Dental and Periodontal Status in Patients with Suspected Sjögren's Syndrome. *Joint Bone Spine* 2016; 83(2):235-6.

Le Goff M., Cornec D, Jousse-Joulin S, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR Classification Criteria and Added Value of Salivary Gland Ultrasonography in a Patient Cohort with Suspected Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Res Ther* 2017 Dec 6; 19(1):269.

Legmann P, Bonnin-Fayet P, Convard JP, Seguin G. Echographie, 4ème édition (Imagerie médicale formation). Elsevier Masson ; 2009.

Leveque FG. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11:1124-1131.

Liebaut L. Xérostomie et implications odonto-stomatologiques. Th D Odontol Nancy-Metz, 2011.

Lobene RR, Weatherford T, Ross NM, Lamm RA, Menaker L. A Modified Gingival Index for Use in Clinical Trials. *Clin Prev Dent* 1986; 8(1):3-6.

Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention system. *J Periodontal* 1967; 38:610-616.

Luciano N, Baldini C, Tarantini G, et al. Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(12):2198-204.

Lullmann-Rauch R. Histologie. Edition De Boeck Université 2008 :363-67.

Maladière E, Vacher C, Lezy JP. Débit métrique salivaire globale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1999; 100(5):226.

Mandel L, Orchowski YS. Using ultrasonography to diagnose Sjögren's syndrome. *J Am Dent Assoc* 1998; 129:1129-33.

Mariette X. Les syndromes secs médicamenteux. *Rev Rhum* 2002; 69:386-389.

Martinoli C, Derchi LE, Solbiati L, Rizzatto G, Silvestri E, Giannoni M. Color Doppler Sonography of Salivary Glands. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163(4):933-41.

Matsushita T, Takashima S, Takayama F, Momose M, Wang J, Ishiyama T. Sonographic detection of secondary MALT lymphoma of the submandibular gland. *J Clin Ultrasound* 2001; 29(8): 462–465.

Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM. Utilisations de succédanés salivaires chez les patients souffrant de xérostomie. *Rev. Mens. Suisse Odonto-Stomatol* 2002; 112(10): 1037-1058.

Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Marinkovic-Eric J, Radunovic GL, Jeremic PD, Pejnovic NN, Damjanov NS. Diagnostic value of salivary gland ultrasonographic scoring system in primary Sjogren's syndrome: a comparison with scintigraphy and biopsy. *J Rheumatol* 2009; 36(7):1495-1500.

Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV Radunovic GL., Pejnovic NN, Soldatovic I, Damjanov NS., Major salivary gland sonography in Sjogren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity, *Scand J Rheumatol* 2010; 39(2):160-166.

Milin M, Cornec D, Chastaing M, et al. Sicca Symptoms Are Associated with Similar Fatigue, Anxiety, Depression, and Quality-of-Life Impairments in Patients with and without Primary Sjögren's Syndrome. *Joint Bone Spine* 2016; 83(6):681-685.

Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome : autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72:162-165.

Najera MP, al-Hashimi I, Plemons JM, Rivera-Hidalgo F, Rees TD, Haghghat N, Wright JM. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83(4):453-7.

Nakamura N, Sasano N, Yamashita H, et al. Oral Pilocarpine (5mg t.i.d.) Used for Xerostomia Causes Adverse Effects in Japanese. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36(3):310-3.

Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 694:72–7.

Noaiseh G, Baker JF, et Vivino FB. Comparison of the Discontinuation Rates and Side-Effect Profiles of Pilocarpine and Cevimeline for Xerostomia in Primary Sjögren's Syndrome *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(4):575-7.

Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *J Lab Invest* 1976; 33:235-49.

Patel R., Shahane A. The epidemiology of Sjögren's Syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6:247-55.

Pedersen AM, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *BMC Clin Pathol* 2005; 5(1):4.

Pellat B. Salives et milieu buccal. *Encycl Med Chir Médecine buccale* 2010; [28-150-H-10]

Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008; 79(9):1645-51.

Philippe A. Mise en place d'un protocole d'évaluation de l'indice de résistance de l'échographie Doppler comme outil de suivi de la sécrétion salivaire chez des patients porteurs de xérostomie et traités par Pilocarpine. *Th D Odontol Brest* 2012.

Pijpe J, Kalk WW, Bootsma H, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A. Progression of Salivary Gland Dysfunction in Patients with Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):107-12.

Reksten TR, Jonsson MV. Sjögren's syndrome: an update on epidemiology and current insights on pathophysiology. *Oral Maxillofac Surg clin north Am* 2014; 26(1):1-12.

Ryoo I, Suh S, Lee YH et al. Vascular Pattern Analysis on Microvascular Sonography for Differentiation of Pleomorphic Adenomas and Warthin Tumors of Salivary Glands. *J Ultrasound Med* 2018; 37(3):613-620.

Salaffi F, Carotti M, Argalia G, salera D, Giuseppetti GM, Grassi W. Usefulness of ultrasonography and color Doppler sonography in the diagnosis of major salivary gland diseases. *Reumatismo* 2006; 58(2):138-56.

Salomonsson S, Larsson p, Tengner P, et al. Expression of the B cell-attracting chemokine CXCL13 in the target organ and autoantibody production in ectopic lymphoid tissue in the chronic inflammatory disease Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002; 55:336-42.

Samier-Guérin A, Saraux A, Gestin S et al. Can ARFI elastometry of the salivary glands contribute to the diagnosis of Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine* 2016; 83(3):301-6.

Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(8):456-71.

Saxer UP, Mühlemann HR. Motivation and education. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 1975; 85(9):905-19.

Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Diseases* 2003; 9:165.176.

Séguier S., Bodineau A., Folliguet M. Senescence of the oral mucosa: The fundamental and clinical aspects. *NPG Neurologie - Psychiatrie. Gériatrie* 2010; 10(60):237.242.

Shiboski CH, Shiboski SC, Seror L, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1):9-16.

Shimizu M, Okamura K, Yoshiura K, Ohyama Y, Nakamura S. Sonographic diagnosis of Sjogren syndrome: evaluation of parotid gland vascularity as a diagnostic tool. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106:587_94.

Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:535-543.

Silness J, et Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22:121-35.

Speight PM, Kaul A, Melsom RD. Measurement of whole unstimulated salivary flow in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51:499-502.

Sylvestre-Donat FJ, Miralles-Jorda L, Martinez-Mihi V. Protocol for the clinical management of dry mouth. *Med Oral* 2004; 9(4):273-279.

Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Sato S, Kawakami A, Nakamura T. Salivary Gland Ultrasonography as a Primary Imaging Tool for Predicting Efficacy of Xerostomia Treatment in Patients with Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(2):237-45.

Tanigawa T, Yamashita J, Sato T, et al. Efficacy and Safety of Pilocarpine Mouthwash in Elderly Patients with Xerostomia. *Spec Care Dentist* 2015; 35(4):164-9.

- Thieblemont C, Galicier L. Le risque de lymphome dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Prat* 2012; 62:232-233.
- Toida M, Nanya Y, Takeda-Kawaguchi T, Baba S, Lida K, Kato K, et al. Oral complaints and stimulated salivary flow rate in 1188 adults. *J Oral Pathol Med* 2010; 39:407-419.
- Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, et al. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993; 71:1848-1851.
- Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Archives of ophthalmology* 1969; 82(1):10-4.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(6):554-8.
- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine Tablets for the Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Patients with Sjögren Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled, Fixed-Dose, Multicenter Trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999; 159(2):174-81.
- Von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103:S57 e1-15.
- Wheater PR, Young B, Heath JW. *Histologie fonctionnelle*. De Boeck et Larcier 2001: 246-48.
- Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2009; 149(3):405-15.
- Wu CH, Hsieh SC, Lee KL, Li KJ, Lu MC, Yu CL. Pilocarpine Hydrochloride for the Treatment of Xerostomia in Patients with Sjögren's Syndrome in Taiwan--a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(10):796-803.
- Yokota K, Tsuzuki Wada T, Akiyama Y, Mimura T. Detection of Synovial Inflammation in Rheumatic Diseases Using Superb Microvascular Imaging: Comparison with Conventional Power Doppler Imaging. *Mod Rheumatol* 2018; 28(2):327-333.
- Zimmerman TJ et Wheeler TM. Miotics: Side Effects and Ways to Avoid Them. *Ophthalmology* 1982; 89(1):76-80.

Annexes

Annexe 1 : Formulaire d'information et de consentement

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Titre Intérêt d'évaluer l'indice de résistance de l'échographie Doppler-Pulsé comme outils de suivi de la sécrétion salivaire chez des patients porteurs de xérostomie et traités par Pilocarpine

RESPONSABLE : DR JOUSSE-JOULIN, RHUMATOLOGUE, CHRU DE BREST

Madame, Monsieur,

Vous avez été invité(e) à participer à une étude dite de recherche en « soins courants » intitulée « Intérêt d'évaluer l'indice de résistance de l'échographie doppler comme outils de suivi de la sécrétion salivaire chez des patients porteurs de xérostomie et traités par Pilocarpine. » Le responsable de la recherche en assure l'organisation.

Dans le cadre de cette recherche, les actes sont pratiqués et les produits utilisés selon les modalités du suivi classique de la maladie de Gougerot au CHRU de Brest

Le fait de participer à cette recherche ne changera pas votre prise en charge.

Avant de décider de participer à cette recherche, prenez le temps de lire les informations suivantes et d'en discuter avec vos proches. Vous pouvez prendre le temps nécessaire pour décider si vous souhaitez participer ou non à cette recherche.

Objectif et déroulement de la recherche

Vous êtes atteint(e) d'un syndrome sec et la prescription d'un traitement par Pilocarpine est indiquée dans votre cas. Le Chlorhydrate de Pilocarpine est un traitement symptomatique qui augmente la sécrétion des glandes exocrines (glandes sudoripares, salivaires, lacrymales, gastriques, pancréatiques, intestinales ainsi que celle des cellules muqueuses des voies respiratoires). Il stimule donc la sécrétion salivaire et devrait permettre d'améliorer votre problème de sécheresse.

Nous vous proposons de participer à une étude réalisée au CHRU de Brest, organisée avec la participation de 15 patients porteurs de ce syndrome sec et traités par Pilocarpine, dont le but est d'étudier l'intérêt de l'échographie Doppler des glandes salivaires. En effet, lorsque qu'un véritable syndrome sec ou un syndrome de Gougerot-Sjögren est diagnostiqué, très souvent, l'indice de résistance artérielle (RI) des glandes salivaires calculé par l'échographie est diminué et est donc qualifié de pathologique. Cet indice nous renseigne sur la vascularisation de la glande et donc sa fonctionnalité.

L'objectif de l'étude que l'on vous propose est d'évaluer l'outil diagnostique d'échographie dans la réponse au traitement par Pilocarpine en corrélant les mesures échographiques d'indice de résistance vasculaire des glandes salivaires aux mesures de débit salivaire chez les patients présentant un syndrome sec. Par ailleurs, nous essayerons d'évaluer si l'indice de résistance est caractéristique du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Si vous acceptez de participer à cette étude, votre participation à l'étude durera 3 mois. Elle consistera en la réalisation d'une échographie avant et après 3 mois de traitement par Pilocarpine. Lors de votre venue à 3 mois, vous bénéficierez aussi d'une consultation odontologique.

Vous ne serez pas inclus(e) dans cette étude si :

1. Vous présentez une contre-indication à la Pilocarpine
2. Vous êtes atteint(e) d'une sécheresse buccale d'origine médicamenteuse
3. Vous avez subi une intervention chirurgicale dans le mois précédent, une irradiation cervicofaciale
4. Vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
5. Vous avez d'autres pathologies (Hépatite B (VHB), Sida (HIV))
6. Vous avez pris un traitement en cours d'investigation au cours des trois derniers mois, ou si vous êtes déjà inclus(e) dans un autre protocole d'évaluation de recherche.

Paraphe du médecin

Paraphe du patient

En quoi consiste votre participation à cette recherche ?

Si vous acceptez de participer à cette recherche, vous effectuerez un contrôle échographie supplémentaire à 3 mois, dans le même temps que le contrôle buccodentaire et la réévaluation du traitement. L'échographe pratiquera une réévaluation du tissu, de la taille et des contours de la glande, ainsi que de la réponse à la stimulation (test du citron). L'examen échographique est indolore et rapide (10 à 15 minutes) et n'utilise pas de radiations ionisantes. Il ne présente donc aucun risque pour vous.

Il n'y a aucune modalité/mesure particulière de surveillance prévue par le protocole surveillance (surveillance habituelle du traitement par pilocarpine).

Participation volontaire

Votre participation à cette recherche est entièrement volontaire.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de la prise en charge de votre maladie ultérieurement.

Dans ce cas, vous devez informer le responsable de la recherche, le Dr Jousse-Joulin..

Par ailleurs, votre médecin investigateur ou le responsable de la recherche peuvent décider de mettre un terme à votre participation à l'étude à n'importe quel moment. Si cela devait se produire, vous en serez averti et les raisons vous seraient expliquées.

Confidentialité et utilisation des données médicales

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche.

Le personnel impliqué dans cette recherche est soumis au secret professionnel, comme peut l'être votre médecin traitant.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement des données.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Cette recherche a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personne Ouest 6 en date du 16 Août 2012 en application des dispositions de l'article L.1121-1 du code de la Santé Publique.

Paraphe du médecin

Paraphe du patient

Version 1.1 du 16 juillet 2012

2/3

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Titre Intérêt d'évaluer l'indice de résistance de l'échographie Doppler-Pulsé comme outils de suivi de la sécrétion salivaire chez des patients porteurs de xérostomie et traités par Pilocarpine

RESPONSABLE : DR JOUSSE-JOULIN, RHUMATOLOGUE, CHRU DE BREST

Le Docteurdu Servicedu CHRU de Brest.

m'a proposé de participer à l'étude en soins courants sur l'Intérêt d'évaluer l'indice de résistance de l'échographie Doppler-Pulsé comme outils de suivi de la sécrétion salivaire chez des patients porteurs de xérostomie et traités par Pilocarpine.

J'ai lu et compris la notice d'information, dont j'ai obtenu la copie. Le médecin investigateur a répondu à toutes mes questions concernant l'étude. Je pourrai à tout moment, lui demander des informations complémentaires.

J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette étude, et je suis conscient(e) que ma participation est entièrement volontaire et que cette étude n'engendrera aucun surcoût à ma charge par rapport à la prise en charge classique de ma pathologie.

Je peux à tout moment décider de quitter l'étude sans motiver ma décision et sans qu'elle n'entraîne de conséquences dans la qualité de ma prise en charge.

J'ai compris que les données collectées à l'occasion de la recherche seront protégées dans le respect de la confidentialité. Elles pourront uniquement être consultées par les personnes soumises au secret professionnel appartenant à l'équipe du médecin investigateur, mandatées par le promoteur ou les représentants des autorités de santé.

J'accepte le traitement informatisé des données à caractère personnel me concernant dans les conditions prévues par la loi Informatique et liberté. J'ai été informé de mon droit d'accès et de rectification des données me concernant.

Conformément à la réglementation sur les études en soins courants, le CPP Ouest 6 a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette recherche le 16 Août 2012.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait en deux exemplaires originaux
à Brest, le

Nom, prénom de l'investigateur :

Nom, prénom du volontaire :

Signature :

Signature

Un exemplaire pour le médecin, un exemplaire pour le patient

Version 1.1 du 16 juillet 2012

3/3

Annexe 2 : Cahier de recueil de données

PROTOCOLE D'ECHOGRAPHIE

Intérêt d'étudier l'indice de résistance de l'échographie Doppler-pulsé comme outil de suivi de la sécrétion salivaire chez des patients porteurs de xérostomie et traité par Pilocarpine

Visite 0

PATIENT

NOM :

PRENOM :

NE(E) LE :

NUMERO :

DATE DE L'EXAMEN :

PROCOLE D'ECHOGRAPHIE

ECHOSTRUCTURE

	GRADE	DROITE	GAUCHE
PAROTIDE			
SOUS MAXILLAIRE			

MESURES

TAILLE	DROITE		GAUCHE	
	TRANSVERSALE	LONGITUDINALE	TRANSVERSALE	LONGITUDINALE
PAROTIDE				
SOUS MAXILLAIRE				

ECHO DOPPLER

	DROITE	GAUCHE
PAROTIDE AVANT SIMULATION		
IR		
PAROTIDE APRES SIMULATION		
IR		

Praticien ayant réalisé l'examen :

Le Signature :

CAHIER DE RECEUIL DES DONNEES DE LA RECHERCHE :

Intérêt d'étudier l'indice de résistance de l'échographie Doppler-pulsé comme outil de suivi de la sécrétion salivaire chez des patients porteurs de xérostomie et traité par Pilocarpine

Consultation bucco-dentaire

Responsable : Dr Sylvie Boisramé-Gastrin

Visite 0

Nom : |_|_|_|_|_|

Prénom : |_|_|_|

N° d'identification : Date de naissance :

Si SGS diagnostiqué, depuis quand ?..... Score de Chisholm :

Consommation de tabac : Oui Non Nombre cig/jour :

Traitement bucco-dentaire actuel ou antérieur proposé :

Chirurgien-dentiste traitant (Nom, adresse) :

Traitement proposé :

Demande de panoramique dentaire: Oui Non

Nécessité de réaliser des soins : Oui Non N° des dents :

Motivation à l'hygiène réalisée : Oui Non

Nécessité d'un traitement parodontal : Oui Non

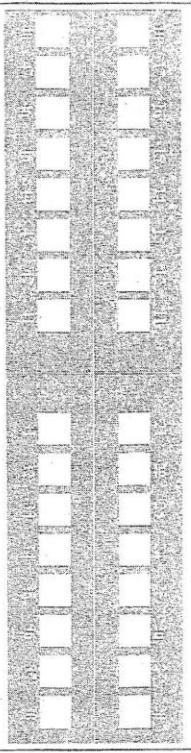
Traitement médicamenteux :

- Stimulation salivaire
- Traitement candidose ou perlèche :
- Autres :

Praticien ayant réalisé l'examen :

Le Signature :

INDICE CAO



Dent cartée : 0
 Dent absente, non évoluée ou remplacée : A
 Dent absente, évoluée ou remplacée : O
 Dent obturée ou reconstruite : O
 Nombre indicatif de dents à traiter :
 Dents couronnées :
 Prothèse amovible (Type) :

COTATION DES INDICES D'INFLAMMATION GINGIVALE

● Présence de tartre : Oui Non
 ● Evaluer les 4 faces des 6 dents et reporter pour chaque dent, la valeur la plus importante.

Mesure de l'indice gingival modifié (Indice de Löhner) :

16	44	21	24	36
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total des 6 cases <input type="checkbox"/>				

0 : absence d'inflammation.
 1 : légère inflammation; léger changement de couleur et de texture pour une portion de la marge ou de la papille gingivale.
 2 : légère inflammation; léger changement de couleur et de texture pour la totalité de la marge ou de la papille gingivale.
 3 : inflammation modérée; rougeur, œdème et/ou hypertrophie de la marge ou de la papille gingivale.
 4 : inflammation sévère; rougeur, œdème et/ou hypertrophie de la marge ou de la papille gingivale, saignement spontané, ulcération.

Mesure de l'indice de plaque (Indice de Stiness et Loe) :

16	44	21	24	36
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total des 6 cases <input type="checkbox"/>				

0 : absence de plaque dans la zone corollaire.
 1 : couche de plaque mince, non visible grâce au évènement à la sonde, adhérente à la marge gingivale et sur la surface dentaire adjacente.
 2 : accumulation visible et modérée de plaque dans la poche gingivale, sur la marge gingivale et/ou sur la surface adjacente.
 3 : accumulation visible et importante de plaque dans la poche gingivale, sur la marge gingivale et/ou sur la surface adjacente.

Mesure de l'indice de saignement papillaire :

16	44	21	24	36
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total des 6 cases <input type="checkbox"/>				

0 : absence de saignement.
 1 : un point de saignement observé après le passage de la sonde.
 2 : lieu de saignement observé après le passage de la sonde.
 3 : saignement abondant.

Mesure de la profondeur des poches parodontales :

16	44	21	24	36
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total des 6 cases <input type="checkbox"/>				

Profondeur en mm de la poche la plus importante (<3 mm)

Candidoses ou Perleches : Oui Non

Localisation :
 En rapport avec une prothèse : Oui Non

Débit salivaire :

Débit salivaire non stimulé (10 min) :µl soitml/min
 Débit salivaire stimulé (5 min) :µl soitml/min

PH de la salive :
 Salive conservée et emmenée au laboratoire d'immunologie : Oui Non

Autres Observations :

PROTOCOLE D'ECHOGRAPHIE

Intérêt d'étudier l'indice de résistance de l'échographie Doppler-pulsé comme outil de suivi de la sécrétion salivaire chez des patients porteurs de xérostomie et traité par Pilocarpine

Visite 3 mois

PATIENT

NOM : |_|_|_|

PRENOM : |_|_|

NE(E) LE : |_|_|_|_|_|_|_|

NUMERO : |_|_|

DATE DE L'EXAMEN : |_|_|_|_|_|_|_|

PROTOCOLE D'ECHOGRAPHIE

ECHOSTRUCTURE

	GRADE	DROITE	GAUCHE
PAROTIDE			
SOUS MAXILLAIRE			

MESURES

TAILLE	DROITE		GAUCHE	
	TRANSVERSALE	LONGITUDINALE	TRANSVERSALE	LONGITUDINALE
PAROTIDE				
SOUS MAXILLAIRE				

ECHO DOPPLER

	DROITE	GAUCHE
PAROTIDE AVANT SIMULATION IR		
PAROTIDE APRES SIMULATION IR		

Praticien ayant réalisé l'examen :

Le Signature :

CAHIER DE RECEUIL DES DONNEES DE LA RECHERCHE :

Intérêt d'étudier l'indice de résistance de l'échographie Doppler-pulsé comme outil de suivi de la sécrétion salivaire chez des patients porteurs de xérostomie et traité par Pilocarpine

Consultation bucco-dentaire

Responsable : Dr Sylvie Boisramé-Gastrin

Visite 3 mois

Nom : |_|_|_|_|_|

Prénom : |_|_|_|

N° d'identification : Date de naissance :

Si SGS diagnostiqué, depuis quand ? Score de Chisholm :

Consommation de tabac : Oui Non Nombre cig/jour :

Traitement bucco-dentaire actuel ou antérieur proposé :

Chirurgien-dentiste traitant (Nom, adresse) :

Traitement proposé :

Demande de panoramique dentaire: Oui Non

Nécessité de réaliser des soins : Oui Non N° des dents :

Motivation à l'hygiène réalisée : Oui Non

Nécessité d'un traitement parodontal : Oui Non

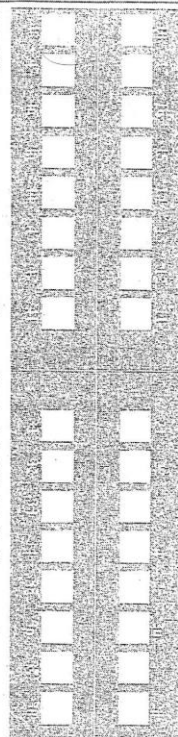
Traitement médicamenteux :

- Stimulation salivaire
- Traitement candidose ou perlèche :
- Autres :

Praticien ayant réalisé l'examen :

Le Signature :

INDICE CAO



Dent cariée: C
 Dent usinée, non évaluable ou remplacée: A
 Dent absente ou reconstruite: O
 Nombre indicatif de dents à traiter:
 Dents couronnées:
 Prothèse amovible (Type):

COTATION DES INDICES D'INFLAMMATION GINGIVALE

● Présence de l'irrite : Oui Non

● Evaluer les 4 faces des 6 dents et reporter pour chaque dent, la valeur la plus importante.

Mesure de l'indice gingival modifié (Indice de Lobene) :

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	41	21	24	36	
44					
Total des 6 cases			→ <input type="text"/>		

- 0 : absence d'inflammation.
 1 : léger inflammation ; léger changement de couleur et de texture pour une portion de la marge ou de la papille gingivale.
 2 : léger inflammation ; léger changement de couleur et de texture pour la totalité de la marge ou de la papille gingivale.
 3 : inflammation, modérée ; rougeur, œdème et/ou hyperplasie de la marge ou de la papille gingivale.
 4 : inflammation, sévère ; rougeur, œdème et/ou hyperplasie de la marge ou de la papille gingivale, saignement spontané, ulcération.

Mesure de l'indice de plaque (Indice de Silness et Loe) :

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	41	21	24	36	
44					
Total des 6 cases			→ <input type="text"/>		

- 0 : absence de plaque dans la face occlusal.
 1 : bande de plaque mince, non visible (mise en évidence à la sonde), adhérente à la marge gingivale et sur la surface dentaire adjacente.
 2 : accumulation visible et modérée de plaque dans la poche gingivale, sur la marge gingivale et/ou sur la surface adjacente.
 3 : accumulation visible et importante de plaque dans la poche gingivale, sur la marge gingivale et/ou sur la surface adjacente.

Mesure de l'indice de saignement papillaire :

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	41	21	24	36	
44					
Total des 6 cases			→ <input type="text"/>		

- 0 : absence de saignement.
 1 : un point de saignement observé après le passage de la sonde.
 2 : : Ligne de saignement observé après le passage de la sonde.
 3 : saignement abondant.

Mesure de la profondeur des poches parodontales :

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	41	21	24	36	
44					
Total des 6 cases			→ <input type="text"/>		

Profondeur en mm, de la poche la plus importante (≥ 3 mm)

Candidoses ou Perleches : Oui Non

Localisation :

En rapport avec une prothèse : Oui Non

Débit salivaire :

Débit salivaire non stimulé (10 min) : µl, soit ml/min

Débit salivaire stimulé (5 min) : µl, soit ml/min

PH de la salive :

Salive conservée et emmenée au laboratoire d'immunologie : Oui Non

Autres Observations :

Annexe 3 : Accord du CPP Ouest VI



COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES OUEST VI
Centre Hospitalier Universitaire Cavale Blanche – Avenue Tanguy Prigent – 29609 BREST Cedex

Présidente
Dr. Dominique KOWALSKI
Vice Présidente
Me Marie-Claire DUMAS
Secrétaire Général
Dr. Claire POULLAOUEC
Trésorier
Dr. Catherine BALCON

Madame LALLIER
Recherche Clinique
CHU Morvan

Brest, le 16 août 2012

Nos réf : **CPP Ouest 6 – 748- Soins Courants**
Vos réf : RB-12.064
Numéro ID RCB : 2012-A00658-35
Copie à l'investigateur

Madame,

Le mardi 12 juin 2012, le Comité de Protection des Personnes Ouest VI avait examiné le protocole de l'étude intitulée :

**Intérêt d'évaluer l'indice de résistance de l'échographe Doppler-Pulsé
comme outil de suivi de la sécrétion salivaire chez des patients porteurs de
xérostomie et traités par Pilocarpine**

Le gestionnaire est le CHRU Brest
Le responsable est Docteur Jousse Joulin, Service de Rhumatologie, CB

Après avoir étudié les documents suivants :

- Formulaire de demande d'avis
- Numéro d'enregistrement Afssaps
- Protocole version 1 du 21/05/2012
- Lettre d'information et de consentement version 1 du 21/05/2012
- Document permettant au CPP de s'assurer que le projet relève des soins courants
- CV des investigateurs

Après avoir entendu les rapporteurs, le Comité avait émis à l'unanimité un avis favorable sous réserve de remarques

Avaient participé à la délibération

- Dr. Carlhant, Dr. Gueret, Dr. Dolz	Qualifiés en matière de recherche biomédicale
- Dr. Le Bot	Qualifié en raison de sa compétence en matière de biostatistique
- Dr. Milochau	Catégorie « Pharmacien hospitalier »
- Mme Tual	Catégorie « infirmier »
- Mme Dumas, Mme Deschamps	Qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique
- Mme Omnès, Mme Quentel	Représentantes des associations agréées de malades et d'usagers du Système de santé

Avaient participé sans voix délibérative

- Dr. Poullaouec,	Qualifiée en matière de recherche biomédicale
- Dr. Balcon	Catégorie « Pharmacien hospitalier »
- Mme Tigréat	Catégorie « infirmier »
- Mme Louis Pecha	Qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique
- Mme Léon	Représentante des associations agréées de malades et d'usagers du Système de santé

Téléphone : 02.98.34.25.80 – 81 Secrétariat : Mme Valérie BAUCO

Fax 02.98.34.25.79

Mail cpp.ouest6@chu-brest.fr



COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES OUEST VI
Centre Hospitalier Universitaire Cavale Blanche – Avenue Tanguy Prigent – 29609 BREST Cedex

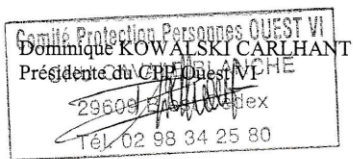
A ce jour, après réception et étude des réponses aux remarques et des documents suivants :

- Protocole version 1.1 du 16/07/2012
- Lettre d'information et de consentement version 1.1 du 16/07/2012

L'avis favorable définitif peut prendre effet.

En vertu de l'article R1123-28, le présent avis devient caduc si l'étude n'a pas débutée dans un délai d'un an.

Restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, je vous prie de croire, Madame, à l'assurance de mes salutations les meilleures.



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

Serment prononcé par le Docteur.....

Le

Pour l'Ordre national des médecins,

Le médecin

**IMPRIME 3 – AUTORISATION D'IMPRIMER
THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE**

INTERNE

Madame / Monsieur DERIVON Thibaud
Inscrit-e en DES de Rhumatologie.

Titre définitif de la thèse soutenue :

*Evaluation du traitement par pilocarpine chez
des patients porteurs d'un syndrome sec en utilisant
l'échographie-doppler pulsé : une étude pilote
(Echopilo)*

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE

OUI :
NON :

La présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à l'interne susmentionné.

Brest, le

Le directeur de l'UFR de médecine et des
sciences de la santé de Brest

C. BERTHOU



Le président du jury de thèse

DEPINOY Thibaud – **Evaluation du traitement par pilocarpine chez des patients porteurs d'un syndrome sec en utilisant l'échographie-doppler pulsé : une étude pilote (Echopilo)** Th. : Méd. : Brest 2018

RESUME :

Objectif : Évaluer le changement échographique de l'échostructure et de la vascularisation des glandes salivaires (GS) chez des patients atteints de syndrome sec traités par pilocarpine.

Méthodes : Les patients avec syndrome sec ont été inclus prospectivement. L'échostructure et la vascularisation des GS ont été évaluées en utilisant le mode B et le Doppler pulsé (USPD). La vascularisation des GS a été mesurée en utilisant l'indice de résistance (IR) avant et après stimulation par le jus de citron. L'échostructure (mesure de la longueur glandulaire en cm², grading en mode B des glandes parotides et sous-mandibulaires) a été évaluée à l'inclusion (M0), puis après 3 mois de traitement par pilocarpine (M3). Une consultation dentaire a été effectuée à M0 et M3 pour évaluer les changements du débit salivaire non stimulé (DNS), débit salivaire stimulé (DSS), indice gingival modifié (Lobene), indice de plaque (Silness), indice de saignement, profondeur de poche et pH.

Résultats : 19 patients ont été inclus mais seulement 11 ont reçu un traitement par pilocarpine pendant 3 mois, 6 ont arrêté la pilocarpine en raison d'effets secondaires et 2 ont été exclus pour d'autres causes. Parmi les 11 patients ayant complété le suivi de 3 mois, 5 avaient un syndrome de Sjögren primitif selon les critères de classification ACR/EULAR. Comme attendu, des différences statistiques ont été trouvées concernant le DSS ($p = 0,018$) et le DNS ($p = 0,027$) entre M0 et M3. Mais il n'y avait aucun changement statistique à la fois de l'échostructure et de la vascularisation des glandes. L'évaluation dentaire n'a pas été modifiée entre M0 et M3.

Conclusion : La pilocarpine a amélioré les mesures du DSS et du DNS dans le syndrome sec, mais pas de tendance suggérant une modification du grade US, de l'USPD et de l'évaluation dentaire n'a été observée.

MOTS CLES :

Syndrome sec

Syndrome de Sjögren

Echographie, doppler pulsé

Glandes salivaires

Pilocarpine

JURY :

Président : Pr SARAUX Alain

Membres : Pr DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie

Pr BOISRAME Sylvie

Dr CORNEC Divi

Dr JOUSSE-JOULIN Sandrine

DATE DE SOUTENANCE :

16 avril 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR :

1 rue Victor Hugo 29200 Brest