



HAL
open science

Efficacité et sécurité de la pilocarpine dans la sécheresse buccale : revue de littérature

Alice Ouzilou

► **To cite this version:**

Alice Ouzilou. Efficacité et sécurité de la pilocarpine dans la sécheresse buccale : revue de littérature. Chirurgie. 2021. dumas-03558086

HAL Id: dumas-03558086

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03558086>

Submitted on 4 Feb 2022

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

***POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE***

Présentée et publiquement soutenue devant

Aix-Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales
(Doyen : Monsieur le Professeur Georges LEONETTI)

Ecole de Médecine Dentaire
(Directeur : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

***Efficacité et sécurité de la pilocarpine dans la
sécheresse buccale : Revue de littérature***

Présentée par

OUZILOU Alice

Né(e) le 15/11/1995

A Marseille

Thèse soutenue le **8 Avril 2021**

Devant le jury composé de

Président : Professeur RUQUET Michel

Assesseurs : Professeur RASKIN Anne

Docteur CAMPANA Fabrice

Docteur SANTUNIONE Charlotte

THESE

**POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et publiquement soutenue devant

Aix-Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales
(Doyen : Monsieur le Professeur Georges LEONETTI)

Ecole de Médecine Dentaire
(Directeur : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

***Efficacité et sécurité de la pilocarpine dans la
sécheresse buccale : Revue de littérature***

Présentée par

OUZILOU Alice

Né(e) le 15/11/1995

A Marseille

Thèse soutenue le **8 Avril 2021**

Devant le jury composé de

Président : Professeur RUQUET Michel

Assesseurs : Professeur RASKIN Anne

Docteur CAMPANA Fabrice

Docteur SANTUNIONE Charlotte

ADMINISTRATION

Mise à jour : sept. 2020

Doyens Honoraires

Professeur	Raymond SANGIUOLO†
Professeur	Henry ZATTARA
Professeur	André SALVADORI
Professeur	Jacques DEJOU

Doyen Assesseurs

Professeur	Bruno FOTI
Professeur	Michel RUQUET
Professeur	Anne RASKIN

Directeurs de Départements

Formation Initiale	Professeur	Michel RUQUET
Recherche	Professeur	Anne RASKIN
Formation Continue	Professeur	Frédéric BUKIET

Charges de missions

Relations Internationales	Professeur	Hervé TASSERY
Internat et Diplômes d'études spécialisées	Professeur	Virginie MONNET-CORTI
Affaires générales	Docteur	Patrick TAVITIAN

Responsable des Services Administratifs et Techniques	Madame	Katia LEONI
--	--------	-------------

LISTE DES ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

BUKIET Frédéric ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
FOTI Bruno ⁽⁵⁶⁻⁰²⁾
LE GALL Michel ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾
MONNET-CORTI Virginie ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
ORTHLIEB Jean-Daniel ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
RASKIN Anne ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
RUQUET Michel ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
TARDIEU Corinne ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾
TARDIVO Delphine ⁽⁵⁶⁻⁰²⁾
TASSERY Hervé ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ABOUT Imad ⁽⁶⁵⁾

PROFESSEURS EMERITES

DEJOU Jacques
HUE Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

ABOUDHARAM Gérard ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	LAN Romain ⁽⁵⁶⁻⁰²⁾
BANDON Daniel ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	LAURENT Michel ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
BELLONI Didier ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	LAURENT Patrick ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
BOHAR Jacques ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MAILLE Gérald ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
CAMOIN Ariane ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	PHILIP-ALLIEZ Camille ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾
CAMPANA Fabrice ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	POMMEL Ludovic ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
CATHERINE Jean-Hugues ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	PRECKEL Bernard-Éric ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
GAUBERT Jacques ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	RÉ Jean-Philippe ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
GIRAUD Thomas ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	ROCHE-POGGI Philippe ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
GIRAUDEAU Anne ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	STEPHAN Grégory ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
GUIVARC'H Maud ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	TAVITIAN Patrick ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
JACQUOT Bruno ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	TERRER Elodie ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
LABORDE Gilles ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	TOSELLO Alain ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES

BALLESTER Benoît ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
BLANCHET Isabelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾
MENSE Chloé ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
SILVESTRI Frédéric ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾

ASSISTANTS HOSPITALIERS ET UNIVERSITAIRES

AL AZAWI Hala ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	HAHN-GOLETTI Larissa ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
ANTEZACK Angeline ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	LIOTARD Alicia ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
ARNIER Canelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MANSUY Charlotte ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
BACHET-DORISON Damienne ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MARTIN William ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾
CAMBON Isabelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MATTERA Rémi ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾
CASAZZA Estelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MELLOUL Sébastien ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
CASTRO Romain ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	PARFU Anne ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DAVID Laura ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	PASCHEL Laura ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DEVICTOR Alix ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	PILLIOL Virginie ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DODDS Mélina ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	REPETTO Andréa ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DRAUSSIN Thierry ⁽⁵⁶⁻⁰²⁾	ROMANET Yvan ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
DUMAS Cathy ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	SANTUNIONE Charlotte ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
HADJ-SAID Mehdi ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	VINAÏ Michael ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

ASSISTANTS DES UNIVERSITES ASSOCIES

GRINE Ghilès ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
HOUVENAEGHEL Brice ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾

Intitulés des sections CNU :

- 56^{ème} section : Développement, croissance et prévention
- 56-01 Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale
- 56-02 : Prévention – Epidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale
- 57^{ème} section : Chirurgie orale ; Parodontologie ; Biologie Orale
- 57-01 : Chirurgie orale – Parodontologie – Biologie orale
- 58^{ème} section : Réhabilitation orale
- 58-01 : Dentisterie restauratrice – Endodontie – Prothèses – Fonction-Dysfonction – Imagerie – Biomatériaux

L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation auprès du ou des titulaires des droits. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers

Au président de thèse,

Monsieur le professeur Michel RUQUET,

Vous m'avez fait l'honneur de présider mon jury de thèse et je vous en remercie. Je tenais également à vous remercier pour votre accompagnement et votre enseignement pendant ces années d'études.

Veillez recevoir ici la marque de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A Madame le professeur Anne Raskin,

Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury. Je voulais vous remercier pour votre disponibilité et votre bienveillance sans faille.

Je vous exprime tout mon respect pour votre pédagogie, vos connaissances cliniques ainsi que vos qualités humaines.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Fabrice CAMPANA,

J'ai eu le privilège que vous acceptiez de diriger mon travail et de pouvoir bénéficier de vos conseils sur ce projet.

Je tenais à vous remercier pour votre accompagnement et votre enseignement durant ces années d'études. Vous avez su nous transmettre avec passion vos connaissances et votre rigueur clinique et je vous en suis profondément reconnaissante.

Je vous exprime toute ma gratitude pour votre soutien durant toutes les étapes d'écriture ainsi que pour le temps que vous m'avez consacré.

Je suis honorée d'avoir écrit cette thèse sous votre direction.

A Madame le Docteur Charlotte SANTUNIONE,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter spontanément de faire partie de ce jury. Passer cette dernière année clinique à tes cotés a été un réel plaisir. Merci pour ta gentillesse, ton accessibilité et ta pédagogie qui m'ont permis de gagner en confiance et en autonomie.

A mes parents Jean-Jacques et Josiane,

Je vous remercie pour votre soutien, votre bienveillance et votre amour inconditionnel. Merci de m'avoir encouragée tout au long de mes études. J'espère que vous trouverez dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance. Je vous aime tendrement.

A ma petite sœur Juliette,

Ma fidèle complice et confidente, merci pour ton soutien et tes conseils.

A toi, mon futur mari, Norman,

Merci d'être présent chaque jour à mes côtés. Merci pour ta patience, tes encouragements et tout l'amour que tu me portes. Je t'aime.

A mes tantes et oncles, qui m'ont toujours soutenu, je vous adresse toute mon affection.

Merci à ma belle-famille.

Merci à la Vac 2, je garde que de bons souvenirs de ces années de clinique passées avec vous. Merci pour votre bonne humeur et votre sens de l'entraide.

Merci à Alix, ma binôme depuis le début. Merci pour ton soutien dans les moments de stress et de doute. Merci pour ta présence dans les moments de joie et de réussite.

Merci à mes amies Estelle, Céline et Anaëlle pour cette amitié partagée depuis de nombreuses années.

A la mémoire de mes chers grands-parents.

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction.....	1
II.	Matériels et Méthodes.....	2
	a. Protocole et enregistrement.....	2
	b. Méthode de recherche pour l'identification des études.....	2
	c. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	2
	d. Recueil et analyse des données.....	2
	e. Extraction des données.....	3
III.	Résultats.....	3
	A. Indications de la pilocarpine	3
	B. Caractéristiques des études.....	4
	1. Type d'étude.....	4
	2. Pharmacologie étudiée.....	4
	C. Efficacité de la pilocarpine.....	5
	1. Critères d'évaluation.....	5
	2. Critères d'efficacité.....	7
	i. Xérostomie radio induite.....	7
	ii. Xérostomie et Gougerot.....	9
	iii. Xérostomie médicamenteuse.....	9
	iv. Xérostomie due à l'âge.....	9

D. Sécurité de la pilocarpine.....	10
1. Contre-indications de la pilocarpine.....	10
2. Effets indésirables rapportés.....	11
Discussion.....	13
Conclusion	16

I. Introduction

La salive est un liquide biologique essentiel aux différentes fonctions orales. La xérostomie, qui correspond à une perception de « bouche sèche » par le patient, touche 10% de la population et sa proportion augmente avec l'âge. Les causes de la xérostomie peuvent être classées en iatrogène, immunogène ou métabolique. (1) Il s'agit d'un symptôme associé à une myriade de conditions médicales allant du syndrome de Gougerot Sjögren aux effets des radiations dans le cadre des cancers de la tête et du cou. De l'hyposalivation peut résulter un inconfort oral, des difficultés à mastiquer, à avaler, à parler et engendre une augmentation du risque de candidoses et de caries(2). En raison d'un grand nombre de personnes touchées par la xérostomie, la question de la prise en charge se pose.

Le flux salivaire peut être stimulé par des moyens physiologiques ou pharmacologiques. Il peut s'agir de gommes à mâcher, de substituts salivaires, ou de traitement médicamenteux. La pharmacopée en France reste limitée avec seulement deux médicaments disponibles qui sont l'anétholtrithione et la pilocarpine. Le premier est simple à prescrire mais a des effets insuffisants sur la sécrétion salivaire dans un certain nombre de situations cliniques. La pilocarpine est un alcaloïde trouvé dans les feuilles de deux plantes jaborandi, à savoir *Pilocarpus microphyllus* et *Pilocarpus jaborandi* (3). C'est un agoniste cholinergique non sélectif avec une action muscarinique prédominante de tel façon qu'il agit sur ces récepteurs présents dans tout le corps et au niveau des glandes salivaires. On lui attribue ainsi de nombreux effets indésirables et précautions d'emploi, notamment en cas d'affections cardiaques ou rénales, d'asthme, de glaucome ou encore de toutes pathologies pour lesquelles les agonistes cholinergiques seraient contre indiqués.

L'objectif de ce travail a été double. Une première partie avait pour objectif d'établir l'efficacité de la pilocarpine en la comparant aux autres traitements de la xérostomie. La deuxième partie était de relever les effets indésirables retrouvés pour en déterminer la sécurité de son utilisation.

II. Matériels et méthodes

a. Protocole et enregistrement

Les matériels et méthodes furent basés sur le référentiel PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (5).

b. Méthode de recherche pour l'identification des études

Une stratégie de recherche de la littérature fut appliquée dans Medline (base de données de PubMed) sur une période s'étendant de janvier 2000 à décembre 2020, afin de répondre à la question suivante, en accord avec les critères PICO (Patient, Intervention, Comparison and Outcomes).

« La pilocarpine est-elle efficace et sans danger chez les patients atteints de sécheresse buccale ? »

Les mots clés suivants furent entrés dans la base de données en termes Mesh :

```
((("Sjogren's Syndrome"[Mesh]) OR "Xerostomia"[Mesh]) OR "Radiotherapy"[Mesh]) AND ((  
"Pilocarpine/administration and dosage"[Mesh] OR "Pilocarpine/adverse effects"[Mesh] OR  
"Pilocarpine/poisoning"[Mesh] OR "Pilocarpine/therapeutic use"[Mesh] OR  
"Pilocarpine/therapy"[Mesh] OR "Pilocarpine/toxicity"[Mesh] ))
```

c. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion furent tous les articles originaux répondant à la question de recherche. Les études animales ou *in vitro*, les études publiées en une autre langue que le français ou l'anglais, ainsi que les textes intégraux n'étant pas accessibles via les crédits interuniversitaires, furent exclus.

d. Recueil et analyse des données

Après exclusion des doublons, les titres et résumés des articles retrouvés sur les bases de données furent évalués indépendamment par deux évaluateurs (AO et FC), conformément aux critères d'inclusion et d'exclusion. Si les titres et résumés étaient jugés pertinents, le texte intégral poursuivait la phase de sélection. En cas de désaccord, une relecture devait être

pratiquée afin de trouver un accord entre les 2 évaluateurs. Les articles potentiellement éligibles étaient ensuite sujets à l'évaluation du texte intégral.

e. Extraction des données

Les données furent extraites et synthétisées indépendamment par les 2 évaluateurs (AO et FC) selon le même tableau d'extraction. Les évaluateurs furent préalablement entraînés à utiliser ce tableau. En cas de désaccord, une relecture commune devait être pratiquée afin de trouver un accord entre les 2 évaluateurs. Il n'y a pas eu de désaccord durant ce travail. Les données suivantes furent recueillies :

- 1- Données épidémiologiques : Nombre de sujets, maladie et antécédents médicaux, dose d'irradiation ;
- 2- Caractéristiques des études : critères d'inclusion et exclusion, protocole, posologie, durée de traitement ;
- 3- Efficacité et sécurité : critères d'évaluation, critères d'efficacité (systèmes de mesure), critères de sécurité (mode d'évaluation), effets indésirables ;
- 4- Efficacité du traitement

III. Résultats

L'interrogation de la base de données PubMed a rapporté 126 résultats. Après analyse selon les critères d'inclusion et d'exclusion, 64 articles ont été retenus et la lecture des textes intégraux a permis d'inclure 44 articles couvrant une période de publication de 2000 à 2020 (Figure 1).

A. Indications de la pilocarpine

La pilocarpine a été évaluée dans le cadre de xérostomies radio-induites (4–30), médicamenteuses (31), dues à l'âge (32) ou au syndrome de Gougerot Sjögren (33–35).

Pour la radiothérapie (RT), la dose à partir de laquelle la pilocarpine a été prescrite était de 35 Gy minimum pour 3 auteurs(14,21,30), 40 Gy pour 5 auteurs(6,11,17,26,28) et au-delà de 50 Gy pour 8 auteurs(4,5,8,10,12,15,19,24). Les études ont inclus entre une dizaine de patients à plusieurs centaines.

B. Caractéristiques des études

1. Type d'étude

La pilocarpine a été comparée à un placebo dans 17 études (4,6,8,10–14,16,17,21,22,28,31,32,35,36), à un autre sialagogue tel que la Cevimeline dans 4 études (2,33,37,38), au Bethanechol dans 2 études (30,37) ou à l'anétholtrithione (ANTT) (34). La pilocarpine a été comparée à un substitut salivaire dans 3 articles (3,21,29). De nouvelles thérapies comme l'acupuncture/électrostimulation (7,33) ou le transfert de glandes salivaires ont également été étudiées en parallèle de la pilocarpine (15,24). Dans le cadre de cette recherche, 6 auteurs ont réalisé une étude non comparative de la pilocarpine (1,5,19,25,26,39)

2. Pharmacologie étudiée

La dose administrée était principalement de 5mg de pilocarpine par prise dans 35 études (1–7,9–14,16,18–22,24–31,34,35,37–42). Parmi ces articles, 4 rapportent des doses variant de 5 à 10mg par prise (18,20,21,37), Farag et al. une dose de 5 à 7,5mg et Taweechaisupapong 3 à 5mg. Cependant, la posologie changeait selon le mode d'administration et la forme galénique. La Pilocarpine a été administrée dans 19 études 3 fois par jour (2–7,9,11,12,14,18–21,25,26,29,36,39). Dans d'autres études, la fréquence de prise variait d'une prise unique (13,31,34), de 2 à 4 prises par jour (38), 3 à 4 fois par jour (16,30,37,41,42), 3 à 5 fois par jour pour Shiboski et al. et Riley et al, 4 fois par jour (24,27,28,35,40), 4 à 5 fois par jour (Gornitsky et al).

L'administration per os était majoritaire et retrouvée dans 28 études (1,3–7,9,11,13,14,17,19,21,22,24–27,29,31,33,35,37,41–44). Elle se faisait sous forme de comprimés dans la moitié des études (1,4–6,11,13,17,21,25,29,31,37,42,44), mais également sous forme de gouttes (3,29,42) ou de pastilles (13). Frydrych et al ont décrit une administration de 15mL via un spray concentré à 4% en pilocarpine, et Pimentel et al ont exposé une administration per os en solution (5mg de pilocarpine sous forme de solution comparée en double aveugle à une solution saline).

En dehors de l'administration per os, la pilocarpine a été administrée par voie sublinguale à l'aide d'une solution ophtalmique (34) ou par bains de bouche à 0,1% (36), 0,01%(32) et insert d'hydrogel (Figure 2)(38).

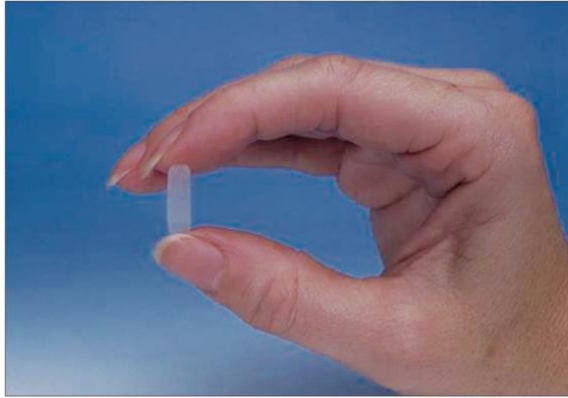


Figure 2. Insert d'hydrogel (38)

La durée d'administration était fluctuante selon les auteurs, en prise unique (1,13,31,34), 1 à 2 semaines, 2 à 3 semaines (30). un mois (2,12,14,32,36), un mois et demi (5), 2 mois (8) et plus fréquemment 3 mois (3,5,7,11,17,19,21,23,25,26,35). Deux auteurs ont opté pour une évaluation à plus long terme, Farag et al. ont étudié la pilocarpine sur 6 mois (38) et Rieger et al. sur 1 an (15).

Dans le cadre d'une radiothérapie (RT), la durée d'administration a intégré la période de la radiothérapie et une période post radiothérapie variable selon les auteurs. La pilocarpine était administrée sur une durée de RT + 2 semaines (28), RT+ 5 semaines(10), RT + 1 mois (4) et RT + 3 mois (6,16,24).

C. Efficacité de la pilocarpine

1. Critères d'évaluation

Plusieurs critères de jugement ont été utilisés selon les études, certains objectifs et d'autres subjectifs.

Six études ont jugé les résultats exclusivement sur le critère objectif de volume salivaire (1,2,14,30,31,38). Pour cela le protocole a consisté en la collecte de salive non stimulée par expectoration du patient pendant 5 à 10 minutes ainsi que de salive stimulée par mastication de silicone ou de paraffine et expectoration. Gotrick et al.(31) se sont appuyés uniquement sur le volume de salive non stimulée.

La majorité des articles retrouvés (3,5,6,8,10–13,15–17,21,22,24,25,28,32–37,39,44) ont utilisé plusieurs critères objectifs et subjectifs. En plus des méthodes cités précédemment de mesure du flux salivaire, 4 auteurs (10,17,35,44) ont utilisé le test SAXON pour effectuer le prélèvement salivaire. D'autres méthodes quantitatives du flux salivaire ont été utilisées

comme le test de Schirmer (3)(Figure 3) ou le dispositif Periotron (36). Outre la mesure du flux salivaire, Haddad, Chitapananux et Burlage et al.(6,11,28) ont utilisé l'échelle LENT SOMA (Tableau 1) permettant la gradation de la xérostomie et Jha et al.(24) la sialométrie.

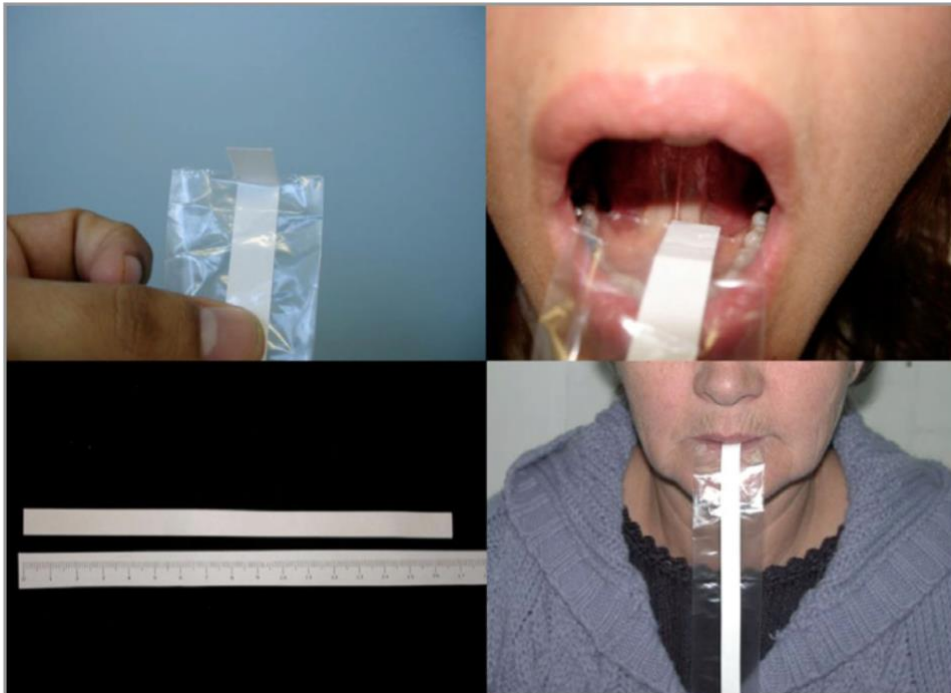


Figure 3. Test Schirmer

Grade	Description
1	Humidité normale
2	Salive faible
3	Absence d'humidité, salive collante et visqueuse
4	Absence d'humidité, muqueuse enduite

Tableau 1. Grades objectifs de la xérostomie en accord avec l'échelle LENT-SOMA

Les critères d'évaluation subjectifs ont reposé sur des auto évaluations grâce à une échelle visuelle analogique (EVA) (Figure 4) ou à des questionnaires, réalisés par les patients eux-mêmes, permettant de quantifier les symptômes de la sécheresse orale (3,5,6,8,10,12,13,16,17,21,25,28,32–34,36,37,39,44), la qualité de vie(10,16,24,33), la capacité à manger (5,10,25,28) ou à parler (5,10,25).

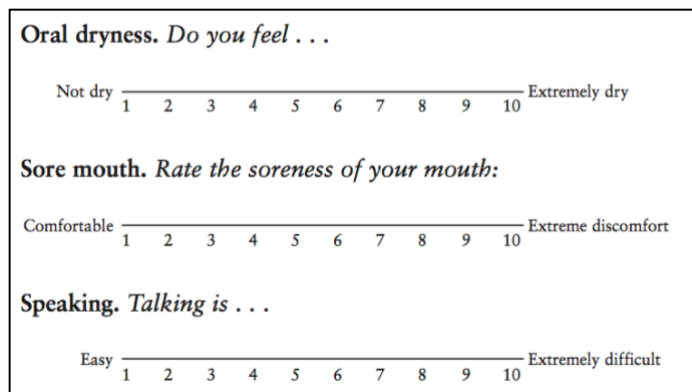


Figure 4. Exemple d'échelle visuelle analogique (13)

Seulement 3 auteurs, Wang, Warde et Nakamura et al. ont évalué l'efficacité de la pilocarpine uniquement sur des critères subjectifs, avec des EVA et des questionnaires sur les symptômes, le confort oral, la qualité de vie (McMaster questionnaire)(4), la capacité à dormir, parler, manger ou porter une prothèse dentaire.

2. Résultats d'efficacité

i. Xérostomie radio induite

Sur 44 articles, 20 ont étudié la pilocarpine dans le domaine oncologique dans un but préventif ou thérapeutique de la xérostomie post-radique.

L'efficacité thérapeutique de la pilocarpine en post radiothérapie a été démontrée dans 11 articles (8,11–13,17,21,25–27,29,30), dont six présentent des résultats statistiques (11–13,17,25,29). Chitapananux et al. ont observé une amélioration significative des symptômes de la xérostomie, impliquant la capacité à dormir ($p=0,016$), à avaler ($p=0,079$), à parler ($p=0,026$), le confort oral ($p=0,012$), mais aussi des signes objectifs via l'échelle LENT SOMA ($p=0,0001$) (11). Cheng et al. ont retrouvé un résultat positif ($p=0,02$) (12) de la pilocarpine par rapport au placebo, fondé sur un changement absolu ou supérieur à 25mm sur l'échelle EVA mesurant la sévérité de la xérostomie. Shiboski et al. et Taweechaisupapong et al. ont obtenu respectivement une augmentation significative de la sécrétion salivaire (p comprise entre 0,000 et 0,0004) (13) et ($p<0,05$)(17) en comparant la pilocarpine à un placebo.

Deux études non contrôlées (25,29) ont retrouvé une augmentation significative des débits salivaires ($p<0,03$), une diminution des symptômes subjectifs (sècheresse orale et douleur) ($p<0,04$) (Leek et al.) et une efficacité sur la sécrétion sur 24h ($p=0,0005$) (Hanchanale et al).

Hanchanale et al. ont aussi confirmé l'efficacité de la pilocarpine comparée à la salive artificielle, avec une amélioration significative de la xérostomie subjective (EVA) ($p < 0,003$)(29).

Cependant 2 articles (8,30) ont retrouvé des résultats plus nuancés. Frydrych et al n'ont pas mis en évidence d'amélioration significative de la xérostomie par une EVA et par un questionnaire sur la fréquence de la sécheresse buccale et labiale et sur l'effet de la sécheresse buccale sur l'alimentation, la parole et le port de prothèses ($p = 0,908$). Ils ont retrouvé une augmentation des flux salivaires, mais sans donnée statistique. Gorsky et al. ont retrouvé une amélioration significative des symptômes subjectifs ($p = 0,01$), du flux salivaire non stimulé ($p = 0,02$), mais pas du flux salivaire stimulé.

L'efficacité préventive de la pilocarpine a été étudiée dans 9 articles (4–6,10,14,16,17,22,28). Quatre auteurs (5,6,14,16) ont conclu à un effet protecteur de la pilocarpine lorsqu'elle est administrée pendant la radiothérapie. Nyàradý et al. ont démontré une amélioration de la sécrétion salivaire non stimulée ($p < 0,001$) en comparaison à une administration post-RT, ainsi qu'une amélioration de la xérostomie globale ($p < 0,001$), diurne ($p < 0,001$) et nocturne ($p < 0,005$).

Haddad et al. se sont également accordés sur des résultats positifs avec une xérostomie subjective (EVA) ($p = 0,02$) et objective (échelle LENT SOMA) ($p = 0,01$) améliorées.

Pour Yang et al. une augmentation significative de la sécrétion salivaire stimulée a été mise en évidence ($p = 0,00001$) ainsi qu'une amélioration de la xérostomie objective ($p = 0,0008$) et subjective ($p = 0,03$), mais sans amélioration de la qualité de vie. Pimentel et al. ont rapporté des résultats similaires, mais sans analyse et résultat statistiques.

Toutefois 5 articles n'ont pas retrouvé les mêmes résultats. (4,10,17,22,28). Warde et al n'ont pas noté de différence significative concernant la réduction des symptômes de xérostomie ($p = 0,92$) ou l'amélioration de la qualité de vie ($p = 0,81$). Gornitsky, Shiboski, Riley et Burlage et al. ont retrouvé des résultats similaires mais n'ont pas donné de valeur statistique pour renforcer leurs études.

La majorité des auteurs s'entendent sur l'effet avéré de la pilocarpine dans un cadre thérapeutique. Mais les résultats concernant l'effet préventif doivent être approfondis

ii. Xérostomie et Gougerot

L'intérêt de la pilocarpine dans le syndrome de Gougerot Sjögren a été étudié par 9 auteurs (1,3,33–35,39,40,43,44) dont 7 ont présenté des résultats statistiques.

Trois études ont retrouvé une augmentation du flux salivaire non stimulé. Pour Cifuentes et al., dans une étude multicentrique en double aveugle randomisée et contrôlée, il existe une supériorité de la pilocarpine par rapport à la salive artificielle à 12 semaines de traitement ($p < 0,001$)(3). Pour Gibson et al., dans une étude pilote ouverte et non contrôlée, les patients sont améliorés à J12 ($p = 0,0078$)(38). Pour Aframian et al., les patients, après une prise unique de 5 mg de pilocarpine, présentaient une augmentation du flux salivaire non stimulé à 1h et 2h mais se normalisait après 3 heures ($p = 0,36$)(39). L'amélioration des symptômes de la xérostomie a aussi été exposée par Cifuentes ($p < 0,001$)(3), Gibson ($p = 0,0469$)(38), Porter ($p < 0,05$)(33), Rosas ($p < 0,0001$)(34) et Wu ($p = 0,0032$)(35).

Ce dernier a évalué 6 symptômes de la xérostomie dont 4 ont été améliorés par la pilocarpine : sécheresse buccale ($p = 0,0044$), confort oral ($p = 0,04$), capacité à dormir ($p = 0,0094$) et parler ($p = 0,02$).

Rosas, Aframian, Minagi et Wu ont quantifié le flux salivaire stimulé et relevé une augmentation de celui-ci ($p = 0,0022$)(34), ($p = 0,0026$)(39), ($p < 0,05$)(44) et ($p = 0,0014$)(35).

La pilocarpine a prouvé son efficacité dans le cadre du syndrome de Gougerot Sjögren
--

iii. Xérostomie médicamenteuse

Nous avons retrouvé deux études qui ont évalué l'utilisation de la pilocarpine dans la xérostomie médicamenteuse. Dans un essai randomisé sur 65 malades, Götrick et al. ont décrit, dans le cadre d'une xérostomie induite par le tramadol, une augmentation significative du flux salivaire non stimulé suite à l'administration de pilocarpine par rapport au placebo ($p < 0,005-0,001$)(31).

Pour Aframian et al., la pilocarpine a été efficace sur l'augmentation du flux salivaire stimulé et non stimulé dans le cadre de xérostomie médicamenteuse. La pilocarpine a été plus efficace dans cette indication comparée à celle liée au Gougerot ou radio-induite ($p < 0,01$)(39).

iv. Xérostomie due à l'âge

Tanigawa et al., dans une étude prospective randomisée sur 40 malades, ont étudié l'efficacité de la pilocarpine sous forme de bain de bouche chez le sujet âgé atteint de xérostomie sévère.

Les résultats après 1 mois d'utilisation ont montré une amélioration significative des symptômes ($p < 0,05$) et du flux salivaire ($p < 0,05$) versus placebo(32).

D. Sécurité de la pilocarpine

1. Contre-indications de la pilocarpine

Les principales contre-indications et associations médicamenteuses déconseillées retrouvées dans cette revue de la littérature ont été résumées dans le tableau suivant (Tableau 2).

Contre-indications

Maladies :
○ Cardiovasculaires (1–3,5–7,10,11,14,23,25,28,35,39,41)
○ Rénales (3,5,6,35)
○ Pulmonaires (BPCO, asthme)(1,2,7,10,11,14,24,25,28,36,39)
○ Ophthalmiques (glaucome angle fermé, iritis aigue, pression oculaire, uvéite, sclérite, rétinopathie, décollement rétine, névrite rétrobulbaire, ulcère cornée, cancer) (1,2,5,6,10,11,14,24,26,35,36)
○ Psychiatriques (2,6,11,39)
○ Gastro-intestinaux(3,14,35,39)
○ Pacemaker(7,23)
○ Diabète ou maladies chroniques (3,14,15,24–26,31,35)
○ Sclérose en plaque (3,26)
○ Femmes enceintes/allaitant(3,7,10,26,28,36)
○ Allergie pilocarpine (3,10,11,13,14,26,32,36)
Médicaments :
○ Antidépresseur tricyclique (5,10,13,24)
○ Bétabloquant (5,10,14,28,39,41)
○ Antihistaminique cholinergique (5,10,13,24,39)
○ Pilocarpine/autre traitement de la xérostomie(2,5,7,10,29,33)
○ Antifongique/antibactérien en IV (7,32)

Tableau 2. Critères d'exclusion les plus recensés

2. Effets indésirables rapportés

Différents procédés ont permis d'apprécier la sécurité de la pilocarpine. Gornitsky, Nakamura et Tanigawa ont opté pour un rapport hebdomadaire des effets indésirables par le patient à l'occasion d'une visite, par téléphone (10,19) ou spontanément (32). D'autres auteurs se sont basés sur des constantes vitales (pression systolique et diastolique, rythme cardiaque, température corporelle)(1,35,36) et sur des examens cliniques et complémentaires (examens physiques, ECG, examens biologiques (analyse d'urine, numération sanguine, formule leucocytaire, électrolytes, tests hépatique et rénal)(35). La méthode privilégiée par ces auteurs reste l'interrogatoire du malade, permettant de recenser la nature des effets indésirables et leur gravité (2,15,31,32,36). Le tableau 3 décrit les principaux effets indésirables rapportés.

Effets indésirables	Aucun	Faibles	Modérés	Sévères	Très sévères
- Transpiration					
- Pollakiurie					
- Bouffées de chaleur					
- Nausée/Vomissement					
- Maux de tête/vertiges					
- Troubles gastro-intestinaux					
- Etc.					

Tableau 3. Exemple de questionnaire des effets indésirables (36)

Des effets indésirables légers à modérés ont été constatés suite à l'administration de Pilocarpine. D'après Aframian et al. 33 % des patients ont développé au moins un effet indésirable (39). Les effets indésirables les plus recensés étaient l'hypersudation (1–5,8,11,12,14,16,17,19,21–23,26,30,31,33,35,37–39,41,42), les nausées (2,6,11,12,16–19,21,30,33,42), la pollakiurie (1,5,8,12,14,16,18,21,26,30,38,41,42), les maux de tête (2,16,18,19,21,33,39,42) et les rhinites (5,8,12,16,19,21,41,42). Farag et al ont rapporté un cas d'overdose à la pilocarpine décrit par Hendrickson et al. en 2004 pour laquelle la bradycardie et l'hypotension ont été maîtrisées par l'injection de 0,5mg d'atropine en intraveineuse (38)

Deux articles ont évoqué une augmentation des effets indésirables avec la dose administrée (12,21). D'après la revue de Davies et al, un effet indésirable tel que la transpiration a une incidence de 37% pour une dose de 5mg trois fois par jour mais de 80% pour une dose de 10mg trois fois par jour.

Trois auteurs ont déclaré que la pilocarpine ne présentait pas de toxicité (3,12,21), basé sur le fait qu'aucun effet indésirable grave (12) ou évènement morbide n'a été retrouvé (10). Aucune différence significative n'a été montrée en terme de de pression sanguine, de fréquence cardiaque ou de température corporelle (1,13,35,36).

Autres effets indésirables rapportés
- Inconfort abdominal (2,21,23,38,39,41,42)
- Larmoiements (2,11,16,21,26,42)
- Troubles de la vision (2,3,7,8,19,30)/ Vertiges (1,8,21,26,30,38)
- Diarrhée (2,12,18,21,26)
- Inconfort oral (7,15,19,32,39)
- Effets cardiovasculaires (palpitations)(18,30,33,35)
- Asthénie (12,19,21,38)
- Bouffées vasomotrices (14,21,38,39)
- Frissons(12,17) / Crampes (30)

Tableau 4. Effets indésirables liés à la pilocarpine

IV. Discussion

L'objectif de ce travail fut de faire une revue de littérature sur l'efficacité et la sécurité de la pilocarpine dans le cadre de xérostomie.

La pilocarpine est un traitement efficace à une posologie de 5mg, 3 fois par jour. Toutefois une augmentation est possible de la dose jusqu'à 10 mg par prise (17,37) si la réponse n'est pas suffisante à la posologie standard. Concernant la fréquence d'administration, elle pouvait varier de 3 à 5 fois par jour, sachant que la pilocarpine présente une demi vie de 0,76h (10,40) et une concentration plasmatique maximale atteinte en 1,25-1,47h (40). La pilocarpine pourrait avoir une efficacité différente selon son indication : elle présente une efficacité significative jusqu'à trois heures après la prise pour les patients atteints de xérostomie médicamenteuse, alors que pour les patients atteints de xérostomie radio induite ou liée au syndrome de Gougerot Sjögren, elle décroît après deux heures (1).

Concernant la forme galénique, le comprimé représente la forme la plus fréquemment administrée et la plus étudiée. Cependant les bains de bouche à 0,01%, les inserts d'hydrogel, ainsi que les gouttes ophtalmiques à usage oral sont des formes qui ont prouvé leur efficacité dans leur étude respective, mais très peu de données sont disponibles à leur sujet.

La durée du traitement est un facteur essentiel dans l'utilisation de la pilocarpine. 59,1% des études sélectionnées ont évalué la pilocarpine sur une durée supérieure ou égale à un mois, 18,2% sur moins d'un mois et 22,7% n'ont pas communiqué cette donnée. Nous en déduisons que la pilocarpine présente une efficacité immédiate et à court terme (1,13,29-31,34,37,39) mais également à long terme comme c'est le cas dans les protocoles de traitement post radiothérapie (5,6,10,14,16,17).

Malgré les réserves de certains auteurs comme Frydrych et al qui ont montré une amélioration objective mais pas subjective de la xérostomie, la pilocarpine a montré une efficacité chez les patients subissant une radiothérapie cervico-faciale. Ce manque de corrélation troublant les résultats portant sur son efficacité, pourrait être imputé au choix de la forme d'administration, en spray de la pilocarpine dans cette étude. Les résultats de Gorsky et al, indiquant une amélioration des symptômes subjectifs et du flux salivaire non stimulé mais pas du flux stimulé pourraient soulever une hypothèse. Dans la xérostomie radio-induite, l'amélioration des symptômes serait liée à une production résiduelle de salive au repos (non stimulée).

La pilocarpine aurait un effet seulement sur ces patients (0,3mL/min) et pas chez les patients n'ayant plus de flux de base (au repos). Frydrych et al sont en accord avec cette idée.(8). Cette notion a aussi été retrouvée dans le cadre du syndrome de Gougerot (34).

Toutefois les preuves du rôle de la pilocarpine dans la prévention de la xérostomie radio-induite restent faibles. Yang et al ont inclus dans leur revue et méta-analyse, les études de Gornitsky, Haddad, Nyarady, Burlage et Warde. L'étude de Nyarady et al. a présenté un biais d'observation correspondant à la violation du principe de double aveugle ainsi qu'un biais de sélection dû aux perdus de vue et abandons. Gornitsky et al présente 38% de perdus de vue justifiés par un traitement par chimiothérapie concomitant à la radiothérapie. L'existence de biais importants dans ces études remet en cause leur fiabilité. De plus, le traitement peut être utile dans le soulagement de la symptomatologie pendant la radiothérapie sans en empêcher l'apparition (27). Pour les patients atteints du syndrome de Gougerot, de xérostomie médicamenteuse ou due à l'âge, l'efficacité de la pilocarpine paraît indiscutable.

La sécurité de la pilocarpine a été démontrée, avec une absence de toxicité aiguë et d'effets indésirables graves. Les effets indésirables liés à la prise de pilocarpine étaient faibles ou modérés et souvent en rapport avec la stimulation généralisée du système parasympathique comme la transpiration, rhinite, nausée, pollakiurie, vertiges, frissons et fatigue(12). La pilocarpine est un agoniste muscarinique non sélectif, les récepteurs M1 et M3 sont présents au niveau des glandes salivaires et sont la cible de la pilocarpine. Mais des récepteurs muscariniques sont présents dans d'autres organes comme le cœur (récepteurs M2), expliquant la surveillance accrue des constantes vitales et l'exclusion des patients atteints de pathologies cardiaques(1).

D'autres thérapies ont été comparés à la pilocarpine. Le Bethanechol a montré une meilleure tolérance que la pilocarpine et a permis une production supérieure de salive stimulée due à une augmentation plus facile des doses (25-50 mg trois fois par jour) comparé à la pilocarpine(37). La Cévimeline (Exovac®) a eu un effet plus rapide que la pilocarpine sur la salive stimulée, son efficacité a été atteinte après 3 mois de traitement, 6 mois pour la pilocarpine (38). Cependant le Bethanechol et la Cévimeline ne sont pas commercialisés sur le marché Français.

La stimulation nerveuse électrique transcutanée de type acupuncture (ALTENS) a été comparée à la pilocarpine et a obtenu des résultats similaires en terme d'efficacité et d'effets indésirables, ce qui ouvre des perspectives sur un traitement efficace non invasif et non médicamenteux pour les patients qui ne sont pas éligibles à la pilocarpine (Figure 5)(7).

Dans le cadre de la radiothérapie, des protocoles préventifs sont prometteurs. La technique chirurgicale de transfert de glandes submandibulaires (SGT) a été reconnue comme ayant des résultats supérieurs à la pilocarpine en terme de production salivaire et de qualité de vie sans augmenter le taux de récurrence de cancer à long terme (24). D'autre part, la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) permet d'administrer une dose élevée à la tumeur en réduisant au maximum l'exposition des tissus sains environnants et les effets indésirables contrairement à une radiothérapie conventionnelle.

Yang et al ont justifié une enquête plus approfondie sur la combinaison de la radiothérapie par modulation d'intensité et de la pilocarpine afin de préserver les fonctions salivaires de certaines glandes comme la parotide (16).

La pilocarpine est un traitement curatif efficace et sûr mais pas toujours adapté à tous les patients dû au fait de nombreuses contre-indications. De nouveaux protocoles thérapeutiques (SGT, IMRT, ALTENS) sont encourageants et nécessitent des recherches plus abouties.

V. Conclusion

Le chirurgien-dentiste dans sa pratique peut être amené à traiter des patients atteints de xérostomie.

L'utilisation d'agonistes muscariniques comme la pilocarpine qui agissent via la stimulation des récepteurs M1 et M3 ont fait leur preuve comme option thérapeutique pour le soulagement de la xérostomie.

Au vu des preuves rapportées dans la littérature, le traitement par pilocarpine offre un large éventail d'effets thérapeutiques chez les patients atteints de xérostomie radio-induite, due au syndrome de Gougerot Sjögren, à l'âge ou à un traitement médicamenteux. Cependant la preuve de l'efficacité préventive dans le cadre de la radiothérapie reste encore à approfondir. Pour la majorité des auteurs cette efficacité s'appuie sur une administration d'une dose de 5mg par comprimé, trois fois par jour. Mais l'administration via d'autres formes galéniques ou à un dosage plus élevé n'est pas exclu.

Les patients doivent être avertis des potentielles effets indésirables pouvant survenir pendant le traitement. Ces effets indésirables sont légers à modérés et permettent d'établir la sécurité de la pilocarpine. D'après la littérature aucun effet indésirable grave ou morbide n'a été signalé à ce jour.

TABLES DES ILLUSTRATIONS

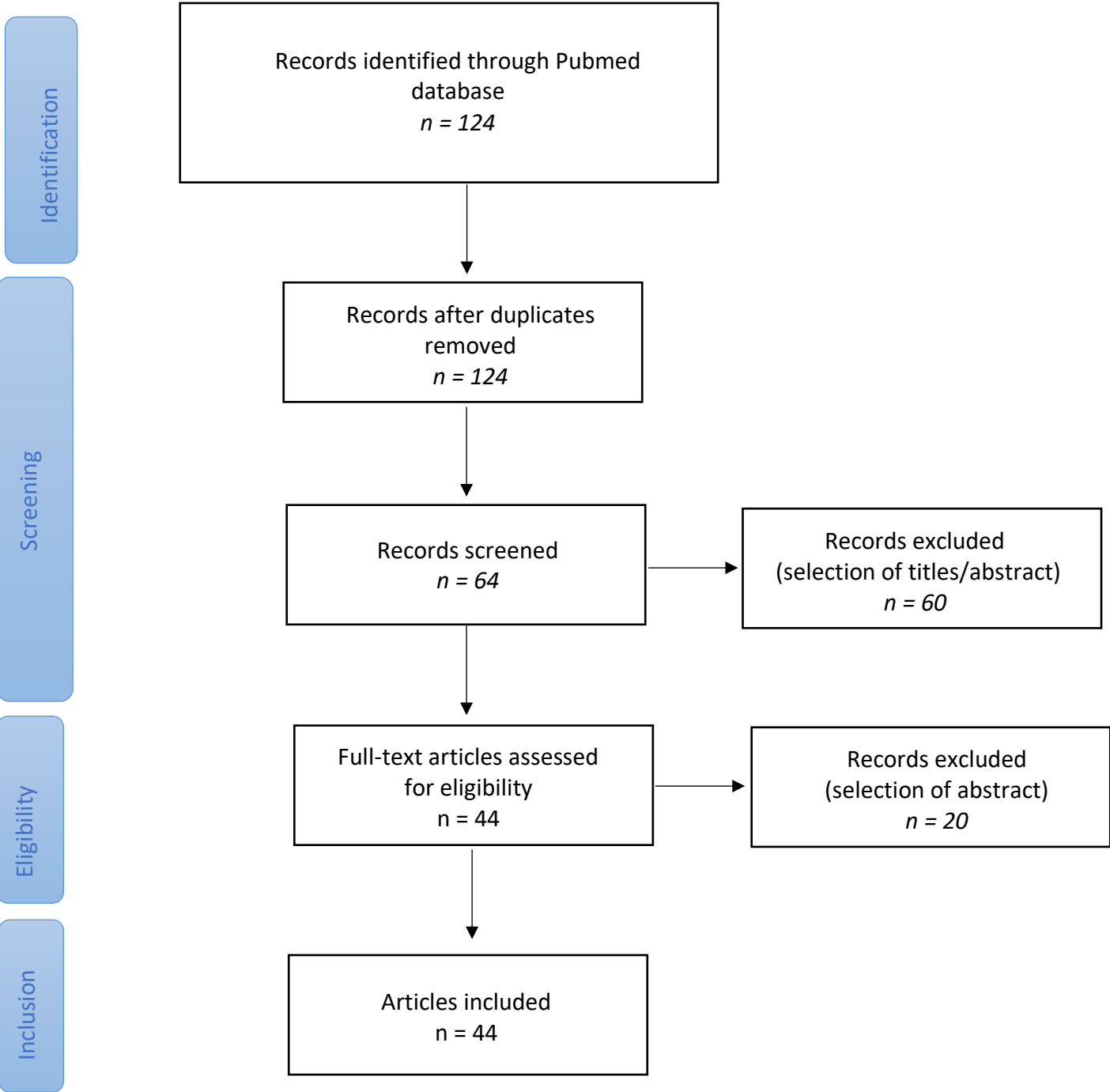


Figure 1. Diagramme de flux de la recherche bibliographique

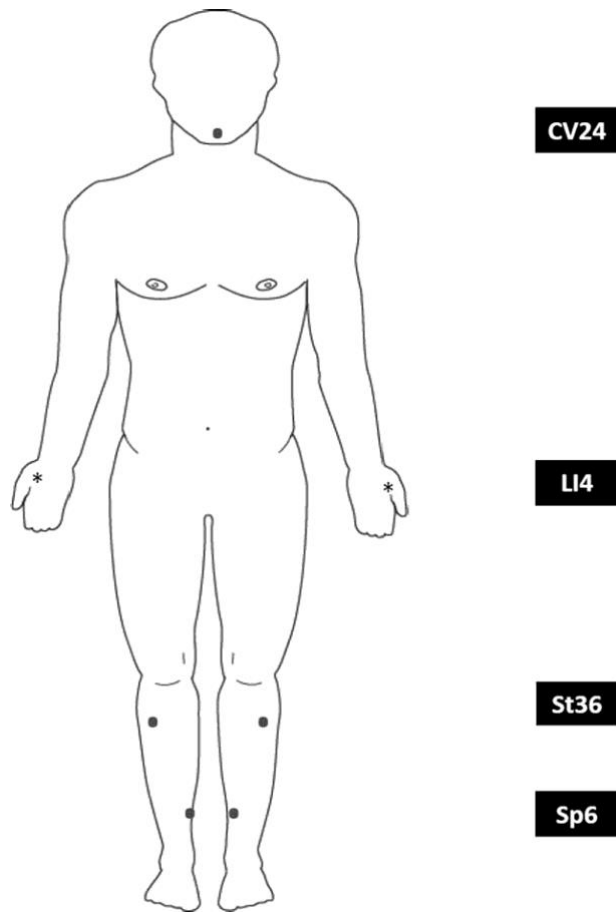


Fig 5. Points d'acupuncture d'après Wong et al. (23)

BIBLIOGRAPHIE

1. Aframian D, Helcer M, Livni D, Robinson S, Markitziu A, Nadler C. Pilocarpine treatment in a mixed cohort of xerostomic patients. *Oral Dis.* janv 2007;13(1):88-92.
2. Brimhall J, Jhaveri MA, Yepes JF. Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist.* mai 2013;33(3):123-7.
3. Cifuentes M, Barrio-Díaz PD, Vera-Kellet C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1056-61.
4. Warde P, O'Sullivan B, Aslanidis J, Kroll B, Lockwood G, Waldron J, et al. A Phase III placebo-controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol.* 1 sept 2002;54(1):9-13.
5. Nyárády Z, Németh Á, Bán Á, Mukics A, Nyárády J, Ember I, et al. A Randomized Study to Assess the Effectiveness of Orally Administered Pilocarpine During and After Radiotherapy of Head and Neck Cancer. *Anticancer Res.* 3 janv 2006;26(2B):1557-62.
6. Haddad P, Karimi M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia. *Radiother Oncol.* 2002;4.
7. Wong RKW, Deshmukh S, Wyatt G, Sagar S, Singh AK, Sultanem K, et al. Acupuncture-Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Versus Pilocarpine in Treating Radiation-Induced Xerostomia: Results of RTOG 0537 Phase 3 Study. *Int J Radiat Oncol.* 1 juin 2015;92(2):220-7.
8. Frydrych AM, Davies GR, Slack-Smith LM, Heywood J. An Investigation into the Use of Pilocarpine as a Sialagogue in Patients With Radiation Induced Xerostomia. *Aust Dent J.* 2002;47(3):249-53.

9. Malallah OS, Garcia CMA, Proctor GB, Forbes B, Royall PG. Buccal drug delivery technologies for patient-centred treatment of radiation-induced xerostomia (dry mouth). *Int J Pharm.* 25 avr 2018;541(1):157-66.
10. Gornitsky M, Shenouda G, Sultanem K, Katz H, Hier M, Black M, et al. Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1 juill 2004;98(1):45-52.
11. Chitapanarux I, Kamnerdsupaphon P, Tharavichitkul E, Sumitsawan Y, Sittitrai P, Pattarasakulchai T, et al. Effect of Oral Pilocarpine on Post-Irradiation Xerostomia in Head and Neck Cancer Patients: A Single-Center, Single-Blind Clinical Trial. 2008;91(9):6.
12. Cheng C-Q, Xu H, Liu L, Wang R-N, Liu Y-T, Li J, et al. Efficacy and safety of pilocarpine for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 1 avr 2016;147(4):236-43.
13. Taweechaisupapong S, Pesee M, Aromdee C, Laopaiboon M, Khunkitti W. Efficacy of pilocarpine lozenge for post-radiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Aust Dent J.* déc 2006;51(4):333-7.
14. Pimentel MJ, Filho MMVB, Araújo M, Gomes DQ, Costa LJD. Evaluation of Radioprotective Effect of Pilocarpine Ingestion on Salivary Glands. *Anticancer Res.* 4 janv 2014;34(4):1993-9.
15. Rieger JM, Jha N, Tang JAL, Harris J, Seikaly H. Functional outcomes related to the prevention of radiation-induced xerostomia: Oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer. *Head Neck.* 2012;34(2):168-74.
16. Yang W, Liao G, Hakim SG, Ouyang D, Ringash J, Su Y. Is Pilocarpine Effective in Preventing Radiation-Induced Xerostomia? A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol.* 1 mars 2016;94(3):503-11.

17. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiødt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1 mars 2007;103:S66.e1-S66.e19.
18. Shannon T. Kahn, BS, MAC and Peter A. S. Johnstone, MD. Management of Xerostomia Related to Radiotherapy for Head and Neck Cancer [Internet]. *Cancer Network*. 2005 [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/view/management-xerostomia-related-radiotherapy-head-and-neck-cancer>
19. Nakamura N, Sasano N, Yamashita H, Igaki H, Shiraishi K, Terahara A, et al. Oral pilocarpine (5mg t.i.d.) used for xerostomia causes adverse effects in Japanese. *Auris Nasus Larynx*. 1 juin 2009;36(3):310-3.
20. Spivakovsky S, Spivakovsky Y. Parasympathomimetic drugs for dry mouth due to radiotherapy: Question: What is the efficacy and tolerability of parasympathomimetic drugs in the treatment of radiation-induced salivary gland dysfunction? *Evid Based Dent*. sept 2016;17(3):79-79.
21. Davies AN, Thompson J. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cité 9 juill 2020];(10). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.lama.univ-amu.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003782.pub3/full>
22. Riley P, Glenny A-M, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cité 9 juill 2020];(7). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.lama.univ-amu.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012744/full?cookiesEnabled>
23. Wong RKW, James JL, Sagar S, Wyatt G, Nguyen-Tân PF, Singh AK, et al. Phase 2 results from Radiation Therapy Oncology Group Study 0537. *Cancer*. 2012;118(17):4244-52.

24. Jha N, Seikaly H, Harris J, Williams D, Sultanem K, Hier M, et al. Phase III randomized study: Oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer protocol for the management of radiation-induced xerostomia. *Head Neck*. 2009;31(2):234-43.
25. Leek H, Albertsson M. Pilocarpine treatment of xerostomia in head and neck patients. *Micron*. 1 janv 2002;33(2):153-5.
26. Horiot (Dijon) J-C, Lipinski (Bayonne) F, Schraub (Besançon) S, Maulard-Durdux (Paris St Louis) C, Bensadoun (Nice) RJ, Ardiet (Lyon-Sud) JM, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol*. 1 juin 2000;55(3):233-9.
27. Koukourakis MI, Danielidis V. Preventing radiation induced xerostomia. *Cancer Treat Rev*. 1 nov 2005;31(7):546-54.
28. Burlage FR, Roesink JM, Kampinga HH, Coppes RP, Terhaard C, Langendijk JA, et al. Protection of Salivary Function by Concomitant Pilocarpine During Radiotherapy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Int J Radiat Oncol*. 1 janv 2008;70(1):14-22.
29. Hanchanale S, Adkinson L, Daniel S, Fleming M, Oxberry SG. Systematic literature review: xerostomia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. mars 2015;23(3):881-8.
30. Gorsky M, Epstein JB, Parry J, Epstein MS, Le ND, Silverman S. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1 févr 2004;97(2):190-5.
31. Götrick B, Åkerman S, Ericson D, Torstenson R, Tobin G. Oral Pilocarpine for Treatment of Opioid-induced Oral Dryness in Healthy Adults. *J Dent Res*. mai 2004;83(5):393-7.
32. Tanigawa T, Yamashita J, Sato T, Shinohara A, Shibata R, Ueda H, et al. Efficacy and

safety of pilocarpine mouthwash in elderly patients with xerostomia. *Spec Care Dentist*. juill 2015;35(4):164-9.

33. Porter S, Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G. Interventions for dry mouth and hyposalivation in Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. mai 2019;25(4):1027-47.

34. Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, García-Carrasco M, Verdu J, Cervera R, et al. Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and histological features. *Rheumatology*. 1 juin 2002;41(6):670-5.

35. Wu C-H, Hsieh S-C, Lee K-L, Yu C-L, Li K-J, Lu M-C. 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*. 1 janv 2006;105(10):796-803.

36. Kim JH, Ahn H -J., Choi J -H., Jung DW, Kwon J -S. Effect of 0.1% pilocarpine mouthwash on xerostomia: double-blind, randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*. mars 2014;41(3):226-35.

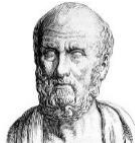
37. Chainani-Wu N, Gorsky M, Mayer P, Bostrom A, Epstein JB, Jr SS. Assessment of the use of sialogogues in the clinical management of patients with xerostomia. *Spec Care Dentist*. 2006;26(4):164-70.

38. Farag AM, Holliday C, Cimmino J, Roomian T, Papas A. Comparing the effectiveness and adverse effects of pilocarpine and cevimeline in patients with hyposalivation. *Oral Dis*. 2019;25(8):1937-44.

39. Gibson J, Halliday JA, Ewert K, Robertson S. A controlled release pilocarpine buccal insert in the treatment of Sjögren's syndrome. *Br Dent J*. 14 avr 2007;202(7):E17-E17.

40. Al-Hashimi I. Xerostomia Secondary to Sjögren's Syndrome in the Elderly. *Drugs Aging*. 1 nov 2005;22(11):887-99.

41. 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 Endodontology*. 1 mars 2007;103:S57.e1-S57.e15.
42. Salum FG, Medella-Junior F de AC, Figueiredo MAZ, Cherubini K, Medella-Junior F de AC. Salivary hypofunction: An update on therapeutic strategies. *Gerodontology*. déc 2018;35(4):305-16.
43. Fox RI, Konttinen Y, Fisher A. Use of Muscarinic Agonists in the Treatment of Sjögren's Syndrome. *Clin Immunol*. 1 déc 2001;101(3):249-63.
44. Minagi HO, Ikai K, Araie T, Sakai M, Sakai T. Benefits of long-term pilocarpine due to increased muscarinic acetylcholine receptor 3 in salivary glands. *Biochem Biophys Res Commun*. 5 sept 2018;503(2):1098-102.



SERMENT MEDICAL

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

J'informerai mes 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 connaissances pour forcer les consciences.

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.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.

OUZILOU Alice – Efficacité et sécurité de la pilocarpine dans la sécheresse buccale : Revue de littérature

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix –Marseille Université : 2021

Rubrique de classement : Chirurgie orale

Résumé :

La pilocarpine est un des traitements les plus prescrits dans la prise en charge de la xérostomie. Celle-ci peut être liée à un syndrome auto immunitaire systémique nommé syndrome de Gougerot Sjögren, à une irradiation cervico faciale dans le cadre des patients atteints de cancer, à un traitement médicamenteux ou encore à l'âge.

L'intérêt de ce travail est de faire le point sur l'efficacité de la pilocarpine et sa sécurité pour ces catégories de patients. Le premier point aborde la méthode d'administration de la pilocarpine (indication, posologie, forme galénique) ainsi que les critères permettant l'évaluation de l'efficacité par les patients ou un tiers. Le deuxième point traite de la toxicité de la pilocarpine et des effets indésirables rapportés à ce jour par les patients concernant ce traitement.

Mots clés :

Pilocarpine ; Xérostomie ; Radiothérapie ; Syndrome de Gougerot Sjögren ; Pilocarpine/administration et dosage ; Pilocarpine/effets indésirables ; Pilocarpine/thérapeutique ; Pilocarpine/toxicité

OUZILOU Alice – Efficacy and safety of pilocarpine in dry mouth : Review of literature

Abstract:

Pilocarpine is one of the most prescribed treatments in the management of xerostomia. This may be linked to a systemic autoimmune syndrome called Gougerot Sjogren's syndrome, to head and neck irradiation in cancer patients, to drug treatment or to age.

The interest of this work is to take stock of the effectiveness of pilocarpine and its safety for these categories of patients. The first point deals with the method of administration of pilocarpine (indication, dosage, galenic form) as well as the criteria for evaluating efficacy by the patient or a third party.

The second point deals with the toxicity of pilocarpine and the adverse effects reported to date by patients regarding this treatment

Key words:

Pilocarpine; Xerostomia; Radiotherapy; Sjogren's Syndrome; Pilocarpine/administration and dosage; Pilocarpine/adverse effects; Pilocarpine/therapeutic use; Pilocarpine/therapy; Pilocarpine toxicity