

Usage des sialomodulateurs

A. Arnal Etienne, M. Magremanne

Résumé : La salive est impliquée dans de multiples fonctions et sa modification tant en volume qu'en texture altère considérablement le confort de vie des patients. Les hyposalivations et les xérostomies font l'objet de multiples possibilités thérapeutiques. Les substituts salivaires (sprays, gels, bains de bouche, dentifrices) et les stimulants salivaires locaux (mécaniques, gustatifs, cholinergiques, électrostimulation, acupuncture) n'ont qu'un effet temporaire. Les stimulants salivaires généraux (agonistes cholinergiques, amifostine, modificateurs de la réponse biologique, etc.) ont montré plus d'efficacité, au prix parfois d'une toxicité générale importante. Le traitement de la sialorrhée comprend les anticholinergiques administrés par voie générale (glycopyrronium, scopolamine, atropine, belladone) non dénués de toxicité. Les injections de toxine botulinique semblent être un traitement adapté. Les possibilités thérapeutiques de l'hyposalivation et de l'hypersalivation ont montré une efficacité relative sur du court ou moyen terme. L'efficacité à long terme n'a été prouvée pour aucun traitement. Le futur sera probablement marqué par l'utilisation de cellules souches et la thérapie génique, dans le cadre de l'hypofonctionnement des glandes salivaires.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Salive ; Hyposalivation ; Xérostomie ; Sialorrhée ; Sialogogues ; Stimulants salivaires ; Salive artificielle ; Toxine botulinique

Plan

■ Introduction	1
■ Hyposalivation et xérostomie – généralités	2
Définition	2
Étiologie	2
■ Traitement de la xérostomie et/ou de l'hyposalivation	2
Mesures générales	3
Substituts salivaires	3
Stimulants salivaires locaux	4
Stimulants salivaires systémiques	5
Traitements futurs	7
■ Sialorrhées : généralités	7
■ Traitement de la sialorrhée	8
Traitements anticholinergiques systémiques	8
Autres traitements systémiques	8
Traitements locaux	9
Chirurgie	9
Radiothérapie	9
■ Conclusion	9

■ Introduction

Les glandes salivaires majeures sont responsables de 90 % de la production salivaire, tandis que les glandes salivaires mineures produisent les 10 % restants. La salive est synthétisée par des unités excrétrices appelées acini qui peuvent être séreux, mixtes ou muqueux. La glande parotide est une glande séreuse, la glande submandibulaire est mixte (à prédominance séreuse), et la glande sublinguale et les glandes accessoires sont muqueuses^[1].

La salive est composée de 99 % d'eau et de 1 % de constituants organiques (protéines) et inorganiques (ions). La salive résultante est hypotonique et permet de remplir de multiples fonctions^[1-4] :

- lubrification des muqueuses et maintien de l'intégrité du tissu dentaire grâce aux mucines et protéines riches en proline responsables de la formation de la pellicule exogène acquise, en se liant aux ions calcium à la surface dentaire. Le pouvoir tampon de la salive (proche de 7) neutralise l'acidité de la plaque dentaire sous la dépendance notamment des ions bicarbonates et phosphates ;
 - activité antimicrobienne liée aux immunoglobulines (Ig) (majoritairement IgA sécrétoires) et aux protéines telles que les peroxydases, la lactoferrine et les lysozymes ;
 - déglutition et digestion par l' α -amylase et la lipase salivaire ;
 - sensation gustative en solubilisant les aliments ;
 - réparation tissulaire grâce aux facteurs de croissance (*epidermal growth factor*, *vascular endothelial growth factor*) ;
 - homéostasie hydrique puisque toute perception anormale du volume salivaire a des répercussions sur plusieurs fonctions, dont l'élocution, la mastication et la déglutition.
- Le volume de salive secrété quotidiennement par un individu normal varie de 500 à 1500 ml avec une moyenne de 750 ml. Il est influencé par de nombreux facteurs tels que l'état d'hydratation, le rythme circadien, le rythme circannuel (flux minimal pendant la nuit et en hiver), les médicaments ou drogues, le stress, l'âge, la ménopause et la grossesse. Il existe deux types de flux ou débits salivaires^[4-6] :
- le flux salivaire non stimulé (FSNS) ou « basal » (0,3–0,4 ml/min), produit par les glandes submandibulaires, sublinguales et accessoires, est riche en mucines de haute viscoélasticité et adhésivité, est présent toute la journée et responsable de la lubrification, de l'humidification et de la protection des muqueuses. Pendant le sommeil, le débit salivaire est maintenu uniquement par les glandes salivaires accessoires ;
 - le flux salivaire stimulé (FSS) (1,5 à 5 ml/min) est produit essentiellement par les parotides en réponse à un stimulus sensoriel (odeur, goût) ou mécanique lors de la mastication (mécanorécepteurs desmodontaux). La salive stimulée est présente lors de l'alimentation ($\pm$ 2 h/j).
- La production du flux salivaire débute par la filtration du plasma au niveau des acini pour former la salive primaire, isotonique, qui

laisse passer l’eau par osmolalité vers la lumière du canal excréteur. Puis la salive devient hypotonique par réabsorption de sodium et chlorure, et excrétion de bicarbonates et de potassium au niveau des canaux striés, afin d’assurer la neutralité de la salive [4, 5]. Il existe une variabilité de pH en fonction du débit salivaire : un débit élevé se manifeste par une salive isotonique, proche du plasma. Un faible débit se manifeste par une salive hypotonique et visqueuse, rendant sa texture épaisse et donnant une sensation de sécheresse. Le volume salivaire peut être objectivé par sialométrie, et la xérostomie par des échelles de type Xerostomia Inventory ou échelle visuelle analogique (EVA) [7-9].

La production salivaire est régulée principalement par le système nerveux autonome [1, 4, 5] :

- parasympathique : salive fluide – interaction avec les récepteurs muscariniques cholinergiques (surtout M1 et M3). C’est à ce niveau qu’agissent la pilocarpine et autres agonistes muscariniques ;
- sympathique : salive visqueuse (riche en protéines) :
 - stimulation des adrénorécepteurs α -1, responsable de la sécrétion salivaire visqueuse de volume restreint et de faible concentration de mucines,
 - stimulation des adrénorécepteurs β -1, responsable d’une sécrétion d’une salive visqueuse riche en mucine et de volume restreint.

La régulation hormonale n’est pas encore élucidée même si les hormones sexuelles, thyroïdiennes, corticosurréniennes et hypophysaires semblent être impliquées dans l’homéostasie salivaire. Les cascades de transduction aboutissent à la sécrétion d’électrolytes, d’eau et de protéines [4].

La plainte de sécheresse buccale apparaît quand le FSNS diminue de 50 % [1-3, 9-11].

■ Hyposalivation et xérostomie – généralités

Définition

L’hyposalie ou hyposalivation est caractérisée par une diminution objective du débit ou flux salivaire compris entre 0,1 et 0,5 ml/min.

L’asalie est caractérisée par une absence de salivation, inférieure à 0,1 ml/min.

La xérostomie est caractérisée par une diminution subjective de la salivation, décrite par le patient comme une « sécheresse » de la cavité orale et des lèvres.

La prévalence de la sécheresse buccale et de l’hyposalivation est similaire ($\pm$ 20 %), alors que xérostomie et hyposalivation n’apparaissent concomitamment que dans 2 à 6 % des cas, ce qui démontre une différence entre objectivité et subjectivité des symptômes entre ces deux pathologies [3, 8, 12].

Étiologie

L’hyposalivation et la xérostomie peuvent être liées à des causes non salivaires (Tableau 1), comme une respiration buccale, une déshydratation.

Des pathologies locales ou générales entreprenant les glandes salivaires sont également mises en cause [2, 3, 7] :

- causes toxiques (réversible) :
 - tabac : la nicotine est un antagoniste des récepteurs cholinergiques salivaires,
 - cannabis : le tétrahydrocannabinol est un para-sympathicomimétique,
 - alcool (y compris celui contenu dans les bains de bouche) ;
- causes métaboliques :
 - amyloïdose (dépôts fibrillaires de *serum amyloid A protein*) et sarcoïdose (granulomes non caséux) [13],
 - diabète de types 1 et 2 (par déshydratation),
 - syndrome de Sjögren : maladie auto-immune caractérisée par un infiltrat du tissu salivaire par des lymphocytes T ou par des dépôts d’IgG ;

Tableau 1.
Causes d’hypofonction salivaire.

Facteurs généraux	Sexe féminin
	Âge avancé
	Respiration buccale
	Tabac, alcool, café
	Déshydratation
Pathologies des glandes salivaires	Ambiance sèche (air conditionné)
	Syndrome de Sjögren, sarcoïdose, amyloïdose
	Infectieuses et/ou obstructives (sialadénite, lithiase)
Origine iatrogène	Radiothérapie cervicofaciale
	Chimiothérapie, immunothérapie
	Médicaments anticholinergiques, sympathomimétiques, atropiniques
	GVH
Pathologies infectieuses	Hépatite C, VIH, CMV, EBV
Pathologies générales	Diabète
	Hyper- et hypothyroïdie
Maladies psychiatriques	Anxiété
	Dépression
	Stress

GVH : greffon contre l’hôte ; VIH : virus de l’immunodéficience humaine ; CMV : cytomégalo virus ; EBV : virus d’Epstein-Barr.

- causes médicamenteuses : traitements présentant des effets anticholinergiques contre les récepteurs muscariniques M3, sympathomimétiques (antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques), atropiniques, décongestionnants, bêtabloquants et diurétiques, antihistaminiques, opiacés. La sensation de sécheresse augmente avec le nombre et la dose des molécules administrées, et est habituellement réversible à leur arrêt [1, 2, 9, 14, 15] ;
- chimiothérapie : agit par effet cytotoxique sur les glandes salivaires :
 - immunothérapie : les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (anti-CTLA-4, anti PD-1, anti-PD-L1) ont été mis en cause dans l’apparition de syndrome sec, par activation des lymphocytes T cytotoxiques altérant l’épithélium salivaire, résultant en une sialadénite, et une fibrose d’origine immune. L’effet est réversible à l’arrêt du traitement [16],
 - radiothérapie : destruction des cellules acinaires de manière précoce et des cellules souches des glandes salivaires plus tardivement [17]. On note déjà une diminution de 50 à 60 % du FSS pendant la première semaine de radiothérapie, et un flux réduit à 20 % après sept semaines de radiothérapie conventionnelle [18, 19]. On décrit une toxicité si plus de 50 % des parotides reçoivent plus de 50 Gy. D’autres études ont démontré qu’une dose moyenne de 20 à 40 Gy sur les régions parotidiennes aboutit à une diminution significative du FSS. La composition salivaire est modifiée, avec diminution du pouvoir tampon par diminution du pH, augmentation de l’osmolalité et de la viscosité. Ces effets secondaires sont nettement réduits depuis l’utilisation de la radiothérapie par modulation d’intensité (IMRT) [2]. On considère que plus de 40 % des patients irradiés dans la région cervicofaciale présentent une xérostomie post-traitement [17].

■ Traitement de la xérostomie et/ou de l’hyposalivation

Les substituts salivaires sont utilisés en cas d’absence de production salivaire ou dans les hyposalivations, et permettent de garder un degré d’humidification de la cavité orale. Les stimulants salivaires locaux ou généraux ne sont efficaces qu’en cas de persistance d’une fonction salivaire résiduelle (Fig. 1).

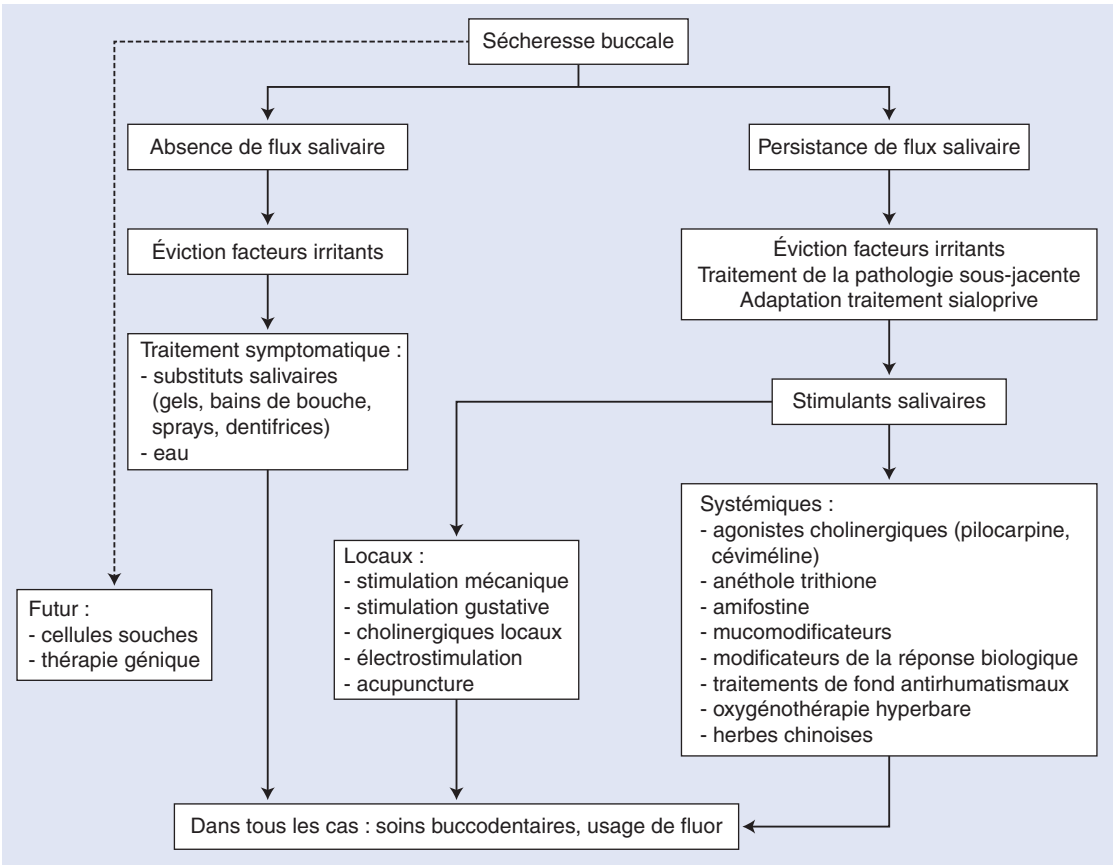


Figure 1. Arbre décisionnel. Traitement de la xérostomie et/ou de l'hyposalivation.

Tableau 2. Prise en charge générale de l'hyposalivation et de la xérostomie.

Éviction des facteurs irritants	Tabac, alcool, caféine, aliments trop chauds et épicés Milieux secs (air conditionné)
Modification des habitudes alimentaires	Gorgées de liquide régulières, en dehors et pendant les repas Apport de liquide > 1,5 l/j Préférer les aliments plus gras (beurre, crème, huile)
Prévention des effets secondaires	Dentaires : - contrôles réguliers (risque cariogène de la sécheresse) - usage de fluor (topique et dentifrice) Muqueux : prévention de la mycose buccale
Traitement de la pathologie sous-jacente	Diabète, infections, etc.
Adaptation du traitement sialoprive	Suppression, substitution, adaptation de la dose

L'efficacité du traitement dépend du degré d'altération du tissu salivaire, surtout après une radiothérapie et dans le syndrome de Sjögren, et est variable d'un patient à l'autre.

Mesures générales

Les mesures décrites dans le Tableau 2 visent à améliorer le confort du patient.

Substituts salivaires

Ces produits appliqués sur la muqueuse buccale diffèrent en composition, viscosité, forme (spray, bains de bouche, gel, pas-

tilles, etc.). On peut aussi parler de « salive artificielle ». Ils sont utilisés seuls ou en association, et assurent une lubrification de la muqueuse pour compenser l'absence de salive physiologique, sans aucun effet de stimulation salivaire. Leur durée d'action est courte et leur application fréquente est contraignante. Leur efficacité est limitée à la période d'éveil [6, 20-22].

Le produit idéal est celui qui ressemble le plus à la salive naturelle, de goût agréable, dont la texture assure une bonne lubrification, d'effet durable, d'usage aisé, peu onéreux, dénué d'effets secondaires, avec des propriétés anti-infectieuses [19], et non cariogène [21, 22]. Leur appréciation est variable, chaque patient ayant adopté sa « recette » de forme et marque en fonction des circonstances [8].

Ces produits contiennent de la carboxyméthylcellulose (CMC), de l'hydroxyéthylcellulose (HEC), de l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC), du polyglycéril métacrylate (PGM), du polyéthylène glycol, du sorbitol, des triesters de glycérol (TGO), de la povidone, de l'acide hyaluronique, de la gomme de xanthane, de la mucine, du lithium ou du fluor. Ils sont pauvres en sucre afin de prévenir le risque cariogène [6, 22] (cf. site Vidal).

Les effets indésirables sont parfois des picotements, ou des nausées (cf. site du Centre belge d'information pharmacothérapeutique).

D'autres préconisent l'usage de fleurs de camomille, d'huile de lin [23].

Les différents substituts sont classés par ordre alphabétique (Tableau 3). Cette liste est non exhaustive (cf. site Vidal) :

- Aequasyl® (spray) :
 - composition : TGO,
 - dose : 3 à 4 pulvérisations par jour, et étaler avec la langue ;
- Artisial® (spray) :
 - composition : proche de celle de la salive : chlorure de potassium, chlorure de sodium, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté, phosphate dipotassique, phosphate monopotassique,
 - dose : 6 à 8 pulvérisations par jour (cf. Centre belge d'information pharmacothérapeutique) ;
- Biotène oral balance® (gel, bain de bouche, dentifrice) [24] :

Tableau 3.
Substituts salivaires.

Nom	Forme
Aequasyl®	Spray buccal
Artisial®	Spray buccal
Biotène Oral Balance®	Liquide, gel, bain de bouche, dentifrice
Bioxtra®	Dentifrice, bain de bouche, spray buccal, gommages à mâcher
Dry mouth Gel® – GC	Gel
Elgydium Clinique® Xeroleave	Spray buccal
Evodry®	Spray buccal
Glandosane®	Spray buccal
Gum Hydral™	Gel humectant, spray buccal, dentifrice, bain de bouche
Saliva Orthana®	Aérosol, gel, bonbon, bain de bouche
Oramoist Disc®	Disque adhésif
Prothèse réservoir	Gel

- composition : xylitol, HEC, polyméthacrylate de glycérine, bêta-D-glucose, enzymes (lactoperoxydase, lysozyme, lactoferrine), glucose-oxydase, thiocyanate de potassium, aloe vera,
- dose : agit pendant six heures, à mettre à la demande ;
- Bioxtra® (dentifrice, bain de bouche, gel buccal, spray buccal, gommages à mâcher sans sucre) [25] :
 - composition : HEC, enzymes naturelles (lactoperoxydase, lysozyme, lactoferrine), hydratants et sorbitol ou xylitol. Le dentifrice, le bain de bouche et le spray contiennent du fluor (1500 ppm),
 - dose : à la demande ;
- Dry Mouth® gel – GC (gel) :
 - composition : polyglycérol, eau, sodium, CMC, carraghénane, citrate de sodium, arôme, éthyl p-hydroxybenzoate, arôme menthe, framboise, orange ou citron,
 - dose : à la demande ;
- Elgydium Clinique® Xeroleave (spray) :
 - composition : Aqua, glycérine, poly vinyl pyrrolidone, Peg-40 hydrogenated castor oil, benzyl alcohol, anhydrous disodium hydrogen phosphate, potassium dihydrogène phosphate, copovidone, potassium sorbate, althaea officinalis root extract, xylitol, xanthan gum, potassium chloride, acide citrique, sodium benzoate,
 - dose : huit fois par jour ;
- Evodry® (spray) :
 - composition : contient du lithium et du fluor,
 - dose : à pulvériser 30 minutes avant et après les repas ;
- Glandosane® (spray buccal) :
 - composition : à base de CMC, sorbitol,
 - dose : utilisation aussi souvent que nécessaire,
 - pas d'effets secondaires décrits ;
- Gum Hydral™ (gel, spray, dentifrice, bain de bouche) :
 - composition : toutes les formes contiennent du citrate de sodium, de la bêtaïne, de la taurine et de l'acide hyaluronique ; le dentifrice et le bain de bouche contiennent du fluor,
 - dose : à la demande jusqu'à cinq fois par jour (2 fois pour le dentifrice) ;
- Saliva Orthana® (spray, gel, bonbon, bain de bouche) :
 - composition : à base de mucine et de fluorure de sodium,
 - dose : à la demande,
 - effets indésirables : notion d'allergie ;(Les études comparant ces différentes substances à un placebo sont souvent de petites séries et montrent un bénéfice modéré à leur usage [6]. Il n'y a aucun niveau de preuve que l'HEC, le PGM et la gomme de xanthane améliorent les symptômes de xérostomie [22]. Leur seul avantage est leur prix modéré.)
- Oramoist® Disc : ce patch mucoadhésif adhère au palais et reste en place lors de l'alimentation [18, 26] :

Tableau 4.
Stimulants salivaires locaux

Stimulants mécaniques et gustatifs	Bonbons, chewing-gums Acide citrique Acide malique
Cholinergiques locaux	Pilocarpine : bain de bouche ou pastilles Gel de physostigmine
Procédés non pharmacologiques	Électrostimulation Acupuncture Laser <i>low level</i>

- composition : xylitol, enzymes, acide citrique,
 - dose : 1 patch dure deux à quatre heures (changement 3 fois/j) ;
- (Une étude contrôlée double aveugle *cross-over* de 27 patients, comparant Oramoist® à un disque placebo, montre une amélioration subjective (EVA) et objective (flux salivaire) dans les deux bras 60 minutes après application, et dans les deux semaines qui suivent l'application [26]. Il est disponible aux États-Unis.)
- la prothèse réservoir est un autre système décrit il y a plusieurs années [6, 27] ; il s'agit d'un système de prothèse amovible maxillaire contenant un réservoir de 8 à 10 ml que le patient remplit de gel, se vidant progressivement par la pression de la langue. Le système est encombrant et le réservoir se vide en quatre heures.

Stimulants salivaires locaux (Tableau 4)

Stimulants mécaniques et gustatifs

Ils agissent par stimulation des mécanorécepteurs ou sensorielle (odeur, goût), donc en cas de sécrétion salivaire résiduelle. Il n'y a donc pas d'effets secondaires liés à leur utilisation [22].

La symptomatologie pourrait s'atténuer en suçant des noyaux de fruits (pruneaux par exemple), des bonbons, des pastilles, en mâchant des chewing-gums sans sucre pour limiter le risque cariogène (aspartame, saccharine, sorbitol, xylitol, maltose), aromatisés au citron, à la menthe. Certains dentifrices peuvent aussi être proposés [14]. Quelques études comparant ces éléments ne montrent pas de résultats probants par rapport à un placebo. Les chewing-gums n'ont d'effet positif sur la xérostomie et l'hyposalivation qu'au moment de leur utilisation [22].

L'acide citrique et l'acide malique agissent par acidification du milieu, qui induit une stimulation salivaire pour diluer leur concentration dans la cavité orale. Le principal risque lié à leur usage est dentaire (sensibilité, érosions, caries) [22] :

- acide citrique 3 % sous forme de bain de bouche, 5 ml à garder en bouche 30 secondes quatre fois par jour pendant 30 jours. La sécheresse buccale est améliorée après 15 minutes et l'effet se prolonge pendant une heure [28] ;
- acide malique : Salivix® ou Salivix Plus® : sous forme de pastilles à sucer très lentement, composées d'acide malique à 0,8 %, de lactate de calcium et de phosphate de sodium (rôle tampon contre l'érosion dentaire) ;
- Xeros Dentaïd Spray® [21] : il est composé de 1 % d'acide malique (pomme), de 10 % de xylitol et de 226 ppm de fluorure de sodium. L'action est multiple : une stimulation naturelle des glandes salivaires, une action sur la reminéralisation de l'émail, une action antibactérienne et une protection de l'émail par le fluorure. La dose proposée est de trois à quatre pulvérisations par jour pendant 15 jours dans une étude [29]. Il est indiqué dans les xérostomies induites par les traitements antihypertenseurs et antidépresseurs.

Ces traitements ont un coût modéré.

Une revue systématique de 2019 comprenant sept essais contrôlés randomisés et 257 patients présentant une sécheresse buccale en l'absence de syndrome de Sjögren montre que l'usage d'un spray à 1 % d'acide malique semble améliorer la sécheresse par rapport à un placebo, avec un niveau de preuve faible. Le FSS et du FSNS augmentaient temporairement dans le bras acide malique par rapport au placebo [21].

Traitements cholinergiques locaux

Pilocarpine : bains de bouche ou pastilles

Elle peut être utilisée sous forme de bain de bouche à 0,01 % (15 mg de pilocarpine en tablette à dissoudre dans 150 ml d’eau du robinet), à garder pendant deux minutes en bouche avec un maximum de 150 ml par jour. Une étude prospective randomisée de 40 patients montre une amélioration des symptômes et du FSS [30].

Les pastilles de pilocarpine à 3 ou 5 mg sont gardées en bouche le plus longtemps possible (temps de dissolution de 30 min). Une étude prospective randomisée de 33 patients a montré une amélioration de la sécheresse buccale et la production de salive pendant la radiothérapie avec 5 mg de pilocarpine par rapport au placebo [31]. Les effets secondaires sont limités en application locale.

Physostigmine (gel)

C’est un inhibiteur de la cholinestérase. Appliqué sur la muqueuse buccale, le gel (1,8 mg) induit une stimulation des glandes salivaires productrices de mucine [32, 33]. Il soulage la xérostomie durant 120 minutes (EVA) et améliore le volume de FSNS de cinq fois par rapport à un placebo dans une étude de 17 patients [33]. Les effets secondaires sont peu importants en application locale. Il existe un niveau de preuves insuffisant pour affirmer que la pilocarpine et la physostigmine en usage local sont efficaces sur la sécheresse buccale [6].

Procédés non pharmacologiques

Ils sont proposés en cas de persistance d’une fonction salivaire résiduelle et en présence de contre-indication aux traitements pharmacologiques habituels [20].

Électrostimulation

L’application d’influx électriques sur les arcs nerveux réflexes peut stimuler la salivation par relargage d’endorphines au niveau des récepteurs opiacés. La stimulation peut intéresser directement les fibres efférentes trigémინées du nerf lingual, avec pour effet une production salivaire par les glandes submandibulaires et sublinguales [20, 34, 35]. On peut aussi appliquer une sonde entre le dos de la langue et le palais pour stimuler le palais. La stimulation peut aussi se faire de manière transcutanée (TENS) avec un dispositif qui peut être utilisé à domicile par le patient, par l’intermédiaire d’électrodes posées sur la peau. Plusieurs types de stimulation transcutanée sont décrits [19, 35] :

- *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) : c’est la technique conventionnelle qui peut être utilisée toute la journée, de haute fréquence (de 10 à 200 influx/s), et basse amplitude ;
- *acupuncture like transcutaneous electrical nerve stimulation* (ALTENS), de basse fréquence (< 10 influx/s) et haute amplitude. Elle est utilisée par tranches de 30 minutes. Le mode d’action est une activation des fibres A delta et C impliquées dans l’acupuncture (procédure d’acupuncture non invasive) [36]. On peut l’utiliser dans les xérostomies de toute origine avec des schémas variables, par exemple trois fois par jour pendant quatre semaines. Aucun effet secondaire n’est lié à leur usage [20, 35].

Une méta-analyse de 2017 comprenant six essais contrôlés randomisés et 369 patients [35] conclut que l’effet de TENS n’est pas statistiquement significatif dans le soulagement des symptômes de xérostomie et l’amélioration du flux salivaire. L’amélioration de la symptomatologie est temporaire et réapparaît dès l’arrêt du traitement.

L’électrostimulation dans le syndrome de Sjögren n’influence ni le FSS ni le FSNS par rapport à un placebo. L’amélioration de la symptomatologie n’a pas été évaluée. Il existe un niveau de preuve très faible de son efficacité [20].

Acupuncture/laser acupuncture

L’application des aiguilles se fait sur des points d’acupuncture chinois prédéterminés (électrique ou manuelle) [19, 36]. La stimulation du système nerveux sympathique et parasympathique produirait une augmentation du flux sanguin en périphérie des

Tableau 5. Stimulants salivaires systémiques.

Agonistes cholinergiques	Pilocarpine Céviméline Béthanéchol Teinture de Jaborandi
Anéthole trithione	
Amifostine	
Mucomodificateurs	Bromhexine Acétylcystéine Carbocystéine
Modificateurs de la réponse biologique	Interféron-α Rituximab Épratuzumab
Traitements de fond antirhumatismaux	
Oxygénothérapie hyperbare	
Herbes chinoises	
Transfert de glandes salivaires	

glandes salivaires, une augmentation de l’activité des cellules acinaires et une augmentation de la sécrétion salivaire [20, 34, 36]. Cette technique n’est efficace que s’il persiste une sécrétion salivaire résiduelle et l’effet est plus marqué sur le FSS que sur le FSNS [19, 20, 22] :

- indications : séquelles de radiothérapie [20], syndrome de Sjögren [36] ;
- schémas : 20 minutes de traitement deux fois par semaine durant les six semaines de radiothérapie, ou une à trois fois par semaine pendant quatre à dix semaines, ou deux fois six semaines avec deux semaines d’interruption [20, 22] ;
- effets secondaires : ecchymoses et fatigue [20].

Une revue systémique de 2018 [36] comprenant dix essais contrôlés randomisés et 503 patients ne peut conclure que l’acupuncture est un traitement *evidence-based* dans la xérostomie et l’hyposalivation, et son coût est très élevé. Les modalités d’application et d’évaluation sont différentes d’une étude à l’autre.

Laser de faible puissance LLL

Il existe peu de données à ce sujet. Le laser est appliqué sur les glandes salivaires et augmenterait la salivation par une stimulation de l’activité mitotique dans les tissus épithéliaux des glandes salivaires [20].

Stimulants salivaires systémiques (Tableau 5)

Agonistes cholinergiques para-sympatho-mimétiques

Ils agissent par stimulation des récepteurs muscariniques. Leur demi-vie est courte et leur efficacité limitée dans le temps [4]. La dose est à augmenter graduellement, pour adapter la tolérance et les effets secondaires liés à la stimulation parasympathique. Cette toxicité induit une mauvaise adhésion au traitement et un arrêt prématuré de celui-ci. Leur usage est préconisé pendant trois mois au minimum. Les effets secondaires cholinergiques sont : sudation augmentée, augmentation de la fréquence urinaire, hoquet, rhinite, nausées, diarrhée, bradycardie, hypotension, altération de l’acuité visuelle surtout nocturne, céphalées, réactions allergiques, palpitations. Ces effets secondaires sont dose-dépendants [2].

Pilocarpine : Salagen® 5 mg ou préparation magistrale

- Indication : xérostomies postradiques [22].
- Mode d’action : agoniste muscarinique non sélectif des récepteurs M1, M2 et M3 [10, 22]. Sa demi-vie est courte et son effet limité dans le temps. C’est l’alcaloïde principal du jaborandi [14].
- Dose : la dose thérapeutique est de 5 mg trois à quatre fois pendant les repas (2,5 à 7,5 mg, maximum 30 mg) pendant trois mois au minimum [10, 37].

- Contre-indication : allergie/hypersensibilité à la pilocarpine, asthme non stabilisé, iridocyclite, glaucome à angle fermé.
- Précaution d'emploi : en cas de maladie pulmonaire ou cardiovasculaire (effet sur les récepteurs M2).
- Résultats 5 mg de pilocarpine augmentent de manière significative en 30 minutes les sécrétions parotidiennes, submandibulaires et sublinguales, avec un retour à la normale en trois heures [11].
- On note un effet positif après deux ou trois mois de traitement [22, 34] sur la xérostomie et le FSNS. Cet effet positif diminue rapidement après arrêt du traitement. Un usage continu pourrait être proposé (1 an), mais le FSNS diminue dans le temps malgré la poursuite du traitement [19, 37-39].

Une revue systématique et une méta-analyse de 2016 [37] incluait six essais prospectifs contrôlés randomisés (369 patients groupe pilocarpine, 367 patients groupe placebo). L'administration concomitante de pilocarpine (5 mg 3 fois/j) pendant la radiothérapie et poursuivie pendant deux semaines à trois mois après augmente le FSNS et réduit le grade de xérostomie jusqu'à six mois, voire un an. La pilocarpine n'a aucun effet sur le FSS.

Une revue de 2015 [40] incluant trois études et 289 patients concluait à un niveau de preuve limité de l'efficacité de la pilocarpine dans les troubles des glandes salivaires postradiothérapie, avec une réponse au traitement dans moins de 50 % des cas au prix d'effets secondaires importants para-sympatho-mimétiques, nécessitant parfois l'interruption du traitement. La réponse était aussi bonne avec un substitut salivaire.

Une méta-analyse de 2019 dans le syndrome de Sjögren (3 études et 517 patients) montrait que la pilocarpine induisait une réduction de 25 mm ou plus sur l'EVA de la xérostomie par rapport au placebo, avec un fort niveau de preuve. Il existe un niveau de preuve moyen que le flux salivaire augmente à court terme [34].

Céviméline : Evoxac® (comprimés 30 mg)

- Indication : syndrome de Sjögren, radiothérapie.
- Mode d'action : agoniste muscarinique sélectif des récepteurs muscariniques M1 et M3 des glandes salivaires et lacrymales (surtout M3). Le temps de demi-vie est plus élevé (5 h) et la durée d'action plus longue que la pilocarpine [10, 19, 22, 34].
- Dose : 30 mg trois fois par jour 30 minutes avant les repas, parfois une quatrième dose avant le coucher ; jusqu'à 45 mg trois fois par jour, à utiliser au moins pendant trois mois [41].
- Effets secondaires : moindres qu'avec la pilocarpine par absence d'effet sur les récepteurs M2.

Les résultats sont variables, allant du niveau de preuve faible de son effet sur la réduction des symptômes de sécheresse et d'augmentation du FSNS dans le syndrome de Sjögren [34] à une augmentation du FSNS et une amélioration des symptômes de sécheresse par rapport à un placebo [22, 41].

Un essai randomisé contrôlé de Chambers et al. [42] a évalué 570 patients présentant une xérostomie postradique. Le traitement de céviméline 30 mg ou placebo trois fois par jour pendant 12 semaines a débuté au moins trois mois après la fin de la radiothérapie. Une augmentation de la dose à 45 mg trois fois par jour a été réalisée après six semaines. La xérostomie était améliorée dans le groupe céviméline dans 47,4 % des cas contre 33,3 % dans le groupe placebo (échelle EVA). Le FSNS était majoré ($p = 0,0093$) alors que le FSS était identique dans les deux groupes.

S'agissant de la comparaison entre pilocarpine et céviméline, une revue systématique et une méta-analyse de 2017 concluent que la pilocarpine et la céviméline représentent la première ligne de traitement des patients présentant une xérostomie radio-induite et une hyposalivation (20 études/1732 patients) [43]. Une méta-analyse de 2019 conclut que la céviméline 30 mg trois fois par jour est plus efficace que la pilocarpine 5 mg quatre fois par jour dans le traitement de la xérostomie du syndrome de Sjögren [41]. Le coût de ces traitements est élevé.

Béthanécol : Myocholine-Glenwood® : comprimés 10 mg ou 25 mg (chlorure de béthanécol)

- Indication principale : rétention urinaire postopératoire. L'utilisation pendant la radiothérapie est un effet « dérivé » [10, 22, 30].

- Mode d'action : cet ester carbamique de la β -méthyl choline résistant à la cholinestérase, parasymphomimétique direct possède des propriétés prokinétiques. Son efficacité est liée à l'activité des récepteurs muscariniques M3. Il stimule les sécrétions salivaires, digestives, oculaires, trachéobronchiques et des glandes sudoripares [19, 44] (cf. site Vidal).
- Dose : 25 mg à 50 mg deux à trois fois par jour du début de la radiothérapie jusqu'à un mois après la fin ; l'effet positif débute 30 à 90 minutes après l'administration et persiste une à deux heures [44-46].
- Effets secondaires : moindres que la pilocarpine par une action ciblée sur les récepteurs muscariniques M3. Il s'agit surtout de diarrhée [45].
- Résultats on note une augmentation du FSS et du FSNS pendant le traitement, et une amélioration de la sécheresse par rapport au placebo, cet effet positif disparaissant deux mois plus tard, rapidement après l'arrêt du traitement [19, 44, 45]. Il existe un niveau de preuve très faible de son efficacité [22].
- Son coût est peu élevé.

Teinture de jaborandi (feuilles, rutacées)

Il s'agit d'une teinture au un cinquième (55 gouttes = 1 g) [14]. La posologie est de 200 à 300 gouttes par jour en trois prises en augmentant de 60 gouttes tous les jours jusqu'à atteindre la dose efficace. Ce traitement est proposé pendant 20 jours. Son efficacité est limitée.

Anéthole trithione : Surfarlem® (12,5 et 25 mg)

- Indication : traitement chologogue et stimulant de la sécrétion biliaire, stimulant salivaire et lacrymal. Traitement symptomatique de l'hyposialie postradiothérapeutique, du syndrome de Sjögren ou iatrogène due aux neuroleptiques, antidépresseurs, inhibiteurs de la monoamine oxydase, tranquillisants et antiparkinsoniens, ou à d'autres médicaments entraînant une sécheresse buccale [14] (cf. sites de Vidal et du *Centre belge d'information pharmacothérapeutique*).
- Mode d'action : pas d'effet cholinergique, mais il augmente la disponibilité des récepteurs muscariniques et renforce le potentiel de stimulation cholinergique.
- Dose : un ou deux comprimés trois fois par jour par cure de trois semaines par mois.
- Effets secondaires : sialorrhée, diarrhée, coloration des urines.
- Contre-indication : cirrhose et obstruction des voies biliaires.
- Résultats : son efficacité est non prouvée (cf. *Centre belge d'information pharmacothérapeutique*). Cette molécule est sur le marché depuis 1973. La littérature scientifique à ce sujet est rare ces 20 dernières années. Son seul avantage est son faible coût.

Amifostine

- Forme : Ethyol®, poudre pour solution pour perfusion par voie intraveineuse 500 mg.
- Indication : hyposialie postradiothérapie. Son administration est préconisée avant ou pendant la radiothérapie si plus de 75 % des parotides reçoivent plus de 40 Gy [18, 40, 47] (cf. site Vidal).
- Mode d'action : l'amifostine est un thiophosphate organique, une des molécules radioprotectrices développées dans le cadre de la guerre nucléaire [48]. Elle joue également un rôle chimio-protecteur et cytoprotecteur.
- Dose : il existe différents schémas de traitement : 200 mg/m² par voie intraveineuse (en 3 min), 15 à 30 minutes avant la radiothérapie standard fractionnée [47] ou 300 mg/m² à j1 à j5 suivi de 200 mg/m² jusqu'à la fin de la radiothérapie.
- Effets secondaires : nausées, vomissements, hypocalcémie par l'induction d'une hypoparathyroïdie, hypotension, lésions cutanées (érythème polymorphe, toxidermie), allergies, une sensation de malaise et des réactions allergiques [38, 47].
- Contre-indications : hypersensibilité à la molécule, hypotension, déshydratation, grossesse.
- Résultats : plusieurs études tendent à démontrer la diminution du risque de développer une xérostomie à long terme. La toxicité touche la moitié des patients [38].

Une revue systématique de Gu et al. [48] comprenant 17 essais contrôlés randomisés et 1167 patients concluait que l'amifostine

pendant la radiothérapie diminuait la xérostomie aiguë et tardive, sans effet protecteur sur la tumeur, mais doit être mis en balance avec sa toxicité.

Pour Riley et al. [18], il existe un niveau de preuve faible que l'amifostine par rapport au placebo ou à l'absence de traitement joue un rôle dans la réduction de la xérostomie modérée à sévère en fin de radiothérapie, et à trois mois de la fin de la radiothérapie, et un niveau de preuve très faible de son rôle dans l'augmentation du FSS et du FSNS.

Le coût est élevé pour une efficacité limitée et une toxicité non négligeable.

Mucomodificateurs et mucolytiques, mucofluidifiants

Le chlorhydrate de bromhexine (Bisolvon®), l'acétylcystéine (Lysomucil®), la carbocystéine (Siroxyl®), Muco RhinatioI® ont une action fluidifiante sur les sécrétions muqueuses et peuvent être d'une certaine aide [14].

Modificateurs de la réponse biologique, utilisés dans le syndrome de Sjögren

- Interféron- α (IFN- α) :
 - forme : pastille,
 - dose : 150 UI per os une ou trois fois par jour,
 - effets secondaires : négligeables sous forme de pastille,
 - effets : action immunomodulatrice.

Deux méta-analyses montrent que l'IFN- α à la dose de 150 UI trois fois par jour a un effet favorable sur l'augmentation du FSNS dans le syndrome de Sjögren. Le déficit en IFN- α dans le syndrome de Sjögren est corrigé par l'apport exogène d'IFN- α dans le but de restaurer la fonction des glandes salivaires. On ne note pas d'amélioration de la xérostomie [34, 41].
- Rituximab :
 - forme : MabThera® 100 mg, Truxima® 500 mg, Rixathon® 100 g (voies intraveineuse ou sous-cutané),
 - mode d'action : anticorps monoclonal chimérique visant l'antigène CD20, exprimé sur les cellules B, hyperactives dans le syndrome de Sjögren [34, 39, 49-51]. Il aurait un effet positif sur le flux salivaire en cas de fonction salivaire résiduelle.

Une méta-analyse de trois études homogènes comprenant 283 participants montre une amélioration à long terme du FSNS après rituximab par rapport au placebo, avec un niveau de preuve intermédiaire [34].
- Epratuzumab : c'est un anticorps monoclonal ciblant CD22, utilisé dans le traitement de maladies auto-immunes. Il pourrait jouer un rôle sur le FSNS dans le Syndrome de Sjögren [49-51].
- Le bélimumab, l'infliximab, l'étanercept ne montrent pas d'amélioration de la sécheresse sur une échelle EVA [49, 51].

Traitements de fond antirhumatismaux (DMARD)

La cyclosporine A, l'hydroxychloroquine, l'azathioprine et la rébamipide ont peu ou pas d'effet sur la salivation. Des études de petite taille comparant les DMARD au placebo n'objectivent pas de différence sur le flux salivaire et la xérostomie à long terme [32, 34, 50].

Oxygénothérapie hyperbare

Elle réduit l'adhérence des granulocytes aux cellules endothéliales, et améliore la filtration capillaire, et donc le débit de production salivaire. Le pH salivaire augmenterait, et ce traitement stimulerait le recrutement des cellules souches au sein des glandes salivaires [52].

Une étude randomisée de 19 patients en 2009 [53] montre moins d'effets secondaires en termes de texture salivaire et de xérostomie après dix minutes de traitement à 2,5 ATA cinq fois par semaine pendant six semaines, juste après avoir terminé la radiothérapie. Le niveau de preuve est insuffisant pour recommander l'oxygénothérapie dans le traitement de la xérostomie postradique. Ce traitement est très onéreux. Il n'y a pas de double aveugle puisque les patients savent s'ils reçoivent l'oxygénothérapie [19].

Herbes chinoises

Une revue systématique du traitement par herbes chinoises dans la xérostomie radio-induite conclut à un niveau de preuve limité de leur efficacité dans l'amélioration de la xérostomie [18, 54].

Chirurgie : transfert de glande salivaire avant radiothérapie

La glande submandibulaire peut être transférée dans l'espace sous-mental. Il s'agit d'un geste chirurgical, non dénué de complication, dont les indications oncologiques doivent être bien posées (pas d'adénopathie à proximité) [38]. Une revue systématique et une méta-analyse de Sood et al. [55] incluant sept articles et 177 patients montreraient un avantage au transfert de la glande submandibulaire avant radiothérapie en termes de FSS, FSNS et de xérostomie. Des biais de sélection des articles ont été mis en évidence [56].

Divers

Il existe de multiples autres traitements dont la dihydroergotamine (Seglor®), la palifermine (Kepivance®), etc. Leur efficacité n'est pas établie.

Traitements futurs

Cellules souches

Elles sont indiquées pour la xérostomie radique. Les cellules souches mésenchymateuses sont identifiées comme une source potentielle de réparation des tissus lésés par la radiothérapie. Elles peuvent être prélevées dans la parotide, les glandes submandibulaires, la moelle osseuse, le tissu adipeux. Ces cellules cultivées in vitro peuvent se différencier en cellules acinaires et canalaire et sont ensuite injectées dans les glandes salivaires. Le résultat est une augmentation de plus de 70 % de la production de salive chez l'animal. Ces techniques sont compliquées et onéreuses, et toujours à l'étude chez l'animal [19, 22, 49].

Thérapie génique

Des cellules épithéliales glandulaires (bien différenciées, de division lente) sont injectées par une canule dans les canaux salivaires par l'intermédiaire d'un vecteur viral ou non viral [19, 22, 49]. Il s'agit essentiellement d'études sur l'animal.

■ Sialorrhées : généralités

Les sialorrhées sont de deux types : une anomalie de la déglutition ou une hypersalivation, se traduisant toutes deux par une salive en excès dans la cavité orale [57, 58]. La déglutition nécessite une capacité cognitive et mentale, un mécanisme de déglutition intact, une sensibilité orale, une occlusion des lèvres et la capacité de tenir la tête droite [59, 60].

Plusieurs causes sont retrouvées :

- les troubles neurologiques (paralysies cérébrales (PC), maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, séquelles d'accident vasculaire cérébral) sont associés à une incapacité d'avaler les sécrétions par perte de coordination du mécanisme de propulsion de la salive vers l'oropharynx. Plus de 40 % des enfants avec PC et 80 % des patients avec une maladie de Parkinson présentent une sialorrhée qui altère fortement leur qualité de vie ;
- une macroglossie ;
- une chirurgie majeure de la cavité orale ;
- des traitements cholinergiques, anticholinestérasiques ; 30 à 80 % des patients schizophréniques traités par clozapine vont présenter une hypersalivation [58] ;
- des causes psychiatriques ;
- une grossesse : une sialorrhée peut apparaître dans les quatre à huit semaines de grossesse, probablement en lien avec une augmentation du β -HCG (*β -human chorionic gonadotropin*) et des œstrogènes, et disparaît à la naissance. Ce phénomène concerne une grossesse sur 1000 [61].

Tableau 6.
Traitements de la sialorrhée.

Traitements comportementaux
Anticholinergiques systémiques
- Glycopyrronium
- Scopolamine
- Sulfate d’atropine
- Teinture de belladone
- Biperiden
- Ipratropium
- Antidépresseurs tricycliques
- Neuroleptiques
- Benztropine
Autres traitements systémiques
- Clonidine
- Mucolytiques
Traitements locaux
- Tropicamide
- Toxine botulique
Chirurgie
- Excision de glandes salivaires majeures
- Transposition canaux salivaires
- Ligature des canaux salivaires
Radiothérapie

■ **Traitement de la sialorrhée**

Dans un premier temps, des traitements comportementaux peuvent être proposés. Ils présenteraient une efficacité relative chez les patients parkinsoniens [59]. Des exercices avec l’orthophoniste sont réalisés chez les enfants ou adultes avec des résultats variables, mais rarement curatifs [58].

Les traitements systémiques peuvent avoir des effets secondaires conséquents et définitifs, sans certitude de leur efficacité [60]. La base du traitement médical est la diminution de l’activité cholinergique systémique ou l’augmentation de l’activité adrénergique. La chirurgie et la radiothérapie peuvent également représenter des options thérapeutiques (Tableau 6). Dans le cas de la grossesse, l’hypnose associée à l’acupuncture peut donner de bons résultats [61].

Traitements anticholinergiques systémiques

Les traitements anticholinergiques, antagonistes des récepteurs muscariniques, bloquent les mêmes récepteurs que ceux activés par les substances cholinergiques. Ces parasympatholytiques diminuent la sécrétion salivaire par le système parasympathique [58-60]. L’hyposalivation est surtout un effet secondaire de ces traitements, et une indication par « procuration ». Ce sont le glycopyrrinium, la scopolamine, l’atropine, la belladone, les antidépresseurs tricycliques.

Les contre-indications sont le glaucome à angle fermé, la rétention urinaire liée à des affections prostatiques. Ces traitements sont mal tolérés par les personnes âgées. Leurs effets secondaires en limitent l’utilisation [58, 60].

Peu d’études comparent l’efficacité des traitements anticholinergiques par rapport à un placebo.

Glycopyrronium ou bromure de glycopyrrolate : Robinul®

- **Forme :** 0,2 mg/ml, solution injectable, ou en sirop (préparation magistrale).
- **Indication :** premier traitement reconnu dans le bavage chez les enfants avec PC [58].
- **Mode d’action :** anticholinergique à longue durée d’action, il est utilisé en anesthésiologie pour ses propriétés antimuscariniques, particulièrement pour diminuer les sécrétions salivaires, trachéobronchiques et pharyngées.
- **Dose :** 0,25 mg à 1 mg trois fois par jour.

- **Effets secondaires :** augmentation de la fréquence cardiaque, troubles de la miction, troubles de l’accomodation.
- **Contre-indications :** myasthénie.
- **Surdosage :** administration de méthylsulfate de néostigmine (0,1 mg par 0,1 mg de bromure de glycopyrrolate administré).
- **Effets :** activité antisialogène puissante et plus durable que celle de l’atropine.

Scopolamine

- **Forme injectable :** scopolamine bromhydrate 0,25 à 0,5 mg/ ampoule :
 - **mode d’action :** parasympathicolytique de type atropinique,
 - **dose :** solution injectable 0,5 mg/2 ml, une demi-ampoule à deux ampoules toutes les quatre heures en sous-cutané,
 - **effets secondaires :** diminue la mobilité intestinale, effet tachycardisant moindre que l’atropine, effet sédatif prédominant, contrairement à l’atropine,
 - **antidote :** physostigmine : 2 à 3 mg en intramusculaire toutes les deux heures jusqu’à ce que les performances cognitives reviennent à la normale ;
- **Patch Scopoderm TTS® :** 1 mg/72 heures, dispositif transdermique placé derrière l’oreille au niveau de la mastoïde :
 - **indication :** maladies chroniques débilantes : PC, autisme, épilepsie [58, 62],
 - **dose :** pose d’un patch dont on évalue l’efficacité et la tolérance clinique toutes les 24 heures (adaptation de la posologie optimale), à utiliser pendant deux semaines. Deux ou trois patchs peuvent être utilisés simultanément,
 - **effets secondaires :** irritabilité, agitation, réaction cutanée,
 - **effets :** un essai prospectif randomisé double aveugle *cross-over* (30 patients) montre une efficacité pendant le traitement (patch 1,5 mg) avec un retour à la normale en 12 à 24 heures après arrêt. Son efficacité à long terme n’est pas connue [62].

Sulfate d’atropine : préparation magistrale [14]

- **Mode d’action :** parasympatholytique à action antimuscarinique au niveau central et périphérique. Il diminue les sécrétions salivaires, bronchiques et la transpiration.
- **Dose :** 0,02 g d’atropine + eau distillée 20 g, cinq gouttes entre les repas trois fois par jour.
- **Effets secondaires :** fatigue, confusion, mydriase, tachycardie, rétention urinaire.
- **Antagoniste :** administration intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée de 1 à 4 mg de physostigmine.

Teinture de belladone : préparation magistrale [14]

- **Mode d’action :** elle est extraite des feuilles de solanacées *Atropa belladonna* qui contient plusieurs alcaloïdes (hyoscyamine, scopolamine et atropine).
- **Dose :** 30 à 50 gouttes/24 heures en deux ou trois prises.
- **Effets secondaires :** tolérance variable, troubles de l’accommodation visuelle et sécheresse buccale.

Autres molécules anticholinergiques

Diverses autres molécules anticholinergiques sont utilisées pour leur effet secondaire de sécheresse buccale :

- **Biperiden :** antiparkinsonnien, sécheresse buccale secondaire [58] ;
- **Ipratropium :** traitement symptomatique du bronchospasme, sécheresse buccale secondaire. C’est un anticholinergique à courte durée d’action. Pour Thomsen et al. [63], il n’y a pas d’effet significatif sur la quantité de salive produite ;
- **antidépresseurs tricycliques** (amitriptyline, imipramine, etc.) [59] ;
- **neuroleptiques** (clorazépate, halopéridol, etc.) ;
- **benztropine.**

Autres traitements systémiques

La clonidine agit par stimulation des récepteurs α-adrénergiques du système nerveux central et diminue l’activation du système

nerveux sympathique. Un effet secondaire très fréquent est la sécheresse buccale (cf. site du *Centre belge d'information pharmacothérapeutique*). Des traitements mucolytiques ont été utilisés dans le but de réduire la viscosité du mucus et pour rendre la déglutition plus aisée, par exemple la carbocystéine [59].

Traitements locaux

Tropicamide

Films intraoraux, ou gouttes, à la dose de 1 ou 2 mg : effet temporaire court sur la sialorrhée. Il s'agit d'un parasympatholytique de synthèse (anticholinergique) dont la structure chimique s'apparente à celle de l'atropine [7, 35].

Toxine botulique

La toxine botulique est une neurotoxine produite par *Clostridium botulinum* qui inhibe la libération d'acétylcholine et d'autres neurotransmetteurs au niveau des jonctions présynaptiques neurosécrétrices dans les glandes salivaires [58-60].

On la propose dans la sialorrhée associée à des troubles neurologiques, en cas d'absence de réponse ou d'intolérance aux anticholinergiques. Elle est injectée dans les glandes salivaires, avec des repères anatomiques externes ou sous contrôle échographique [57, 58]. L'injection peut se faire dans les glandes submandibulaires, ou dans les submandibulaires et les parotides.

Il existe plusieurs types de toxine. La toxine botulique A est la plus utilisée (Xeomin®). Elle a une plus longue durée d'action et moins d'effets secondaires sur le système nerveux autonome, ce qui la fait préférer dans les sialorrhées [60].

Les facteurs influençant la diffusion de la toxine sont liés à la dose et à la concentration, au nombre et à la fréquence d'injections, au calibre de l'aiguille et à la distance de la pointe de l'aiguille par rapport à la jonction neuromusculaire, ainsi qu'au site d'injection. L'injection se fait sous pansement d'Emla®, ou anesthésie locale et parfois générale chez les enfants. La dose standard est de 30 à 40 unités de toxine A par glande salivaire. Le bénéfice peut durer six mois [58].

Les effets secondaires sont une salive plus épaisse (visqueuse), une dysphagie, une xérostomie ou sécheresse buccale (réponse non prédictible), une exacerbation de l'hypersalivation, une douleur locale, une faiblesse à la mastication, jusqu'à l'infection des glandes salivaires et la dysphagie [4, 59, 60], et la parésie faciale [58].

Une méta-analyse [60] comprenant huit études et 181 patients montre l'efficacité de la toxine botulique dans le traitement de la sialorrhée. Les résultats étaient les mêmes pour la toxine A et la toxine B.

Chirurgie

Différentes techniques chirurgicales peuvent être envisagées : excision de glandes salivaires (submandibulaires surtout), transposition des canaux salivaires (canaux de Sténon et de Wharton), ou encore la ligature des canaux salivaires (avec un risque de sialocèle). Cette chirurgie est à proposer pour des cas sévères ne répondant pas aux traitements classiques ou en cas de difficultés à l'utilisation des traitements conservateurs [58].

Radiothérapie

La radiothérapie a également été proposée à des doses faibles de 6,25 à 12,5 Gy. Ce traitement est à réserver aux patients âgés chez qui on ne peut utiliser ni chirurgie ni traitements médicaux [59, 60].

■ Conclusion

Le traitement des hypo- et hyperfonctionnements salivaires reste compliqué et de multiples études ont été réalisées sur l'efficacité des traitements des dysfonctions salivaires. Ces symptômes s'inscrivent le plus souvent dans le cadre de pathologies sous-jacentes importantes, déjà multitraitées (cancer de la sphère orofaciale, syndrome de Sjögren, pathologies neurologiques avec

déficits moteurs). Il faut tenir compte de la disponibilité limitée de certains traitements en fonction de la localisation géographique.

Concernant les traitements topiques de la xérostomie (toutes causes confondues) :

- il existe une absence de niveau de preuve élevé de l'efficacité d'un traitement topique dans le soulagement de la sécheresse buccale [6] :
 - le TGO est plus efficace que la solution aqueuse d'électrolytes en spray,
 - les chewing-gums augmenteraient la production de salive, avec un niveau de preuve faible de leur efficacité par rapport aux substituts salivaires ;
 - il n'y a pas d'essais contrôlés cliniques démontrant l'efficacité de l'acupuncture, des cellules souches et de la thérapie génique sur les dysfonctions salivaires.
- Concernant le traitement de la xérostomie radio-induite :*
- traitements topiques :
 - ils n'apportent pas de niveau de preuve suffisant de leur efficacité (substituts salivaires, acupuncture, ALTENS, laser, herbes chinoises) [43],
 - l'acide citrique et l'acide malique augmentent le flux salivaire avec un risque d'érosion dentaire et de carie ;
 - traitement systémique :
 - il existe des preuves de faible qualité de l'efficacité de l'amifostine et de la pilocarpine dans la sécheresse buccale à court et moyen terme (3 mois) par rapport à un placebo. Les effets indésirables sont importants et le traitement est onéreux,
 - une revue systématique montre que la pilocarpine et la céviméline peuvent diminuer les symptômes de xérostomie et augmenter le flux salivaire par rapport à un placebo [18].

Concernant le traitement dans le syndrome de Sjögren :

- traitement topique : une revue systématique [21] a testé Biotène® Oral Balance gel et dentifrice, acide malique 1 % (Xeros Dentaïd Spray®), les disques Oramoist®, Saliva Orthana® et une huile d'olive vierge avec du lycopène. Les FSS et FSNS ont été mesurés et un questionnaire d'évaluation a été complété par les patients. L'usage d'un spray à 1 % d'acide malique améliore la sensation de sécheresse buccale dans deux études, avec un niveau de preuve faible. Il n'y avait pas d'amélioration avec les autres produits ;
- traitement systémique : une revue systématique [34] ne montre pas de différence significative entre les différents stimulants

“ Points essentiels

- Les hyposalivations et xérostomies altèrent fortement la qualité de vie des patients et peuvent avoir des effets délétères sur la santé orale (caries dentaires, mycoses).
- Il est important de les diagnostiquer correctement en identifiant la pathologie sous-jacente afin d'optimiser la prise en charge.
- Cette prise en charge comprend des mesures générales (évitement des facteurs irritants, hydratation, adaptation de l'alimentation), des substituts salivaires sous forme de spray, gel, bain de bouche et/ou des stimulants salivaires à usage local ou systémique.
- Le syndrome de Sjögren et la radiothérapie sont très fréquemment responsables des hyposalivations et xérostomie. L'amélioration des techniques de radiothérapie et les nouveaux traitements modificateurs de la réponse biologique pourraient limiter l'expression de cette symptomatologie.
- La sialorrhée concerne une population présentant essentiellement des altérations du mécanisme de déglutition. Plusieurs traitements médicaux et chirurgicaux sont proposés. La toxine botulique semble donner de bons résultats.

salivaires dans le syndrome de Sjögren. Il y a un niveau de preuve intermédiaire de l'efficacité de la pilocarpine, du rituximab et de l'interféron- α par rapport au placebo dans l'augmentation du flux salivaire.

À noter que le Sulfarlem S25®, utilisé de manière régulière, n'a jamais prouvé son efficacité ni dans la prise en charge d'un syndrome de Sjögren, ni après radiothérapie.

Concernant la sialorrhée, il y a peu d'études comparant la toxine botulinique et les drogues anticholinergiques. Il n'y a pas de conclusion sur leur effet relatif même si la toxine botulinique semble le traitement à privilégier^[27]. L'utilisation des anticholinergiques par voie systémique montre une efficacité mais au prix d'une toxicité qui limite leur utilisation.

On note par ailleurs des différences de prix importantes entre ces différents traitements, les substituts salivaires et les stimulants salivaires locaux sont peu coûteux, pour une efficacité aléatoire, alors que la pilocarpine et la céviméline ont un prix nettement plus élevé. Les modificateurs de la réponse biologique et traitements de fond antirhumatismaux reviennent encore plus chers, pour une efficacité non prouvée.

En conclusion, la pilocarpine et la céviméline semblent plus efficaces que le reste de la panoplie thérapeutique. Dans le cadre du syndrome de Sjögren, les traitements modificateurs de la réponse biologiques peuvent représenter un espoir d'amélioration de la xérostomie. Dans les séquelles de radiothérapie, les techniques d'IMRT limitent fortement l'irradiation des glandes salivaires avec moins de conséquence en termes de sécheresse. L'avenir est probablement dans les cellules souches et la thérapie génique.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Références

- [1] Pedersen AM, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil* 2018;**45**:730–46.
- [2] Han P, Suarez-Durall P, Mulligan R. Dry mouth: a critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res* 2015;**59**:6–19.
- [3] Ying Joanna ND, Thomson WM. Dry mouth – An overview. *Singapore Dent J* 2015;**36**:12–7.
- [4] Devoize L, Dallel R. Salivation. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine buccale, 28-150-M-10, 2010.
- [5] Vidailhet B, Robin O, Polo A, Bravetti P, Mahler P. Salivation. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Stomatologie, 22-008-A-05, 2000 : 7p.
- [6] Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12). CD008934.
- [7] Agostini BA, Cericato GO, Silveira ER, Nascimento GG, Costa FD, Thomson WM, et al. How common is dry mouth? Systematic review and meta-regression analysis of prevalence estimates. *Braz Dent J* 2018;**29**:606–18.
- [8] Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Ketabi M. The occurrence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a population-based sample of older South Australians. *Spec Care Dentist* 1999;**19**: 20–3.
- [9] Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AM, Proctor G, et al. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhoea: a systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D* 2017;**17**: 1–28.
- [10] Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol* 2017;**35**:468–76.
- [11] Löfgren CD, Wickström C, Sonesson M, Lagunas PT, Christersson C. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health* 2012;**12**:29.
- [12] Hopcraft MS, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J* 2010;**55**:238–44, quiz 353.
- [13] Carubbi F, Alunno A, Gerli R, Giacomelli R. Histopathology of salivary glands. *Reumatismo* 2018;**70**:146–54.
- [14] Muster D. Sialomodulateurs. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Stomatologie, 22-012-A-05, 2001: 4p.
- [15] Plemmons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2014;**145**:867–73.
- [16] Warner BM, Baer AN, Lipson EJ, Allen C, Hinrichs C, Rajan A, et al. Sicca syndrome associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Oncologist* 2019;**24**:1259–69.
- [17] Nevens D, Nuyts S. The role of stem cells in the prevention and treatment of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer Med* 2016;**5**:1147–53.
- [18] Riley P, Glenney AM, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(7). CD012744.
- [19] Lovelace TL, Fox NF, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;**117**:595–607.
- [20] Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(9). CD009603.
- [21] See L, Mohammadi M, Han PP, Mulligan R, Enciso R. Efficacy of saliva substitutes and stimulants in the treatment of dry mouth. *Spec Care Dentist* 2019 [Epub ahead of print].
- [22] Salum FG, Medella-Junior FA, Figueiredo MA, Cherubini K. Salivary hypofunction: an update on therapeutic strategies. *Gerodontology* 2018;**35**:305–16.
- [23] Morales-Bozo I, Ortega-Pinto A, Rojas Alcayaga G, Aitken Saavedra JP, Salinas Flores O, Lefimil Puente C, et al. Evaluation of the effectiveness of a chamomile (*Matricaria chamomilla*) and linseed (*Linum usitatissimum*) saliva substitute in the relief of xerostomia in elders. *Gerodontology* 2017;**34**:42–8.
- [24] Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol* 1999;**35**:132–7.
- [25] Shahdad SA, Taylor C, Barclay SC, Steen IN, Preshaw PM. A double-blind, crossover study of Biotène Oral balance and BioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. *Eur J Cancer Care* 2005;**14**:319–26.
- [26] Kerr AR, Corby PM, Shah SS, Epler M, Fisch GS, Norman RG. Use of a mucoadhesive disk for relief of dry mouth: a randomized, double-masked, controlled crossover study. *J Am Dent Assoc* 2010;**141**:1250–6.
- [27] Frost PM, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Fernandes-Naglik L, Walter JD, Ide M. Impact of wearing an intra-oral lubricating device on oral health in dry mouth patients. *Oral Dis* 2006;**12**:57–62.
- [28] Femiano F, Rullo R, di Spirito F, Lanza A, Festa VM, Cirillo N. A comparison of salivary substitutes versus a natural sialogogue (citric acid) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction: a clinical, randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;**112**:e15–20.
- [29] Gómez-Moreno G, Cabrera-Ayala M, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, Ramírez-Fernández MP, González-Jaranay M, et al. Evaluation of the efficacy of a topical sialogogue spray containing malic acid 1% in elderly people with xerostomia: a double-blind, randomized clinical trial. *Gerodontology* 2014;**31**:274–80.
- [30] 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* 2015;**35**:164–9.
- [31] Taweechaisupapong S, Pese 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* 2006;**51**:333–7.
- [32] Gil-Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;**21**:e355–66.
- [33] Khosravani N, Birkhed D, Ekström J. The cholinesterase inhibitor physostigmine for the local treatment of dry mouth: a randomized study. *Eur J Oral Sci* 2009;**117**:209–17.
- [34] Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S, Mercadante V. Interventions for dry mouth and hyposalivation in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2019;**25**:1027–47.
- [35] Sivaramakrishnan G, Sridharan K. Electrical nerve stimulation for xerostomia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Tradit Complement Med* 2017;**7**:409–13.

[36] Assy Z, Brand HS. A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation. *BMC Complement Altern Med* 2018;**18**:57.

[37] Yang WF, Liao GQ, Hakim SG, Ouyang DQ, Ringash J, Su YX. Is Pilocarpine effective in preventing radiation-induced xerostomia? a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;**94**:503–11.

[38] Ma SJ, Rivers CI, Serra LM, Singh AK. Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: a review. *World J Clin Oncol* 2019;**10**:1–13.

[39] Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;**62**:960–8.

[40] Davies AN, Thompson J. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD003782.

[41] Garlapati K, Kammari A, Badam RK, Boringi M, Soni P. Meta-analysis on pharmacological therapies in the management of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2019;**1**:1–7 [Epub ahead of print].

[42] Chambers MS, Posner M, Jones CU, Biel MA, Hodge KM, Vitti R, et al. Cevimeline for the treatment of postirradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;**68**:1102–9.

[43] Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2017;**66**:64–74.

[44] Jaguar GC, Lima EN, Kowalski LP, Pellizzon AC, Carvalho AL, Boccaletti KW, et al. Double blind randomized prospective trial of bethanechol in the prevention of radiation-induced salivary gland dysfunction in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2015;**115**:253–6.

[45] Cotomacio C, Campos L, Simões A, Jaguar G, Crosato EM, Abreu-Alves F. Influence of bethanechol on salivary parameters in irradiated patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;**22**:e76–83.

[46] Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG, Carvalho AL, Coelho Mde M, Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2007;**43**:137–42.

[47] Lee MG, Freeman AR, Roos DE, Milner AD, Borg MF. Randomized double-blind trial of amifostine versus placebo for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;**63**:142–50.

[48] Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;**9**:e95968.

[49] Quock RL. Xerostomia: current streams of investigation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;**122**:53–60.

[50] van Nimwegen JF, Moerman RV, Sillevs Smitt N, Brouwer E, Bootsma H, Vissink A. Safety of treatments for primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Drug Saf* 2016;**15**:513–24.

[51] Nocturne G, Cornec D, Seror R, Mariette X. Use of Biologics in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;**42**:407–17.

[52] Cankar K, Finderle Z, Jan J. The effect of hyperbaric oxygenation on postradiation xerostomia and saliva in patients with head and neck tumours. *Caries Res* 2011;**45**:136–41.

[53] Teguh DN, Levendag PC, Noever I, Voet P, van der Est H, van Rooij P, et al. Early hyperbaric oxygen therapy for reducing radiotherapy side effects: early results of a randomized trial in oropharyngeal and nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;**75**:711–6.

[54] Nik Nabil WN, Lim RJ, Chan SY, Lai NM, Liew AC. A systematic review on Chinese herbal treatment for radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Complement Ther Clin Pract* 2018;**30**:6–13.

[55] Sood AJ, Fox NF, O'Connell BP, Lovelace TL, Nguyen SA, Sharma AK, et al. Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2014;**50**:77–83.

[56] Wu F, Li C. Comment on the article "salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis" by Sood AJ, et al. published in *Oral Oncol* 2014;50:77–83. *Oral Oncol* 2014;**50**:e41–2.

[57] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: a mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Neurosci* 2018;**51**:12–7.

[58] Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins* 2013;**5**:1010–31.

[59] Young CA, Ellis C, Johnson J, Sathasivam S, Pih N. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD006981.

[60] Vashishta R, Nguyen SA, White DR, Gillespie MB. Botulinum toxin for the treatment of Sialorrhea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;**148**:191–6.

[61] Bronshtein M, Gover A, Beloosesky R, Dabaja H, Ginsberg Y, Weiner Z, et al. Characteristics and outcomes of Ptyalism Gravidarum. *Isr Med Assoc J* 2018;**20**:573–5.

[62] Mato A, Limeres J, Tomás I, Muñoz M, Abuín C, Feijoo JF, et al. Management of drooling in disabled patients with scopolamine patches. *Br J Clin Pharmacol* 2010;**69**:684–8.

[63] Thomsen TR, Galpern WR, Asante A, Arenovich T, Fox SH. Ipratropium bromide spray as treatment for sialorrhea in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;**22**:2268–73.

Pour en savoir plus

Centre belge d'information pharmacothérapeutique. www.cbip.be.
Vidal. www.vidal.fr.

A. Arnal Etienne.
M. Magremanne (magremanne.michele@gmail.com).
Service de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles, Belgique.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Arnal Etienne A, Magremanne M. Usage des sialomodulateurs. EMC - Chirurgie orale et maxillo-faciale 2020;33(3):1-11 [Article 22-012-A-05].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)