

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2023

N° 32

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 14 juin 2023

par

BOHLANDT Amélie

née le 08 / 11 / 1999 / à WISSEMBOURG

**ETUDE COMPARATIVE DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES
DES SUBSTITUTS SALIVAIRES COMMERCIALISES EN FRANCE**

Président : Professeur MEYER Florent

Assesseurs : Professeur JUNG Sophie

Docteur FIORETTI Florence

Docteur WILLMANN Claire

Membre invité : Professeur BALL Vincent

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur Florent MEYER

Doyens honoraires : Professeur Maurice LEQE

Professeur Yousef HAÏKEL

Professeur Corinne TADDEI-GROSS

Professeurs émérites : Professeur Henri TENENBAUM

Professeur Anne-Marie MUSSET

Responsable des Services Administratifs : Mme Marie-Renée MASSON

Professeurs des Universités

Vincent BALL

Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés

Agnès BLOCH-ZUPAN

Sciences Biologiques

François CLAUSS

Odontologie Pédiatrique

Jean-Luc DAVIDEAU

Parodontologie

Youssef HAÏKEL

Odontologie Conservatrice - Endodontie

Olivier HUCK

Parodontologie

Sophie JUNG

Sciences Biologiques

Marie-Cécile MANIERE

Odontologie Pédiatrique

Florent MEYER

Sciences Biologiques

Marilyne MINOUX

Odontologie Conservatrice - Endodontie

Damien OFFNER

Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale

Corinne TADDEI-GROSS

Prothèses

Béatrice WALTER

Prothèses

Matthieu SCHMITTBÜHL

Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux -
Biophysique - Radiologie

Depuis le 1^{er} Juin 2024

Maîtres de Conférences

Youri ARNTZ

Biophysique moléculaire

Sophie BAHI-GROSS

Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation

Yves BOLENDER

Orthopédie Dento-Faciale

Fabien BORNERT

Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation

Claire EHLINGER

Odontologie Conservatrice - Endodontie

Olivier ETIENNE

Prothèses

Gabriel FERNANDEZ

Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale

DE GRADO

Odontologie Conservatrice - Endodontie

Florence FIORETTI

Sciences Anatomiques et Physiologiques - Biophysique - Radiologie

Catherine-Isabelle GROS

Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux -

Nadia LADHARI

Biophysique

Depuis le 1^{er} Juin 2024

David MANCINO

Odontologie Conservatrice - Endodontie

Catherine PETIT

Parodontologie

François REITZER

Odontologie Conservatrice - Endodontie

Marlies SOELL

Parodontologie

Marion STRUB

Odontologie Pédiatrique

Xavier VAN BELLINGHEN

Prothèses

Delphine WAGNER

Orthopédie Dento-Faciale

Etienne WALTMANN

Prothèses

A mon président, co-directeur de thèse et juge,
Monsieur le Doyen, Professeur MEYER Florent,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider, diriger ce travail avec
votre patience, votre rigueur et votre disponibilité.

Je vous remercie également de votre enseignement tout au long de ces
années d'étude.

Que ce travail soit pour vous la preuve de ma reconnaissance.

A ma directrice et juge de thèse,
Madame la Professeur JUNG Sophie,

Vous me faites l'honneur de diriger et de juger cette thèse.

Au cours de mes études, j'ai apprécié votre savoir magistral et la qualité de votre enseignement en odontologie pédiatrique.

Vous avez toujours été très disponible pour me guider pas à pas dans ce travail.

Je tiens à vous exprimer mon profond respect et ma reconnaissance pour votre aide, votre professionnalisme et vos qualités humaines.

A mon juge,

Madame le Docteur FIORETTI Florence,

Vous nous faites l'honneur et le plaisir de juger mon travail.

J'ai pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles tout au long de mes études et notamment lors de mon stage hospitalier au pavillon de Schutzenberger.

Que ce travail soit pour vous la preuve de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon juge,

Madame le Docteur WILLMANN Claire,

Vous me faite l'honneur et le plaisir de juger ce travail.

Merci pour votre rigueur, votre disponibilité et votre accueil chaleureux.

Je vous prie de trouver ici l'expression de toute mon amitié.

A Monsieur le Professeur BALL Vincent,

Je vous remercie d'avoir accepté de nous aider dans ce travail avec votre patience, votre rigueur et votre disponibilité pour la mise en place des protocoles de rhéologie ainsi que l'analyse des résultats.

Je vous remercie également de votre enseignement tout au long de ces années d'étude.

Que ce travail soit pour vous la preuve de ma reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A François, l'amour de ma vie, qui depuis le tout début de l'aventure, a suivi les hauts et les bas, m'a épaulé à travers les difficultés et a su me rassurer lorsque j'avais des moments de doutes et des inquiétudes. Je ne te dirai jamais assez combien je t'aime et je te remercie pour tout l'amour que tu m'apportes au quotidien.

A ma sœur, Noémie, une sœur en or, sur qui je peux toujours compter. Je t'aime fort.

A mes parents, Marie Alice et Hervé, qui sont toujours à mes côtés pour me faire grandir. Merci pour tout, pour votre soutien sans faille et votre aide au quotidien. Merci d'avoir toujours cru en moi. J'espère vous rendre fiers. Je vous aime.

A mes beaux-parents, Nathalie et Thierry, merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté. A Monique et Jean-Philippe, merci de m'avoir accueilli au sein de la famille.

A Emilie, ma sœur de cœur, qui a été là pour tous les moments difficiles notamment lors de la compréhension du principe du rhéomètre et de la microbiologie.

Merci à Laura et Léa, qui m'ont accompagné durant toutes nos études.

Merci à Chloé, Nikita et Appollon, mes petits anges-gardiens sans qui je ne serai pas la femme que je suis aujourd'hui.

Je tiens à remercier les laboratoires Bioextra, Dentaïd, GC, Veafrance, et Sunstar, sans qui ce travail n'aurait pas été possible, en nous fournissant les substituts salivaires nécessaires pour ce travail.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2023

N° 32

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 14 juin 2023

par

BOHLANDT Amélie

née le 08 / 11 / 1999 / à WISSEMBOURG

**ETUDE COMPARATIVE DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES
DES SUBSTITUTS SALIVAIRES COMMERCIALISES EN FRANCE**

Président : Professeur MEYER Florent

Assesseurs : Professeur JUNG Sophie

Docteur FIORETTI Florence

Docteur WILLMANN Claire

Membre invité : Professeur BALL Vincent

Table des matières :

INTRODUCTION	4
I) Physiopathologie de la sécheresse salivaire	6
A) Qu'est-ce que la sécheresse salivaire ?	7
1) Les glandes salivaires	8
a) Glandes salivaires principales	8
b) Glandes salivaires accessoires	10
2) Composition de la salive en conditions physiologiques (12)	10
a) Constituants inorganiques	10
b) Constituants organiques	11
B) Physiopathologie de la sécheresse salivaire	13
1) Etiologies de la sécheresse salivaire	13
2) Méthode diagnostique de la sécheresse salivaire	17
a) Techniques non invasives	19
b) Techniques invasives	20
C) Fonction de la salive et conséquences de la sécheresse salivaire	21
1) Maintien du pH	21
2) Digestion	21
3) Défense de l'hôte	22
4) Cas du patient porteur de prothèse amovible	22
5) Pour résumer...	23
D) Prise en charge du patient présentant une xérostomie	24
1) Les conseils hygiéno-diététiques : une hygiène de vie permettant de limiter la gêne ressentie quotidiennement	24
2) La thérapeutique médicamenteuse : les sialogogues	25
a) Le chlorhydrate de pilocarpine, SALAGEN®	25
b) L'anétholtrithione, SULFARLEM®	26
3) Les substituts salivaires : une solution palliative	27
II) Les substituts salivaires : généralités	29
A) Définition	30
B) Descriptions des produits commercialisés en France	31
III) Réalisation d'une étude comparative des propriétés physico-chimiques des substituts salivaires	40
A) Hypothèses et objectifs de l'étude	41
B) Matériel et méthodes	42
1) Substituts salivaires utilisés	42

2) Salive non stimulée humaine	42
3) Étude rhéologique	43
4) Microbiologie	45
5) Étude de la rémanence du produit	48
C) Résultats	49
1) Rhéologie	49
a) Mise au point du protocole de travail	49
b) Viscosité à 25°C :	52
c) Viscosité à 36°C et comparaison avec la salive :	53
d) Viscosité à une fréquence donnée :	55
2) Etude de l'effet des substituts salivaires sur la formation d'un biofilm de <i>Candida albicans</i> .	56
3) Étude de la vitesse d'évaporation en condition physiologique :	59
D) Discussion	60
1) Étude rhéologique selon la composition des substituts salivaires	60
2) Etude de l'effet des substituts salivaires sur la formation d'un biofilm de <i>Candida albicans</i>	61
3) Étude de la vitesse d'évaporation en condition physiologique :	65
4) Vers une étude du pouvoir lubrifiant des produits ?	65
E) Conclusion	66
IV) Fiche récapitulative des propriétés physico-chimiques des substituts salivaires destinées aux chirurgiens-dentistes	68
V) Conclusions	73
BIBLIOGRAPHIES :	78
ANNEXES	87

INTRODUCTION

La salive joue un rôle essentiel dans le fonctionnement de la sphère oro-faciale. Elle permet le maintien de l'intégrité des muqueuses buccales et des dents du fait de son action lubrifiante, son action de nettoyage, et son action antibactérienne. La salive est essentielle au maintien d'un pH équilibré dans la cavité buccale grâce à son pouvoir tampon. Aussi, elle est fondamentale pour la formation du bol alimentaire, permettant le bon déroulement de l'alimentation grâce à la gustation, l'odorat et la digestion.

La salive est un milieu aqueux composé d'eau, d'électrolytes, de protéines et d'éléments non protéiques tels que des lipides et de la bilirubine. Elle est produite par les glandes salivaires. Or, un dysfonctionnement de ces dernières peut mener à une diminution, voire un arrêt total de la production de salive, conduisant à la sécheresse salivaire.

Le chirurgien-dentiste omnipraticien est amené à rencontrer de plus en plus de patients atteints de sécheresse salivaire dues à des pathologies, au vieillissement de la population ainsi qu'à la polymédication. Une prise en charge adaptée à chaque situation clinique est nécessaire. En cas d'atteinte sévère, seule une mesure palliative basée sur l'utilisation de substituts salivaires permet un soulagement des symptômes.

En France, de nombreux substituts salivaires, avec différentes formes galéniques, sont disponibles en vente libre. Cependant, comment choisir le produit le plus adapté pour nos patients et comment bien les conseiller ?

L'objectif de notre travail de thèse est de proposer une analyse comparative des différents substituts salivaires sur le marché, basée notamment sur l'étude expérimentale de leurs propriétés physico-chimiques. Différents paramètres vont être étudiés tels que les propriétés rhéologiques des substituts, leur capacité d'interaction avec le biofilm buccal, leur pouvoir humectant et lubrifiant, ainsi que leurs propriétés antimicrobiennes.

Les résultats seront synthétisés sous forme d'une fiche récapitulative destinée aux chirurgiens-dentistes afin de les guider dans le choix du produit le plus adapté pour leurs patients.

**I) Physiopathologie de
la sécheresse
salivaire**

A) Qu'est-ce que la sécheresse salivaire ?

La sécheresse salivaire est la conséquence d'un dysfonctionnement des glandes salivaires qui peut mener à une diminution du flux salivaire, appelée hyposialie, voire à un arrêt total de la production de salive, appelée asialie (1).

Le terme « xérostomie » désigne quant à lui la sensation subjective de sécheresse buccale, qui n'est pas forcément associée à une diminution de la sécrétion salivaire (2).

La prévalence de la sécheresse salivaire est variable en fonction de la définition employée, selon que l'on considère la sensation subjective de xérostomie ou un défaut quantitatif du débit salivaire. Celle-ci augmente avec l'âge, et est plus fréquente chez les individus de sexe féminin ainsi que dans la population caucasienne (3). La prévalence de la sécheresse salivaire est estimée à 20% dans la population générale et à plus de 46% au-delà de l'âge de 75 ans (2).

Cet état se traduit pour le patient par des symptômes tels qu'un dessèchement de la cavité buccale et la gorge, des sensations possibles de dysesthésie, et peut avoir pour conséquence le développement de lésions de la muqueuse buccale ainsi que des lésions de l'organe dentaire par manque de lubrification de la cavité buccale. La sécheresse salivaire est donc associée à une augmentation du risque carieux. De plus, un défaut quantitatif de salive provoque un déséquilibre du microbiote buccal favorisant le développement d'espèces bactériennes parodonto-pathogènes. La présence de ces bactéries pathogènes cumulée à l'hyposialie favorise la persistance de plaque, est à l'origine et entretient l'inflammation du parodonte. Cette inflammation favorise le développement des maladies parodontales. L'hyposialie permet notamment le développement excessif de *Candida albicans*, qui est présent de manière physiologique dans le microbiote buccal. L'accumulation anormale de *Candida albicans* favorisée par l'hyposialie associée à un déséquilibre de la flore buccale sont des facteurs augmentant le risque de survenue de candidose (4). La sécheresse salivaire peut également avoir une incidence sur les fonctions orales, notamment sur l'élocution et la déglutition, et peut rendre le port de prothèses difficile (5) (6).

L'ensemble de ces paramètres mène à une véritable situation d'inconfort continu voire de handicap pour le patient avec une altération significative de la qualité de vie. Elle constitue donc un motif de consultation auprès du chirurgien-dentiste (2).

1) Les glandes salivaires

Les glandes salivaires sont des glandes dites exocrines qui, produisent de la salive en direction du tube digestif dans le but de participer aux premières étapes de la digestion. La salive permet également de protéger la cavité buccale.

Il existe deux catégories de glandes salivaires : les glandes salivaires principales et les glandes salivaires accessoires. Les glandes salivaires principales sont au nombre de six, soit trois paires réparties de manière bilatérale et symétrique. On distingue les glandes parotides, les glandes sous-mandibulaires, et les glandes sublinguales. Elles sont à l'origine de 90% de la production salivaire.

Les glandes salivaires accessoires sont des glandes dites « mineures » tapissant l'ensemble de la cavité buccale c'est-à-dire la face muqueuse de la lèvre inférieure, la face interne des joues et le palais. Elles sont beaucoup plus nombreuses, de l'ordre de plusieurs centaines, mais sont à l'origine de seulement 10% de la production salivaire.

a) Glandes salivaires principales

Les glandes salivaires principales sont situées dans des loges anatomiques individualisées. Elles sont de trois types :

- Les glandes parotides ;
- Les glandes sublinguales ;
- Les glandes sous-mandibulaires.

Les glandes parotidiennes sont les glandes les plus volumineuses. Elles sont situées dans la loge parotidienne, en arrière de la branche mandibulaire, et en avant des oreilles, entre le muscle masséter et le revêtement cutané (7). Le poids moyen d'une de ces glandes est de 25g (8). La salive produite est séreuse (liquide). Elle est déversée par le canal de Sténon qui s'abouche au niveau de la deuxième molaire maxillaire. Les glandes parotides produisent environ 25% du débit salivaire (9).

Les glandes sublinguales sont situées sous la muqueuse du plancher buccal. Elles possèdent 10 à 12 canaux excréteurs, dont les canaux de Wahliter et Rivinus qui déversent la salive dans le plancher buccal. Elles produisent une salive plus épaisse

et visqueuse que la salive d'origine parotidienne, soit une salive dite « muqueuse » et moins abondante que les autres glandes principales (5%) (10).

Enfin, les **glandes sous-mandibulaires**, aussi appelées glandes submandibulaires ou sous-maxillaires, se situent le long de la face médiale de la mandibule. Elles sont responsables de plus de 60% de la production salivaire en produisant une salive dite « mixte », à la fois muqueuse et séreuse (9). Elles déversent la salive au niveau de la base du frein de la langue grâce au canal de Wharton (7).

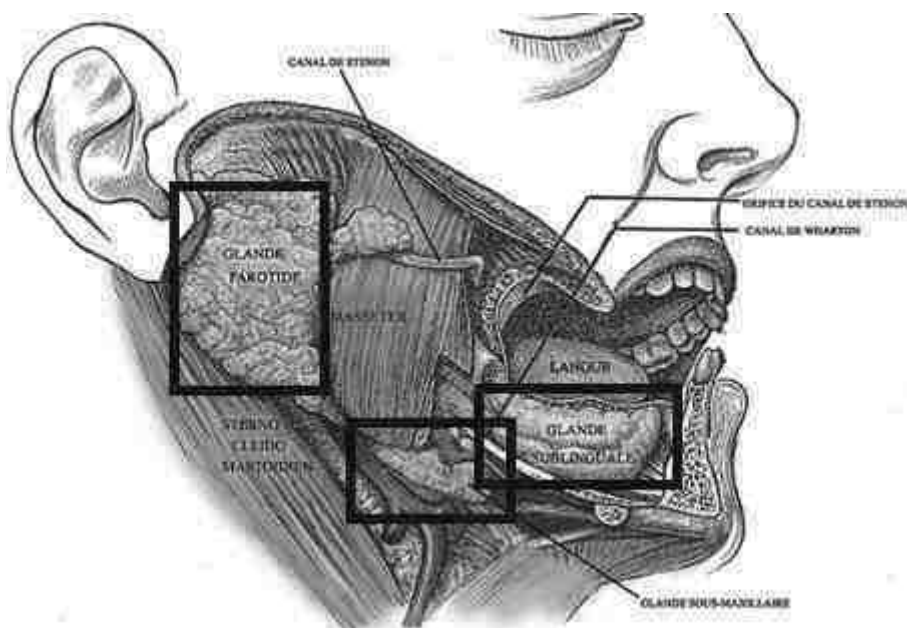


Figure 1 : Schéma anatomique des glandes salivaires principales (11).

Glandes	Situation anatomique	Type de salive	Quantité
Parotides	Le long de la branche montante de la mandibule	Liquide, fluide : séreuse	25%
Sublinguales	Sous le frein de la langue.	Plus épaisse, beaucoup plus visqueuse : muqueuse	5%

Sous- mandibulaires	Sur l'angle de la mandibule, sous la branche horizontale de la mandibule.	Mixte	60%
--------------------------------	--	--------------	-----

Figure 2 : Tableau récapitulatif des localisations anatomiques des glandes salivaires principales et du type de salive produite par chacune d'entre elles.

b) Glandes salivaires accessoires

Les glandes salivaires accessoires sont de petites tailles. Présentes en grand nombre (>100), elles sont réparties dans l'ensemble de la cavité buccale au niveau du chorion des muqueuses labiales, jugales, palatines, vélares, à proximité des trigones rétromolaires, linguales (glandes de Von Ebner), et du plancher buccal. Elles sont situées dans le chorion de la muqueuse (9).

Elles participent à seulement 10% de la production salivaire (10).

2) Composition de la salive en conditions physiologiques (12)

La salive est un milieu aqueux composé à 95% d'eau, 3% de matière organique (protéines), et 2% de matière inorganique (électrolytes) (13).

a) Constituants inorganiques

La phase inorganique de la salive composées d'électrolytes comme le cation sodium, l'anion chlorure, le cation potassium, l'anion phosphate, le cation calcium, l'anion bicarbonate et d'autres ions à plus faibles concentrations.

Les concentrations en électrolytes sont proportionnelles au débit et à la sécrétion salivaire. Plus la sécrétion salivaire est importante, plus la concentration en électrolytes est importante. Cette concentration en électrolytes peut être multipliée par dix lors d'une stimulation salivaire.

Dans la salive dite « non stimulée », c'est-à-dire la salive produite en dehors de toute prise alimentaire, la concentration en électrolytes (notamment le chlorure et le sodium)

est faible : la salive est dite hypotonique. Cette hypo-osmolarité permet la dissolution des sels présents dans l'alimentation et ainsi de ressentir le goût salé grâce aux bourgeons du goût.

A l'inverse, pour la salive dite « stimulée », c'est-à-dire la salive produite pendant une prise alimentaire, l'osmolarité et donc la concentration en électrolytes augmente.

La présence de calcium et de potassium dans la salive permet un phénomène de reminéralisation des tissus dentaires lors d'une exposition alimentaire de type acide sur les dents (*détaillé dans C.1 : fonctions de la salive dans la cavité buccale*).

Enfin, le bicarbonate est un constituant primordial car il possède un pouvoir tampon permettant le maintien du pH salivaire aux alentours de 7 en permanence.

Les constituants inorganiques de la salive ont donc une triple action :

- Un pouvoir tampon afin de conserver un pH stable en permanence ;
- Une capacité de reminéralisation des tissus dentaires lors d'une exposition alimentaire de type acide (*(détaillé dans C.1) Fonctions de la salive dans la cavité buccale*) ;
- Une amplification du phénomène de gustation (12).

b) Constituants organiques

La phase organique est composée en grande majorité de protéines, mais également d'éléments non protéiques (acides aminés libres, lipides, bilirubine).

Deux types de protéines sont retrouvés dans la salive :

- Les protéines intrinsèques produites et excrétées par les cellules acinaires des glandes salivaires ;
- Les protéines extrinsèques provenant d'autres cellules de l'organisme, notamment du sérum avec les immunoglobulines produites par les plasmocytes et l'albumine (5%) (12).

Ces protéines permettent un pouvoir lubrifiant via les glycoprotéines, une fonction enzymatique participant aux premières étapes de la digestion, une fonction antimicrobienne et une protection des tissus minéralisés.

La lipase et l'alpha-amylase sont des enzymes qui participent au processus de digestion en hydrolysant des sucres complexes comme l'amidon (*détaillé dans C.1 : fonctions de la salive dans la cavité buccale*) (2).

Les autres enzymes présentes dans la salive participent à la défense de l'hôte contre les agents pathogènes (immunité innée). Il s'agit par exemple du lysozyme (qui est capable de détruire la paroi des bactéries à Gram positif) et de la lactoperoxydase (14).

Différentes catégories de protéines sont présentes dans la salive.

Les **mucines** sont des glycoprotéines majoritaires dans la salive. Elles sont à l'origine de la viscosité et du pouvoir lubrifiant de la salive. Elles sont produites par les glandes sublinguales (15).

Les **protéines riches en proline** permettent l'homéostasie du calcium dans le cadre du phénomène de déminéralisation-reminéralisation des tissus dentaires ainsi que la digestion d'éléments comme le fer (*détaillé dans C.1 : fonctions de la salive dans la cavité buccale*).

La **lactoferrine** est une protéine extrinsèque, qui est produite par les cellules épithéliales de la muqueuse buccale et les polynucléaires neutrophiles. Elle interagit avec le fer et permet de priver les bactéries de fer. En effet, le fer est un élément essentiel à la multiplication cellulaire des bactéries. Une privation de fer diminue donc la prolifération bactérienne.

Les **histatines** ont une activité antifongique et sont produites par les glandes salivaires principales.

Les **stathérines** sont des protéines glycosylées riches en résidus tyrosine et tyrosine glycosylée. Elles ont aussi une fonction d'homéostasie du calcium en permettant l'initiation de la reminéralisation des tissus dentaires. Cependant elles permettent aussi l'adhésion bactérienne sur les surfaces amélaire.

Les **défensines** sont des peptides antimicrobiens extrinsèques ayant une fonction antibactérienne et une fonction d'immunomodulation par chimiotactisme.

Les **immunoglobulines de type A** sont les immunoglobulines majoritaires dans la salive. Leur production va être liée à une réaction immunitaire lors d'une exposition d'agents antigéniques à la surface des muqueuses. Elles permettent la défense de l'hôte face à des agents pathogènes.

La salive humaine contient un nombre important d'autres molécules qui sont présentes à de faibles concentrations comme l'urée, le glucose, la créatinine, le cholestérol, certains facteurs de croissance (EGF Epithelial Grow Factor, ...), certaines cytokines (2, 4, 6, 10, TNF alpha, TGF beta), ainsi que de nombreuses hormones : cortisol, hormones stéroïdiennes.

B) Physiopathologie de la sécheresse salivaire

1) Etiologies de la sécheresse salivaire

Les étiologies de la sécheresse salivaire sont multiples.

Elle peut être la **conséquence d'une prise médicamenteuse**, et est dans ce cas est **réversible** à l'arrêt du traitement (16). Plus de 500 médicaments ont été associés à une sécheresse salivaire (17). Les classes médicamenteuses associées à une sécheresse salivaire sont les alpha-bloquants, les diurétiques, les psychotropes, les antiparkinsoniens, les anti-diabétiques oraux, les antalgiques à action centrale, les anticholinergiques, les antispasmodiques (18).

Les traitements pharmaceutiques luttant contre des **atteintes systémiques** comme le diabète ou l'hypertension artérielle, peuvent donc avoir comme conséquence de provoquer une hyposialie.

Lors d'une atteinte d'un **dysfonctionnement neurologique**, comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, les traitements médicamenteux mis en place ont pour effets secondaires de provoquer une hyposialie (19). Aussi, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, le patient peut oublier de boire suffisamment d'eau et conduire à aggraver cet état de sécheresse salivaire (20).

La liste des médicaments induisant la sécheresse salivaire n'est pas exhaustive. Ci-dessous, on citera (17) :

CLASSE MEDICAMENTEUSE	DENOMINATION INTERNATIONNALE	COMMUNE
Antispasmodiques	Atropine	
Antidépresseurs	Citalopram	
Antipsychotiques	Clozapine Lithium Rispéridone Methyldopa	
Alphabloquants	Alfuzosine Tamsulosine	
Anxiolytiques	Diazépam	
Antimigraineux	Rizatriptan	
Antalgiques	Morphine Tramadol Dihydrocodéine Fentanyl	
Antiarythmiques	Diurétiques Furosémide	
Antihypertenseurs	Clonidine Rilménidine	
Inhibiteurs de la pompe à protons (médicaments gastro-intestinaux)	Oméprazole Lansoprazole	
Immunomodulateurs	Interféron alpha Bevacizumab	
Beta bloquants	Timolol Metoprolol	
Bisphosphonates	Alendronate	
Anti-inflammatoire non stéroïdien	Naproxène	
Hypoglycémiant	Insuline Sulfamide hypoglycémiant	

Figure 3 : tableau récapitulatif des principaux médicaments pourvoyeurs de sécheresse salivaire

La sécheresse salivaire peut également être un symptôme de certaines maladies systémiques, en particulier de certaines **maladies auto-immunes**. Elle représente par exemple une des principales manifestations du syndrome de Sjögren et fait partie du tableau clinique de la sclérodémie systémique (21).

Le **syndrome de Sjögren** est une maladie auto-immune systémique qui atteint majoritairement les femmes. Il s'agit d'une exocrinopathie auto-immune dont les signes cliniques majeurs sont un syndrome sec (ophtalmique et buccal notamment), souvent associée à une parotidomégalie (unilatérale ou bilatérale). D'autres atteintes systémiques variées (cardiaque, articulaire, neurologique, ...) peuvent être présentes. Le syndrome de Sjögren est caractérisé par une destruction à médiation immunitaire de l'architecture normale des glandes salivaires exocrines par des lymphocytes B et T activés de manière chronique (lymphocytes autoréactifs). L'atteinte des glandes salivaires va conduire à une altération de la production salivaire, entraînant ainsi une sécheresse salivaire (5).

La **radiothérapie cervico-faciale** qui fait partie de l'arsenal thérapeutique des cancers des voies aérodigestives supérieures, est pourvoyeuse de **séquelles** dont l'hyposialie par destruction du tissu glandulaire salivaire (1). En effet, plus de 65% des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou traités par radiothérapie externe présentent une sécheresse salivaire (22).

Cependant, en cas de radiothérapie, la diminution du débit salivaire n'impacte pas toutes les glandes salivaires, mais uniquement celle(s) qui se trouve(nt) dans le champ d'irradiation. Or, comme nous l'avons vu, chaque type de glandes salivaires produit un type de salive particulier (voir *figure 2*). Le patient aura donc une modification du type de salive globale qui sera plus ou moins séreuse ou visqueuse selon la localisation du champ d'irradiation.

La **dénutrition** représente l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel. Elle est provoquée par une alimentation ou une assimilation déficitaire, c'est-à-dire un manque d'apport calorique, conduisant à des altérations délétères de l'ensemble des tissus et des fonctions physiques et mentales de l'individu atteint de dénutrition (23). Un lien de cause à effet existe entre la diminution du débit salivaire, soit la sécheresse salivaire, et la dénutrition (24). En effet, plusieurs études démontrent l'association entre la dénutrition chez les personnes âgées et la sécheresse salivaire comme l'étude

de Lindmark et al., l'étude d'Andersson et al., l'étude de Mesas et al. (25) (26) (27) (28).

Le **vieillessement** est un phénomène complexe et multifactoriel d'altération naturelle et progressive des fonctions corporelles (29).

Avec l'âge, les glandes salivaires entrent dans un phénomène dit de sénescence se traduisant par une atrophie et une diminution du volume des acini, une irrégularité des canaux sécrétoires, parallèlement accompagnée d'une augmentation du tissu conjonctif fibreux et du tissu adipeux. Le débit de salive dit « non stimulé » est alors réduit.

De ce fait, le vieillissement de l'individu provoque une diminution physiologique du flux salivaire, provoquant ainsi l'hyposialie (30) (31).

La salive est constituée essentiellement d'eau (*voir partie 2) composition de la salive en conditions physiologiques*). C'est pourquoi une diminution de l'homéostasie de l'eau corporelle provoquée par un manque d'apport hydrique, soit **la déshydratation**, entraîne une sécheresse salivaire par manque du composant majoritaire salivaire (32).

Lorsque le tissu glandulaire est remplacé par un tissu fibreux, comme dans le cas de **la fibrose kystique**, l'altération structurale de l'architecture de la glande exocrine rend les acini non fonctionnels. La glande salivaire atteinte de fibrose kystique ne peut plus produire un flux salivaire optimal, entraînant une diminution du débit salivaire et donc une sécheresse salivaire (33).

Enfin, en cas de **respiration buccale**, l'air inspiré assèche l'ensemble de la cavité orale, c'est-à-dire, les muqueuses, les tissus dentaires et la salive (34).

Les principales étiologies de l'hyposialie sont énumérées dans le tableau ci-dessous :

ETIOLOGIES DE L'HYPOSIALIE
_ Origine médicamenteuse, iatrogène (<i>voir Figure 3</i>)
_ Auto-immune : Syndrome de Sjögren, sclérodémie systémique ...
_ Symptôme d'une pathologie systémique : hypertension artérielle, diabète, ...
_ Antécédent/ radiothérapie/ irradiation cervico-faciale en cours
_ Respiration buccale

- _ Dénutrition
- _ Déshydratation
- _ Dysfonctionnement neurologique (maladie de Parkinson, ...)
- _ Fibrose kystique des glandes salivaires
- _ Vieillesse

Figure 4 : tableau récapitulatif des étiologies de l'hyposialie

2) Méthode diagnostique de la sécheresse salivaire

Physiologiquement, la sécrétion salivaire moyenne est de 0.5mL/min. Le débit salivaire varie de manière circadienne et est soumise à la stimulation des glandes salivaires lors des repas. En cas de stimulation des glandes salivaires lors de la mastication d'un aliment, la salive est dite « stimulée ». A l'inverse, la salive est dite « non stimulée » (15).

Afin d'objectiver la sécheresse salivaire, des mesures du débit salivaires doivent être effectuées. Les valeurs de références sont les suivantes (35):

Stade d'hyposialie	Débit de salive non stimulée	Débit de salive stimulée
Absence d'hyposialie	$\geq 0.5\text{mL}/\text{min}$	$\geq 1.00 \text{ mL}/\text{min}$
Hyposialie modérée	$0.10 < x < 0.20\text{mL}/\text{min}$	$0.70 < x < 1.00\text{mL}/\text{min}$
Hyposialie sévère	$< 0.10\text{mL}/\text{min}$	$< 0.70\text{mL}/\text{min}$

Figure 5 : Valeurs des débits salivaires stimulées et non stimulées selon la méthode de Sreebny et Valdini (35) (4)

Sreebny et Valdini ont défini l'hyposialie comme un flux salivaire non stimulé inférieur à 0,10 mL/min et un flux salivaire stimulé inférieur à 0,70 mL/min (35).

Après une étude approfondie des antécédents médicaux du patient, une analyse subjective est réalisée dans un premier temps à l'aide de questionnaires (2).

Différentes échelles sont possibles : des échelles binaires, des échelles de notation catégorielle, ou des échelles d'évaluation analogiques (36).

Par exemple, Fox et al. ont développé un questionnaire binaire relatant la sévérité de la sécheresse buccale, traduisant l'hyposialie. Le patient doit simplement répondre de manière affirmative ou non aux questions suivantes :

- La quantité de salive dans votre bouche semble-t-elle trop faible, trop importante ou vous ne le remarquez pas ?
- Avez-vous des difficultés à avaler ?
- Avez-vous la bouche sèche lorsque vous mangez ?
- Buvez-vous des liquides pour vous aider à avaler des aliments secs ?

Un ensemble de réponses affirmatives aux questions est associée à une hyposialie (37).

Le questionnaire de van der Putten et al. résume le questionnaire de Thomson et al. en cinq et onze éléments respectivement : la présence ou non d'une bouche sèche lors des repas, la présence ou non d'une bouche sèche, une difficulté ou non à manger des aliments secs, à avaler certains aliments, la sensation de lèvres sèches ou non (38).

Chacune des réponses possède un score, qui est additionné à la fin du questionnaire pour obtenir une note finale permettant de quantifier l'inconfort du patient (36).

Sreebny et Valdin ont établi un lien entre l'hyposialie et la xérostomie grâce à leur questionnaire, via la question « avez-vous l'impression d'avoir la bouche sèche en générale ? » (39).

Enfin Pai et al. ont proposé une échelle visuelle analogique horizontale de 100mm en huit items où les patients évaluent leur xérostomie (40).

Pour rappel, la xérostomie est une sensation subjective de sécheresse buccale, sans forcément d'une hyposialie associée. Une évaluation objective via des tests salivaires est néanmoins primordiale afin de poser le diagnostic d'hyposialie.

La sialométrie est la mesure du débit salivaire, qui peut être réalisée de manière non invasive et de manière invasive (41).

a) **Techniques non invasives**

Il existe plusieurs techniques d'évaluation de la sécrétion salivaire non invasives : la méthode de drainage, la méthode de crachement, et la méthode d'aspiration.

La **méthode de drainage** et la **méthode de crachement** sont similaires au niveau de leurs protocoles avec pour seules différences le récipient contenant l'échantillon de salive et la manière de l'évacuer de la cavité buccale.

Ces deux méthodes consistent à collecter de la salive totale non stimulée, soit au réveil, soit à distance d'un repas (au moins 2 heures), en laissant écouler la salive passivement dans un récipient toutes les 2 minutes pendant une période de 6 minutes (35). Pour la méthode de drainage, la salive dite entière est écoulée passivement dans un récipient. Tandis que pour la méthode par crachement, la salive est crachée dans un tube (5). La quantité de salive collectée est exprimée en mL/min et correspond au débit salivaire. Ces méthodes permettent une évaluation objective du débit salivaire.

Pour étudier le débit de salive totale stimulée, un protocole similaire est appliqué mais il inclut une stimulation salivaire via la mastication d'un morceau de paraffine ou chimiquement par l'utilisation d'acide citrique (35).

Le **test de Saxon** consiste à insérer dans la bouche du patient une éponge stérile pendant deux minutes. Le débit salivaire est quantifié en pesant la compresse avant et après la mastication (42).

Laudenbach et coll. proposent aussi un prélèvement avec des compresses insérées dans le sillon sublingual, laissées en place pendant 5 min puis comprimées pour récupérer la salive sécrétée. Le patient ne doit pas déglutir et son visage doit être incliné vers le sol. Cependant, la fiabilité de ce protocole de prélèvement doit encore être étudiée (43).

La **méthode par aspiration** correspond à un prélèvement de salive non stimulée par le biais d'une aspiration en plastique reliée à un pot d'aspiration utilisée en chirurgie. On quantifiera le débit via les graduations du pot (44).

De plus, le **test dit « au sucre »** permet d'apprécier de manière grossière la présence ou non d'hyposialie (45). Un morceau de sucre est placé sous la langue du patient et le praticien évalue la vitesse de fonte du morceau de sucre. Une hyposialie est relevée en cas de non-dissolution du morceau de sucre au-delà de quatre minutes (46).

b) Techniques invasives

Différentes techniques plus invasives ont été étudiées mais leur utilisation reste limitée de par leur caractère invasif, douloureux ou leur coût élevé (2).

Par exemple, la scintigraphie des glandes salivaires permet une bonne mesure quantitative du débit salivaire grâce à l'utilisation de technétium 99, mais sa valeur de diagnostic positif ne dépasse pas les 25% (47). Aussi, la mise en œuvre de cette technique dans une pratique quotidienne est beaucoup plus difficile.

La sialographie est une procédure invasive durant laquelle un produit de contraste radio-opaque est injecté de manière rétrograde dans le système canalaire des glandes salivaires via les orifices Sténon ou Wharton. Cette technique permet d'apprécier l'architecture des glandes salivaires, sans pour autant quantifier le débit salivaire. Aussi, étant relativement longue et souvent inconfortable pour le patient, c'est une méthode peu utilisée actuellement (48).

La sialographie guidée par l'échographie Doppler est encore en étude mais pourrait gagner en intérêt en tant qu'outil diagnostique (49).

D'autres méthodes pourront également être utilisées pour faciliter le diagnostic d'hyposialie telles que l'évaluation de la qualité de la mucine, de la viscosité de la salive présente en bouche, ainsi que des propriétés tribologiques (pouvoir lubrifiant, propriétés de frottement). Des études sont encore nécessaires pour valider ces méthodes sur le plan clinique (2).

C) Fonction de la salive et conséquences de la sécheresse salivaire

La salive joue un rôle essentiel dans le fonctionnement de la sphère oro-faciale. Elle permet le maintien de l'intégrité des muqueuses buccales et des dents du fait de son action lubrifiante, de nettoyage, et son action antibactérienne (15).

1) Maintien du pH

La salive est essentielle au maintien d'un pH équilibré dans la cavité buccale grâce à son pouvoir tampon. Le pH physiologique de la salive dans la sphère orale se situe entre 5,5 et 7, ce qui va limiter la déminéralisation des hydroxyapatites composant l'émail dentaire. Les tissus durs vont en effet se déminéraliser lorsque le pH diminue, ce qui peut être contre balancé par un phénomène de reminéralisation des surfaces dentaires, dépendante de la concentration en calcium, en phosphate et du pH (50).

En effet, l'hydroxyapatite composant l'émail dentaire possède un seuil de reminéralisation à un pH de 5,5. Lorsque l'organe dentaire est confronté à un aliment ou une substance ayant un pH inférieur à 5,5, la salive permet de conserver une homéostasie des minéraux composants l'émail, c'est-à-dire, une absence de perte de tissu dentaire. Au contraire, dans le cas de l'hyposialie ou asialie, la diminution ou l'absence de salive entraîne un risque accru de contracter des pertes de tissus dentaires (51).

La salive permet donc de protéger et de maintenir les tissus dentaires et parodontaux dans le temps (2).

2) Digestion

La salive est également fondamentale pour la formation du bol alimentaire, contribuant au bon déroulement de l'alimentation grâce à la gustation et la digestion.

Lors de la mastication, la salive permet l'humidification de la bouche, qui est une étape fondamentale à la solubilisation des substances chimiques au niveau des bourgeons du goûts. En cas d'absence de salive, la gustation est en effet altérée et le patient va présenter une dysgueusie (52).

La viscosité de la salive est conférée par les mucines, qui sont des glycoprotéines essentielles à la lubrification du fait de leur capacité à former un hydrogel de part leurs caractéristiques viscoélastiques. La salive permet donc l'enrobage et le modelage du bol alimentaire afin d'être lubrifié et de pouvoir poursuivre son chemin dans l'œsophage pour la digestion. En cas de diminution ou d'absence de salive, déglutir devient inconfortable pour le patient : on parle alors de dysphagie (5).

La salive permet de plus de débiter la digestion en hydrolysant l'amidon présent dans le bol alimentaire grâce à l'amylase salivaire (2) (53).

En dehors de la mastication, l'humidification de la bouche est indispensable pour l'élocution du sujet. Sans salive, parler et prononcer certaines syllabes devient plus compliqué pour le patient (1).

3) Défense de l'hôte

Enfin, un des rôles fondamentaux de la salive est sa capacité de défense de l'hôte grâce à son action antimicrobienne. Elle contient de nombreuses molécules bactéricides (les lysozymes), virucides et fongicides tels que des peptides antimicrobiens (les lactoperoxydases, les lactoferrines, les histatines, les défensines, les stathérines, etc).

Par exemple, les lysozymes et la lactoperoxydase contenues dans la salive permettent de détruire les parois bactériennes et d'interagir avec le métabolisme bactérien des microorganismes pathogènes, notamment ceux à l'origine de la carie dentaire (14).

La présence de salive contribue donc à la protection contre la carie dentaire.

4) Cas du patient porteur de prothèse amovible

Lorsqu'un patient est appareillé avec une prothèse amovible, qu'elle soit partielle ou complète, la salive joue un rôle essentiel dans son adhésion et dans le confort pour le patient. En effet, la salive permet d'obtenir un effet de succion augmentant la rétention prothétique et sa capacité lubrifiante permet au patient d'avoir un certain confort, contribuant à l'acceptation de sa prothèse (54). Effectivement, en cas de défaut quantitatif de salive, la prothèse amovible n'est plus rétentive, provoque

des blessures par frottements au niveau des muqueuses orales, et est inconfortable pour le patient. Cela peut mener à un échec prothétique avec absence de port de la prothèse (6).

5) Pour résumer...

La salive est donc un élément fondamental pour le maintien des tissus buccaux, la digestion, la perception de certains sens (olfaction, gustation), la défense de l'hôte contre les pathogènes et améliore le port de prothèses amovibles.

La diminution de la sécrétion salivaire se traduit pour le patient par des symptômes tel qu'un dessèchement de la cavité buccale et du pharynx, et peut provoquer des douleurs et des lésions de la muqueuse buccale. Aussi, en cas de défaut quantitatif de flux salivaire, le microbiote de la cavité buccale est perturbé et peut mener à l'apparition de pathogène opportuniste (55). En effet, en l'absence de salive, elle ne peut pas effectuer son action de nettoyage des muqueuses orales et des tissus dentaires. Les bactéries parodonto-pathogènes persistent donc dans la cavité buccale et altèrent le microbiote oral. Cela entraîne une augmentation du risque carieux et favorise le développement des maladies parodontales ainsi que des candidoses (5). Cela peut avoir une incidence sur l'élocution et la déglutition et peut rendre le port de prothèses amovible difficile (6).

L'ensemble de ces paramètres mène à une véritable situation de handicap et d'inconfort continu pour le patient avec une altération significative de la qualité de vie (53). La sécheresse salivaire est gênante, voire handicapante et peut devenir un motif de consultation auprès du chirurgien-dentiste (2).

Ci-dessous, un tableau récapitulatif des complications cliniques pour le patient atteint d'hyposialie.

COMPLICATIONS CLINIQUES DE LA SECHERESSE SALIVAIRE
_ Sensation de soif, dessèchement de la bouche et de la gorge
_ Risque carieux augmenté
_ Rétention de plaque dentaire plus importante
_ Risque de développer une maladie parodontale augmenté : gingivite ou parodontite

- | |
|--|
| _ Risque de saignement spontané des muqueuses orales |
| _ Risque de développer une candidose augmenté |
| _ Risque de développer des lésions ulcéreuses |
| _ Risque augmenté de développer une infection buccale et/ou oropharyngée |
| _ Inconfort constant, situation d'handicap quotidien, douleurs |
| _ Difficulté d'appareillage prothétique amovible/ inconfort prothétique |
| _ Dysgueusie |
| _ Dysphagie |
| _ Altération de l'olfaction |
| _ Altération de l'élocution |
| _ Halitose |

Figure 6 : tableau récapitulatif des complications de l'hyposialie (56).

D) Prise en charge du patient présentant une xérostomie

La prise en charge de la sécheresse salivaire repose sur différentes mesures telle que des mesures hygiéno-diététiques et des traitements stimulant la sécrétion salivaire appelés sialogogues. Mais en cas de diminution très importante de la sécrétion salivaire et d'asialie, seules des mesures palliatives, basées sur l'utilisation de substituts salivaires, permettent de soulager les symptômes, mais de manière souvent transitoire.

1) Les conseils hygiéno-diététiques : une hygiène de vie permettant de limiter la gêne ressentie quotidiennement

La sécheresse salivaire est gênante, voire handicapante et peut devenir un motif de consultation auprès du chirurgien-dentiste. Afin de limiter au maximum la sensation de gêne due à la sécheresse salivaire, le chirurgien-dentiste prodigue de nombreux conseils hygiéno-diététiques à appliquer au quotidien (56) :

- Adopter une hydratation régulière en buvant de petites quantités d'eau tout au long de la journée (1);

- Eviter les aliments acides et épicés. Ce type d'aliments peut en effet provoquer des brûlures des muqueuses orales en cas d'hyposialie ;
- Eviter le café, l'alcool et le tabac qui accentuent l'assèchement des muqueuses (53);
- Stimuler mécaniquement la sécrétion salivaire en favorisant les aliments durs (comme les fruits à coque) par rapport aux aliments collants et mous (comme le pain de mie). Les aliments durs permettent une stimulation mécanique de la sécrétion salivaire. Mâcher du chewing-gum sans sucre permet également de stimuler la sécrétion salivaire (57);
- Renforcer l'hygiène bucco-dentaire en privilégiant par exemple l'utilisation de dentifrices doux, humectant et sans menthol et d'un bain de bouche sans alcool, hydratant, apaisant et fluoré de manière régulière (2);
- Opter pour une respiration nasale au maximum dans la mesure du possible.

En cas de traitement médicamenteux reconnu comme induisant une hyposialie, le praticien doit prendre contact avec le médecin prescripteur afin d'évaluer la possibilité de moduler la posologie pour que l'effet maximal du médicament coïncide avec l'heure des repas. Ainsi, la sécrétion salivaire induite par la mastication permet de limiter au maximum les effets asséchants liés au médicament (58).

2) La thérapeutique médicamenteuse : les sialogogues

Peu de traitements médicamenteux efficaces dans la prise en charge de la sécheresse buccale sont disponibles actuellement.

a) Le chlorhydrate de pilocarpine, SALAGEN®

Pour les patients dont certaines glandes salivaires sont encore fonctionnelles, la prescription de chlorhydrate de pilocarpine est préconisée. Le chlorhydrate de pilocarpine, connu sous le nom commercial de SALAGEN®, se présente sous la forme d'un comprimé de 5 mg à prendre sous forme de dose progressive jusqu'à 4 prises quotidiennes afin de limiter l'apparition d'effets indésirables (diarrhée, ...). La spécialité commerciale SALAGEN® n'est pas remboursée par la Sécurité sociale. Néanmoins, il est possible de le prescrire sous forme de préparation magistrale lorsqu'un dosage

différent de 5 mg est préconisé. Il faut dans ce cas indiquer sur l'ordonnance "prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles". Le chlorhydrate de pilocarpine est un agoniste cholinergique à action parasympathomimétique directe avec une action sélective sur les récepteurs muscariniques. Il accroît ainsi la sécrétion des glandes exocrines salivaires (59). Son efficacité est reconnue dans le traitement de la sécheresse salivaire (60).

Le chlorhydrate de pilocarpine est aussi indiqué dans le traitement des glaucomes à angle ouvert (glaucome chronique) et des crises de glaucome par fermeture d'angle (forme aiguë) sous forme de collyre en abaissant la pression intra-oculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse (61). En effet, le glaucome est une augmentation anormale de la pression liquidienne intra-oculaire au niveau de l'humeur aqueuse (62).

Cependant, la prise de pilocarpine peut être associée à de nombreux effets secondaires liés à son action cholinergique, tels que vasodilatation, sueurs, frissons, diarrhée, bouffées de chaleur, céphalées, nausées, larmoiement, écoulements nasaux, vomissements (53). De nombreuses interactions médicamenteuses sont à prendre en compte, notamment avec les agents bradycardisants, les anticholinergiques, les antihistaminiques et certains anti-dépresseurs (1).

Une augmentation progressive des doses permet de limiter les effets secondaires du traitement.

Ce traitement est contre-indiqué en cas d'atteinte chronique pulmonaire, rénale, ou cardio-vasculaire non contrôlées (1) (63).

b) L'anétholtrithione, SULFARLEM®

Dans la prise en charge médicamenteuse de l'hyposialie, un médicament à base d'anétholtrithione (SULFARLEM®) peut aussi être proposé. Il est indiqué en cas d'hyposialie et de xérophtalmie et se présente sous la forme d'un comprimé enrobé de 12,5mg ou de 25 mg à prendre lors des repas en trois prises quotidiennes (64).

Le mécanisme d'action de l'anétholtrithione n'est pas clair à ce jour. D'autres études sont nécessaires pour prouver l'efficacité de ce médicament (65). Cette molécule ne possède aucune action cholinergique intrinsèque.

L'hypothèse décrite à ce jour est que l'anétholtrithione favoriserait l'augmentation quantitative et qualitative des récepteurs muscariniques membranaires des glandes salivaires. Une action de sensibilisation des récepteurs membranaires des glandes salivaires à l'action des cholinergiques est aussi supposée. La lignée acétylcholinergique intrinsèque ou la pilocarpine administrée serait plus efficace en présence d'un traitement à l'anétholtrithione.

Elle permet donc de stimuler la sécrétion salivaire résiduelle et de renforcer le pouvoir d'action du chlorhydrate de pilocarpine (66).

Cependant, la prise de SULFARLEM® est contre-indiquée en cas d'obstruction des voies biliaires (calculs biliaires). En effet, l'anétholtrithione est aussi prescrit contre les dyspepsies (difficultés à la digestion) car il permet une stimulation des sécrétions biliaires. En cas de calculs biliaires, la production de sécrétions biliaires risque de provoquer des complications telles que la cholécystite et une occlusion intestinale.

Les effets secondaires relevés sont des diarrhées et des ballonnements.

Cependant, aucune preuve d'efficacité clinique de l'anétholtrithione n'a encore été démontrée dans la prise en charge de la sécheresse salivaire (66).

3) Les substituts salivaires : une solution palliative

En cas de diminution très importante de la sécrétion salivaire et d'asialie, seules des mesures palliatives, basées sur l'utilisation de substituts salivaires, permettent de soulager les symptômes. Ils peuvent également être utilisés en complément des sialogogues. Cependant, les substituts salivaires ne permettent pas de rétablir une production salivaire « normale ».

Un substitut salivaire est en effet un traitement à application locale, qui permet de remplacer la salive humaine en cas de défaut quantitatif de la sécrétion salivaire (2). Ils n'ont cependant en général qu'un effet transitoire et éphémère.

Différents substituts salivaires, sont actuellement disponibles en France sous forme de gel ou de sprays disponibles pour la plupart en vente libre, ils ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale (à l'exception des substituts salivaires ARTISIAL® et AEQUASYAL®), qui sont à prescription obligatoire.

13 produits différents, toutes marques et formes confondues, sont disponibles en France métropolitaine.

Une analyse comparative de ces différents substituts salivaires a été réalisée et détaillée dans la troisième partie de ce travail dans le but de guider les praticiens dans le choix du produit le plus adapté pour leurs patients.

II) Les substituts

salivaires :

généralités

A) Définition

Le substitut salivaire permet un traitement local et symptomatique de la sécheresse salivaire. Ayant pour fonction de soulager la sensation de sécheresse orale, tout substitut salivaire devrait théoriquement remplir le même cahier des charges que la salive physiologique, c'est-à-dire lubrifier les muqueuses orales et les tissus dentaires, posséder des propriétés antibactériennes afin de permettre une protection contre la carie dentaire, des propriétés reminéralisantes pour l'émail, et un pH proche de la salive physiologique (53) (67).

La viscosité et le goût du produit sont importants pour l'acceptance du produit par le patient (68).

Les produits contenant des mucines sont les plus efficaces actuellement (69) (70). Pour rappel, la mucine permet de contrôler la viscosité de la salive physiologique et est essentielle à la lubrification, grâce à sa capacité à former un hydrogel avec des caractéristiques viscoélastiques. Le substitut salivaire de la gamme Saliva Orthana® disponible au Royaume-Uni contient de la mucine porcine, tandis que Saliva natura® contient de la mucine d'origine végétale et est disponible en Allemagne (2). Cependant, la mucine n'est contenue dans aucun des substituts salivaires disponibles à la vente en France métropolitaine (voir *figure 7*).

D'autres agents promoteurs de viscosité sont utilisés tels que l'hydroxyéthylcellulose, la carraghénane, la gomme xanthane. Ils confèrent au produit une viscosité proche de la salive physiologique (71). Ils sont présents dans la majorité des formules de substituts salivaires (voir *b) Descriptions des produits commercialisés en France*).

Des agents reminéralisants comme le phosphate et le calcium sont souvent ajoutés à ces produits, mais leur réelle efficacité dans les substituts salivaires n'a pas encore été prouvée cliniquement (72) (57). Le produit commercialisé par Eurogenerics (Glandosane®) contient plusieurs de ces agents reminéralisants dans sa composition.

A cela s'ajoutent des agents humectants comme l'eau, la glycérine, l'acide hyaluronique, le propanediol et le gluconolactone qui, grâce à leur vertu hydratante, protègent les muqueuses et diminuent la sensation de xérostomie. Ces agents sont présents dans chacune des formulations de substituts salivaires topiques.

Enfin, les substituts salivaires contiennent également des agents stabilisateurs de pH permettant de s'approcher du pH physiologique de la salive humaine, et parfois des agents antibactériens tels que le xylitol.

Différents substituts salivaires, généralement en vente libre, sont actuellement disponibles en France sous forme de gels et de sprays. Nous en avons dénombré 13, qui sont présentés dans le tableau de la *figure 7*. De manière générale, les praticiens recommandent plutôt l'usage d'un spray la journée (pour des raisons pratiques) et l'usage d'un gel la nuit. Le caractère fluide des sprays assure un confort plus important pour l'élocution du patient, tandis que les gels permettent un soulagement plus important dans la durée. Il faut savoir que les substituts salivaires provoquent un effet seulement éphémère et que leur utilisation doit être renouvelée toutes les 3h minimum (46).

L'application de conseils hygiéno-diététiques associée à l'utilisation de produits humectant (comme un dentifrice humectant et un bain de bouche humectant), et l'usage d'un ou de plusieurs substituts salivaires différents selon l'instant de la journée, reste plus efficace qu'une monothérapie avec seulement l'utilisation d'un substitut salivaire (73).

B) Descriptions des produits commercialisés en France

GC, Gum Sunstar, Veal France, Pierre Fabre, Bioextra, Dentaïd, Biocodex, Eurogenerics, Eisaï et Irisfarma vendent des substituts salivaires en France : Gum (gamme Hydral®), GC (dry mouth®), Veal (Oris®), Pierre Fabre (Elgydium Clinic Xeroleave®), Bioextra (Bioextra®), Dentaïd (Xeros®), Biocodex (Artisial®), Eisaï (Aequasyl®), Irisfarma (Buccagel®) et Eurogenerics (Glandosane®).

Ci-dessous, un tableau récapitule les différents substituts salivaires disponibles en France métropolitaine, leur prix approximatif et leur composition globale.

Nom du produit	Forme	Laboratoire	Composition globale	Coût approximatif sur internet
Elgydium Clinic xeroleave®	Spray	Pierre Fabre Oral Care	<ul style="list-style-type: none"> - Eau - Glycérine - Polyvinylpyrrolidone - PEG-40, huile de ricin oxygéné et hydroxylé - Copovidone - Gomme xanthane - Chlorure de potassium - Benzoate de sodium - Phosphate de monopotassium - Xylitol - Alcool benzylique - Hydrogénophosphate de sodium - sorbate de potassium - <i>Althaea officinalis</i> extrait de racine (guimauve officinale) - Acide citrique 	7 euros
BIOXTRA®	Gel	Bioxtra	<ul style="list-style-type: none"> - Eau, - Glycérine, - Hydrolysate d'amidon hydrogéné, - Glycol de butylène, - Hydroxyethylcellulose, - Thiocyanate de potassium, - Polyacrylate de sodium - Xylitol, - Sorbitol, - Lactoperoxidase, - Lactoferrine, - Lysozyme, - <i>Aloe barbadensis</i> - Glucose, - Lactosérum de colostrum, - Glucose oxidase, 	10 euros

			<ul style="list-style-type: none"> - Acide benzoïque - Acide polyacrylique 	
	Spray		<ul style="list-style-type: none"> - Eau, - Hydrolysate d'amidon hydrogéné (alcool de sucre) - Dipotassium - Hydroxyethylcellulose, - Chlorure de calcium, - Xylitol, - Sorbitol, - Monofluorophosphate de sodium, - Lactoperoxidase, - Benzoate de sodium, - Methylparabène de sodium, - Propylparabène de sodium, - Potassium sorbate de potassium. - Saccharine sodique, - Chlorure de potassium, - Chlorure de sodium, - Chlorure de magnésium - Phosphate, - Lactosérum de colostrum, , - Acide citrique, 	7 euros
Artisial®	Spray	Biocodex	<ul style="list-style-type: none"> - Eau - Carboxyméthylcellulose sodique, - Sorbitol, - Parahydroxybenzoate de méthyle (E218), - Chlorure de potassium - Chlorure de sodium - Chlorure de magnésium hexahydraté - Chlorure de calcium dihydraté - Phosphate dipotassique - Phosphate monopotassique - <i>Gaz de pressurisation</i> : azote stérile. 	Pris en charge par la sécurité sociale. Prescription obligatoire
Aequasyal®	Spray	Eisaï	<ul style="list-style-type: none"> - Dioxyde de silicium. - Triesters de glycérol oxydés - Huile de maïs : 94,4% - Arômes alimentaires : orange-pamplemousse et menthe. 	Pris en charge par la sécurité sociale. Prescription obligatoire.

Gum sunstar® Hydral	Spray humectant	Sunstar	<ul style="list-style-type: none"> - Aspartam, - Eau, - Hydrolysat d'amidon hydrogéné, - Propanediol, - Gluconolactone, - Hyaluronate de sodium, - Polyvidone, - PEG-40, huile de ricin oxygéné et hydroxylé - Xylitol, - Benzoate de sodium, - Gluconate de sodium, - Bétaïne, - Taurine, - Sucralose, - Extrait de <i>Stevia rebaudania</i>, - Arôme. - Citrate de sodium, - Acide citrique, 	6 euros
	Gel		<ul style="list-style-type: none"> - Acide hyaluronique (ou sodium hyaluronate) - Propanediol - Eau, - Hydrolysat d'amidon hydrogéné, - Gluconolactone, - Gluconate de calcium, - PVP (Polyvidone) - Gomme xanthane, - Poudre de <i>Chondrus crispus</i> (carraghénane), - PEG-40, huile de ricin oxygéné et hydroxylé - Xylitol, - Benzoate de sodium, - Taurine, - Bétaïne - Sucralose, extrait de <i>Stevia rebaudania</i>, - Arôme - Acide citrique, - Hydroxyde de sodium, 	6 euros

Glandosane®	Spray	Eurogenerics	<ul style="list-style-type: none"> - Citrate de sodium, - Carboxyméthylcellulose sodique - Sorbitol - Chlorure de potassium - Chlorure de sodium - Chlorure de magnésium - Chlorure de calcium - Monohydrogénophosphate de potassium - (Goût citron ou menthe) - Gaz propulseur : Dioxyde de carbone 	12 euros
Vea Oris®	Spray	VeaFrance	<ul style="list-style-type: none"> - Triglycéride caprylique caprique - Acétate de tocophéryle 	17 euros
GC dry mouth®	Gel	GC	<ul style="list-style-type: none"> - Polyglycérol (diglycérol), - Eau, - Carboxyméthylcellulose sodique, - Carraghénane, - P-hydroxybenzoate d'éthyle - Arôme, - Citrate de sodium, 	15 euros
Buccagel®	Gel	Irisfarma	<ul style="list-style-type: none"> - Eau - Glycérine - Butylene glycol - Amidon hydrogéné - Hydroxyethylcellulose - Polyacrylate de sodium - Xylitol - Sorbitol - Lactoperoxidase - Lactoferrine - Lysozyme - Aloe barbadensis (jus de feuille d'aloé vera) - Lactosérum de colostrum, - Glucose - Glucose oxidase, - Potassium thiocyanate de potassium, 	12 euros

			<ul style="list-style-type: none"> - Acide polyacrilique - Acide benzoïque, 	
Dentaid Xeros®	Gel	Dentaid	<ul style="list-style-type: none"> - Xylitol - Fluorure de sodium - Aloe Vera - Bétaïne 	8 euros
	Spray		<ul style="list-style-type: none"> - Eau, - Glycérine, - Hydroxyéthylcellulose, - Xylitol - Fluorure de sodium - Sorbitol, - Benzoate de sodium, - Méthylparabène de sodium, - Acide malique - Sodium 	5 euros

Légende :

- Agent humectant (hydratant)
- Agent émulsifiant (permet d'obtenir une certaine viscosité)
- Agent antimicrobien
- Régulateur du pH
- Agent lubrifiant et d'entretien des muqueuses (protège les muqueuses et permet d'avoir une sensation de soulagement de la sécheresse salivaire)
- Agent potentiellement reminéralisant pour les tissus dentaires (minéraux)
- Autres

Figure 7 : tableau récapitulatif des différents substituts salivaires commercialisés en France et leur composition

Ces différentes formules contiennent divers éléments ayant une fonction bien spécifique dans le produit final.

Ci-dessous, un tableau récapitulant les principaux constituants des substituts salivaires et leurs fonctions.

Catégories fonctionnelles des agents en cosmétique utilisées dans les substituts salivaires	Molécules couramment utilisées
Agent humectant (<i>hydratant</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Eau - Glycérine - Hydrolysate d'amidon oxygéné - Butylène glycol - Hyaluronate de sodium (ou acide hyaluronique) - Propanediol, - Gluconolactone, - Gluconate de calcium - Polyglycérol
Agent émulsifiant (<i>permet d'obtenir une certaine viscosité</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Thiocyanate de potassium - Hydroxyéthylcellulose - Hydrolysate d'huile de ricin hydrogénée (PEG-40) - Carboxyméthylcellulose sodique, - Carraghénane (poudre de <i>Chondrus crispus</i>), - Chlorure de potassium - Carbomère - Gomme xanthane - Polyvidone, polyvinylpyrrolidone (PVP) - Polyacrylate de sodium
Agent antimicrobien	<ul style="list-style-type: none"> - Phosphate de monopotassium (fongicide) - Xylitol (antibactérien) - Benzoate de sodium (fongicide et antibactérien) - Sorbitol (antibactérien) - Lactoperoxydase (antibactérien), - Lactoferrine (antibactérien), - Lysozyme (antibactérien), - Monofluorophosphate de sodium, Fluorure de sodium (antibactérien), - Chlorure de cétylpyridinium (antiseptique),

Régulateur du pH (<i>permet un effet tampon du produit final et proche du pH de la salive physiologique</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Acide benzoïque - Citrate de sodium - Hydroxyde de sodium - Acide citrique
Agent lubrifiant et d'entretien des muqueuses (<i>protège les muqueuses et permet d'avoir une sensation de soulagement de la sécheresse salivaire</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Huile de maïs - Bétaïne - Taurine - Gluconate de sodium - Acide hyaluronique - Huile de ricin hydrogénée (PEG) - Aloe Vera - Lactosérum de colostrum - Triglycéride caprylique caprique - Acétate de tocophéryle - Gluconate de calcium
Agent potentiellement reminéralisant pour les tissus dentaires (minéraux)	<ul style="list-style-type: none"> - Chlorure de sodium - Chlorure de magnésium - Chlorure de calcium - Monohydrogénophosphate de potassium - Phosphate dipotassique - Phosphate monopotassique - Monofluorophosphate de sodium - Chlorure de potassium, - Chlorure de sodium, - Chlorure de magnésium, - Dipotassium - Phosphate - Lactosérum de colostrum,
Autres	<ul style="list-style-type: none"> - Arôme, - Pouvoir sucrant (glucose, extrait de Stevia rebaudania, sucralose) - Additif

Figure 8 : tableau récapitulatif des principaux composants des substituts salivaires et de leurs fonctions

**III) Réalisation d'une
étude comparative
des propriétés
physico-chimiques
des substituts
salivaires**

A) Hypothèses et objectifs de l'étude

De nombreux substituts salivaires, avec des compositions et des formes galéniques variées, sont disponibles en France, généralement en vente libre.

Nous nous sommes posé la question suivante : comment choisir le produit le plus adapté pour le patient ?

Notre objectif est de proposer une analyse comparative des différents substituts salivaires sur le marché, notamment de leurs propriétés physico-chimiques. Différents paramètres ont été étudiés tels que les propriétés rhéologiques des substituts, leur capacité d'interaction avec le biofilm buccal, leur pouvoir humectant et lubrifiant ainsi que leurs propriétés antimicrobiennes.

L'analyse de la composition des différents substituts salivaires utilisés dans cette étude a révélé la présence de différents agents antimicrobiens dans les formules, notamment dans les produits des gammes :

- Dentaïd (Xeros®) contenant du xylitol, du fluorure de sodium, du sorbitol, et du benzoate de sodium ;
- Bioxtra (Bioxtra®) contenant du xylitol, du sorbitol, de la lactoperoxydase, de la lactoferrine, et du lysozyme ;
- Pierre Fabre (Elgydium Clinic Xeroleave®) qui contient du benzoate de sodium, du phosphate de monopotassium et du xylitol ;
- et Gum (gamme Hydral®), contenant du xylitol et du benzoate de sodium.

Pour rappel, les patients atteints d'hyposialie présentent un risque augmenté de développer des candidoses oro-pharyngées. Une candidose est provoquée par une accumulation importante et anormale de *Candida albicans* dans la sphère orale.

La présence de molécules aux propriétés antifongiques telles que le benzoate de sodium ou le phosphate de potassium devrait théoriquement réduire les quantités de *Candida albicans* et donc réduire le risque de candidose.

Ce qui nous amène à la problématique suivante : « est ce que l'utilisation de l'un des substituts salivaires contenant des agents antimicrobiens peut lutter contre le risque d'atteinte de candidose ? ».

Les résultats seront synthétisés sous forme d'une fiche récapitulative destinée aux chirurgiens-dentistes afin de les guider dans le choix du produit le plus adapté pour leurs patients.

B) Matériel et méthodes

1) Substituts salivaires utilisés

Après de nombreux contacts avec les laboratoires producteurs de substituts salivaires, des échantillons de onze formulations différentes ont été obtenus.

Voici la liste des produits analysés dans le cadre de cette étude sous forme de sprays, puis sous forme de gels :

- Gum (gamme Hydral®) spray et gel
- Vea (Oris®) spray
- Pierre Fabre (Elgydium Clinic Xeroleave®) spray
- Bioextra (Bioextra®) spray et gel
- Dentaïd (Xeros®) spray et gel
- Biocodex (Artisial®) spray
- Eisaï (Aequasyal®) spray
- GC (dry mouth®) gel.

Les analyses ont été réalisées dans le cadre d'un stage de recherche au sein de l'unité INSERM 1121 « Biomatériaux et Bioingénierie » (Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg).

2) Salive non stimulée humaine

Pour évaluer la similitude entre les substituts salivaires utilisés et la salive humaine, de la salive humaine non stimulée a été prélevée chez un sujet ne présentant aucun antécédent médical (absence de pathologie générale et d'antécédent de traitement par radiothérapie pour un cancer des voies aériennes supérieures). Le sujet est majeur et âgé de moins de 70 ans, n'est pas enceinte, ne fume pas et ne souffre pas de sécheresse salivaire.

Le prélèvement salivaire a été réalisé par la méthode de drainage (*voir I. 2.a) méthodes non invasives*). Le sujet ne doit pas se brosser les dents, ni boire, ni manger, ni fumer au moins deux heures avant le prélèvement. La salive doit être collectée soit au réveil, soit au moins deux heures après tout repas ou toute stimulation des glandes salivaires. Lors du prélèvement de la salive non stimulée, le sujet doit laisser écouler passivement la salive dans un récipient toutes les 2 minutes pendant environ une période de 6 minutes. Le sujet doit veiller à ne pas bouger la langue et les lèvres. La déglutition est autorisée après chaque tranche de 2 minutes (35).

3) Étude rhéologique

Afin d'étudier la viscosité des différents échantillons de substituts salivaires, chaque échantillon a été soumis à un passage sur un rhéomètre de la société Malvern, le modèle *Kinexus Ultra*, avec une base de géométrie « plan » pour le dépôt de l'échantillon et un système de géométrie « cône-plan » de diamètre 4 cm. Cette géométrie « cône-plan » permet d'assurer un taux de cisaillement homogène (74) à travers les échantillons de substituts salivaires.

Dans un rhéomètre, l'échantillon est placé entre deux plaques. La plaque supérieure est soumise à des oscillations périodiques et reliée à un dynamomètre (74).

Le « working gap », c'est-à-dire l'espace maximal de compression de l'échantillon depuis le plan inférieur, défini pour chaque passage pour chaque échantillon, a été de 150 micromètres.

Le programme utilisé est une « oscillation à fréquence variable », qui permet de déterminer les modules de conservation G' et de perte G'' . G' est lié à l'élasticité des matériaux, alors que G'' est lié à la viscosité dynamique de l'échantillon testé. La viscosité représentée dans les figures expérimentales a été calculée à partir des mesures de G'' en fonction de la fréquence d'oscillation du cône.

Les paramètres choisis ont été les suivants :

- Une fréquence allant de 20 Hz à 0.01 Hz, correspondant à la plage de mesure accessible avec notre appareillage.

- Une déformation de 5% ;
- Un volume d'échantillon de 1,3mL, nécessaire pour remplir tout le volume disponible entre le cône et le plan.

Au préalable, la plaque et le plan de géométrie doivent être nettoyés avec de l'eau du robinet, suivi d'un rinçage à l'eau distillée et à l'éthanol. L'ensemble doit sécher à l'air libre avant de débiter l'expérience (74).

La viscosité a été étudiée à deux températures :

- 25°C, qui est la température ambiante du substitut salivaire dans son contenant ;
- 36°C, qui est la température moyenne de la cavité buccale.

Dans un second temps, une étude du comportement rhéologique de chaque substitut salivaire a été réalisée à une fréquence définie de 3 Hz, ce qui correspond à une fréquence moyenne hypothétique de la mastication dans une bouche humaine.



Figure 9 : photographie du rhéomètre de la marque Kinexus utilisé dans cette étude

Pour étudier la viscosité à une température de 25°C, l'échantillon a été placé directement sur plan comme présenté sur la photographie ci-dessous :



Figure 10 : photographie de l'installation de l'échantillon pour une étude de la viscosité à 25°C. 1,3mL de substitut salivaire est déposé directement sur la plaque. Le produit doit dépasser de chaque côté du système de géométrie sans déborder de la plaque.

Pour la réalisation des mesures à 36°C, un protocole avec des réglages identiques est mis en place. L'échantillon de substitut salivaire est entouré d'une trappe à solvant contenant de l'huile afin de minimiser au maximum le facteur d'évaporation.

Pour étudier le comportement rhéologique des substituts salivaires dans la cavité buccale, qui a une température proche de 36°C, une étude préliminaire de l'influence de l'évaporation des échantillons a été réalisée afin de sélectionner un protocole de mesure avec un facteur d'évaporation le plus bas possible et se rapprochant des conditions de la cavité buccale. Ce protocole est détaillé dans la partie *D. Résultats*.

4) Microbiologie

Afin de connaître le pouvoir antifongique des substituts salivaires, nous avons utilisé un protocole de micro-titration dans des plaques à 96 puits (75).

Ce protocole a pour objectif de confirmer ou non, une diminution de la quantité de *Candida albicans* présent dans un biofilm lors de l'utilisation de substitut salivaire, soit d'étudier les effets des substituts salivaires sur un biofilm de *Candida albicans*. Ainsi, une évaluation de la capacité antifongique de différents substituts salivaires peut être réalisée.

Afin de pouvoir réaliser les manipulations dans les meilleures conditions possibles, nous avons choisi de réaliser ce protocole uniquement pour les substituts

salivaires sous forme de sprays. En effet l'importante viscosité des substituts salivaires sous forme de gel rend impossible le pipetage des échantillons dans les puits de 200 μ L de la plaque 96 puits. Chaque substitut salivaire sous forme de gel utilisé dans le cadre de cette étude possède un produit équivalent de la même gamme, mais sous forme de sprays, avec une composition similaire (sauf GC Dry Mouth® qui existe uniquement en gel).

Protocole :

1) Culture des souches de *Candida albicans*

La culture des souches de *Candida albicans* est réalisée sur des boîtes pétri contenant un milieu composé d'eau distillée, de 2% de peptone, 1% d'extrait de levure et de 2% d'agar. Après décongélation les souches sont conservées au maximum 7 jours à 30 °C.

2) Test de formation d'un biofilm de *Candida albicans* en plaque 96 puits

18h avant la réalisation du protocole, une colonie de *Candida albicans* est transférée dans un tube contenant 4 mL du milieu composé d'eau distillée, de 2% de peptone, 1% d'extrait de levure et de 2% de dextrose. Le tube contenant la colonie de *Candida albicans*, ainsi qu'un tube contrôle contenant du milieu de culture seul, sont placés dans un agitateur à 600 tr/min et incubés à 37°C pendant 18 heures (pré-culture).

Après 18h d'agitation et de prolifération des *Candida albicans*, et vérification du tube contrôle (absence de contamination du milieu de culture), une dilution au 1/3 du milieu contenant la souche de *Candida albicans* est réalisée avec du milieu RPMI-1640 (pour *Roswell Park Memorial Institute medium*) sans bicarbonate de sodium, à pH= 7.

Une évaluation de la concentration en champignon est réalisée par mesure de la turbidité des solutions pour permettre un ensemencement constant entre deux expériences. Une absorbance à 600 nm de 0,5 équivaut à environ 10^7 *Candida albicans*/mL. La mesure est réalisée dans des plaques 96 puits sur 200 μ L de solution.

Une lecture de la densité optique à une longueur d'onde de 600 nm est réalisée. Le but est d'atteindre une absorbance telle que $A < 0,5$. La solution de *Candida albicans* est alors utilisée immédiatement pour ensemercer une plaque 96 puits. Cette première étape correspond à l'adhésion des champignons dans la plaque. Pour ce faire, nous utilisons des plaques 96 puits, transparentes, stériles, et à fond plat. 200 μ L de la solution de *Candida albicans* sont ajoutés dans chaque puits. La plaque est scellée avec une membrane d'étanchéité et placée dans un incubateur à 37°C sous agitation à 600 tours/min pendant 90 minutes. Le scellement des plaques avec une membrane d'étanchéité permet de réduire l'évaporation et empêche la contamination croisée entre les puits.

Suite à cette phase d'adhésion, le milieu de culture est retiré et chaque puits est rincé avec 200 μ L de tampon phosphate salin (*Phosphate Buffered Saline* ou PBS de la marque Dutscher®).

Puis 200 μ L de substitut salivaire est ajouté dans chaque puits. Après 5 minutes d'incubation, les substituts salivaires sont retirés et 200 μ L de milieu RPMI1640 + 34,5 g/L de MOPS (pH = 7,00) sont ajoutés. Le milieu classique de culture des *Candida albicans* est remplacé ici par un milieu qui favorise la transformation des spores en hyphes car ce sont les formes qu'on retrouve dans les biofilms. On scelle la plaque avant de l'incuber à 37°C sous agitation (600 RPM) pendant 24h. Cette étape d'incubation permet la formation d'un biofilm au fond des puits.

Pour chaque type de substitut salivaire, 6 puits sont utilisés. Un contrôle positif de formation du biofilm est également réalisé en utilisant du PBS à la place du substitut. Un contrôle négatif est également inclus dans chaque expérience. Ce contrôle est réalisé par l'adjonction de fluconazole à 2,5 mg/mL dans le PBS. Un plan de plaque « type » est présenté dans la *figure 11*.

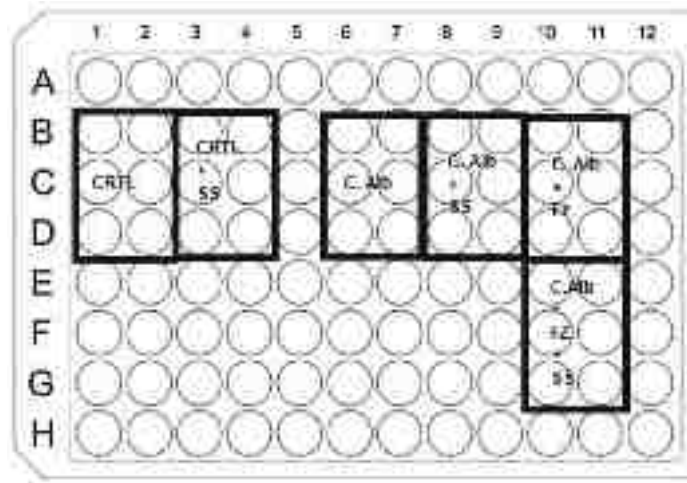


Figure 11 : schéma du plan de plaque type (CTRL pour contrôle, SS pour substitut salivaire testé, C. Alb pour C. albicans, et Fz pour Fluconazole)

Après 24h d'incubation, les puits sont vidés et une lecture de la densité optique à 600 nm est réalisée dans chaque puits à l'aide d'un spectrophotomètre à plaque. La formation d'un biofilm au fond d'un puit est marquée par l'augmentation de l'absorbance en comparaison des puits témoins. Les données sont exportées sous format tableur numérique (Excel®).

5) Étude de la rémanence du produit

La rémanence d'un substitut salivaire se caractérise par la persistance d'une sensation de soulagement après la disparition, l'ingestion ou l'évaporation du substitut salivaire dans la cavité orale (76).

Étudier l'évaporation des substituts salivaires au cours du temps permet d'obtenir une première approche sur la tenue dans le temps d'un substitut salivaire dans la cavité buccale et donc d'objectiver la durée d'efficacité d'un substitut salivaire pour un patient atteint d'hyposialie. Pour rappel, la température de la cavité buccale s'approche de 36°C.

Pour cela, des échantillons de 1mL de chaque substitut salivaire sont placés dans une nacelle de pesée (pesée pour la tare au préalable). Les échantillons visqueux sont manipulés grâce à une pipette spécifique pour les liquides visqueux.

L'ensemble des échantillons est placé dans une chambre humide, constituée par une boîte en plastique close contenant un bécher de 250 mL d'eau distillé et incubé à 37°C dans une étuve sèche. L'utilisation d'une chambre humide permet ici de se rapprocher des conditions physiologiques intrabuccales notamment en termes de taux d'humidité.

Une mesure du poids de chaque échantillon est réalisée toutes les demi-heures sur une période de 8 h, puis une autre mesure est réalisée au bout de 24h.

C) Résultats

1) Rhéologie

a) Mise au point du protocole de travail

Pour étudier le comportement rhéologique des substituts salivaires dans la cavité buccale, qui a une température proche de 36°C, une étude préliminaire de l'influence de l'évaporation des échantillons a été réalisée afin de sélectionner un protocole de mesure avec un facteur d'évaporation le plus bas possible et se rapprochant des conditions de la cavité buccale. En effet, l'évaporation du liquide va augmenter la fraction massique de solide présent et va conduire à une surestimation systématique de la valeur de la viscosité.

En effet, la cavité buccale est une cavité close où en cas d'évaporation des composés du substitut salivaire appliqué, ces derniers se liquéfient directement en bouche. Aucune perte de concentration de matière solide du produit n'est observée.

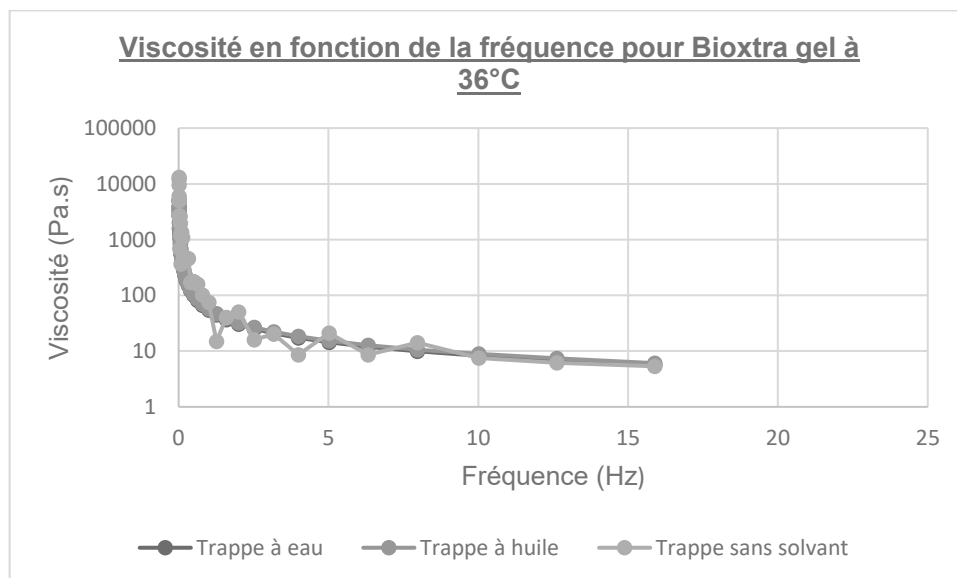
Lors du passage au rhéomètre, une trappe à solvant permettant de simuler la situation de cavité close décrite ci-dessus est ajoutée (*figure 11*). Trois conditions ont été étudiées lors de ce test, qui a été réalisé avec les mêmes réglages que décrits précédemment : trappe avec de l'eau, trappe avec de l'huile, et trappe sans solvant (condition contrôle).



Figure 11 : photographie après installation de l'échantillon sous une trappe à solvant pour l'étude de sa viscosité à 36°C

Bioextra® gel est un gel très visqueux, donc plus sensible à l'évaporation. Il servira de référence dans le choix du protocole à 36°C. Dentaïd Xeros® gel et Veal Oris® spray ont aussi été utilisés afin de renforcer le choix du protocole utilisé et de minimiser le facteur d'évaporation.

Nous observons que les différentes viscosités en fonction de la fréquence à 36°C pour les trois substituts salivaires choisis sont équivalentes quel que soit le solvant utilisé dans la trappe à solvant (*figure 12*).



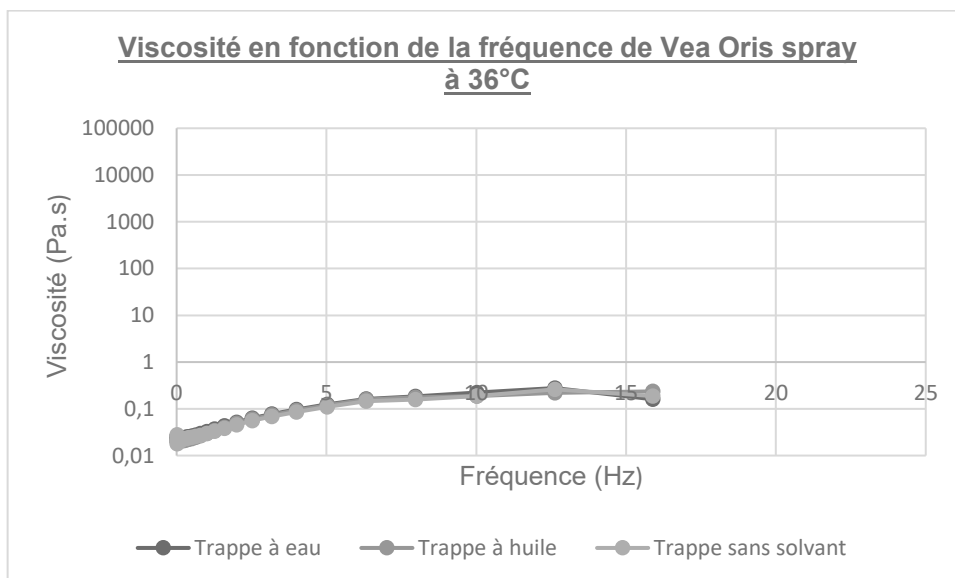
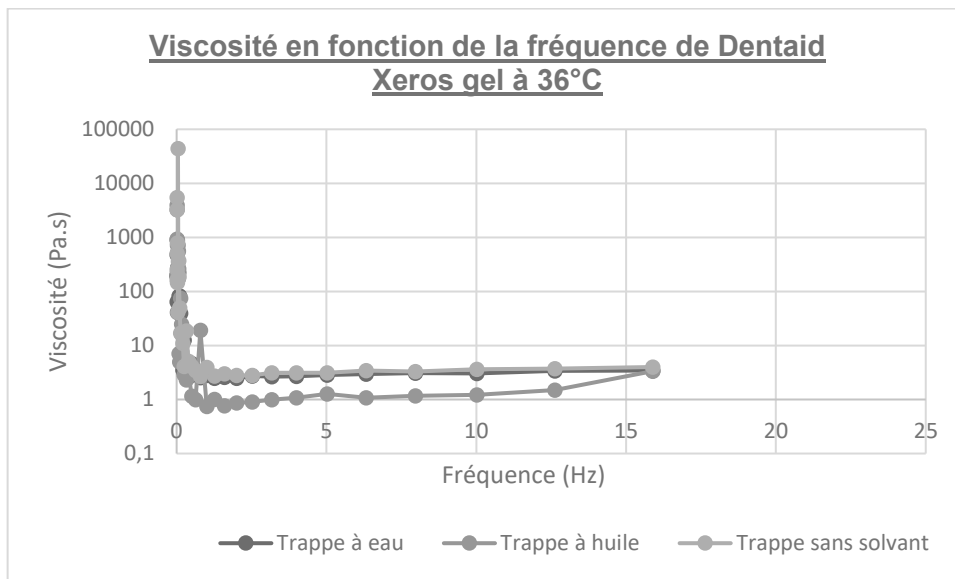


Figure 12 : résultats de l'étude préliminaire réalisée pour déterminer le protocole à appliquer pour une température de 36°C. La série 1 correspond à l'utilisation d'eau dans la trappe à solvant, la série 2 correspond à l'utilisation d'huile et la série 3 correspond à une absence de solvant dans la trappe.

Le facteur d'évaporation est faible quel que soit le contenant de la trappe à solvant (Figure 12). Pour la réalisation des manipulations, nous avons choisi de l'huile comme contenant de la trappe à solvant.

b) Viscosité à 25°C :

Viscosité des substituts salivaires en gel selon la fréquence à 25°C

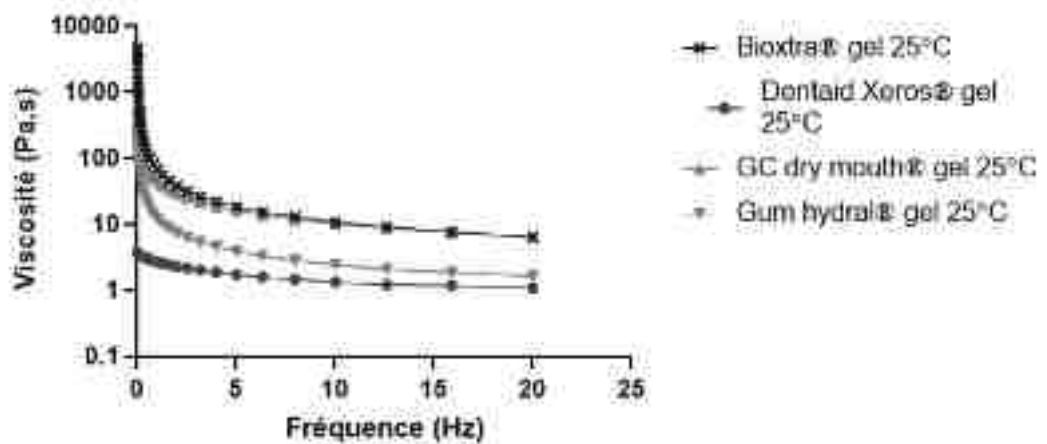


Figure 13 A : graphique représentant les différentes viscosités des substituts salivaires (Pa.s) sous forme de gel selon la fréquence (Hz) à 25°C. Les barres d'erreur correspondent à l'écart-type sur la moyenne à partir de 3 mesures indépendantes.

Viscosité des substituts salivaires en spray selon la fréquence à 25°C

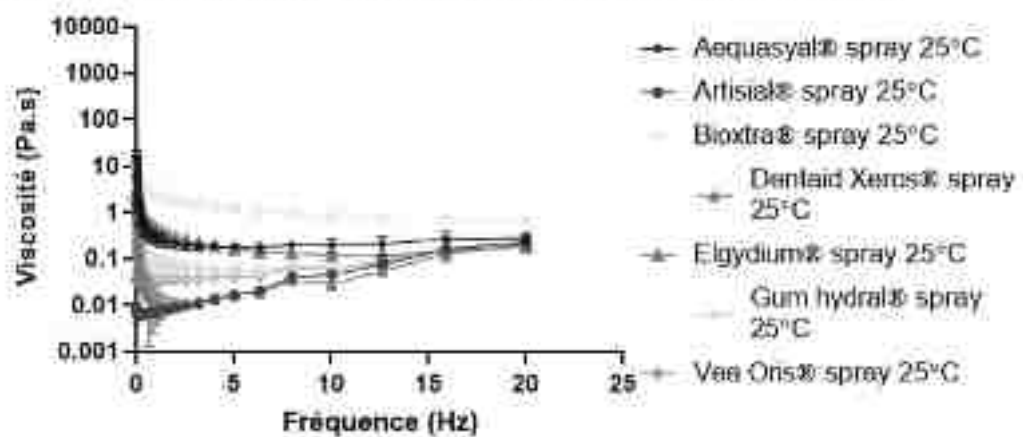


Figure 13 B : graphique représentant les différentes viscosités des substituts salivaires (Pa.s) sous forme de spray selon la fréquence (Hz) à 25°C. Les barres d'erreur correspondent à l'écart-type sur la moyenne à partir de 3 mesures indépendantes.

D'après la figure 13, trois comportements différents sont observés parmi les substituts salivaires utilisés :

- Un comportement rhéodurcissant, où la viscosité augmente en fonction de la fréquence appliquée sur le produit ;
- Un comportement newtonien, se rapprochant de l'eau pure, c'est-à-dire une absence de changement de la viscosité quelle que soit la fréquence appliquée sur l'échantillon ;
- Un comportement thixotrope où la viscosité du produit diminue en fonction de la force appliquée.

Pour résumer :

- Les sprays (à l'exception de Veia Oris® et Artisial®) ont un comportement rhéodurcissant en fonction de la fréquence : leurs viscosités augmentent de manière proportionnelle à la fréquence appliquée (Figure 13B).
- Veia Oris® et Artisial® sont des sprays présentant un comportement newtonien, c'est-à-dire que leur viscosité ne dépend pas de la fréquence appliquée sur le substitut salivaire (Figure 13B) ;
- Tous les gels étudiés ont un comportement thixotrope : leur viscosité diminue avec la fréquence appliquée (Figure 13A).

c) Viscosité à 36°C et comparaison avec la salive :

Viscosité des substituts salivaires en gel et de la salive humaine selon la fréquence à 36°C

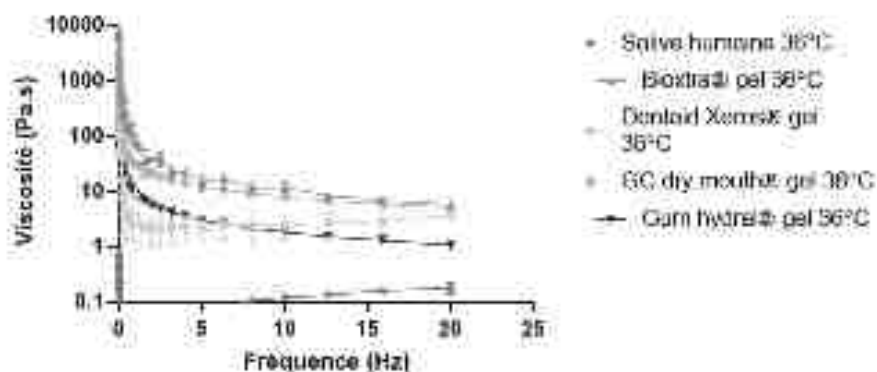


Figure 14 A : graphique représentant les différentes viscosités des substituts salivaires sous forme de gel selon la fréquence à 36°C. Les barres d'erreur correspondent à l'écart-type sur la moyenne à partir de 3 mesures indépendantes.

Viscosité des substituts salivaires en spray et de la salive humaine selon la fréquence à 36°C

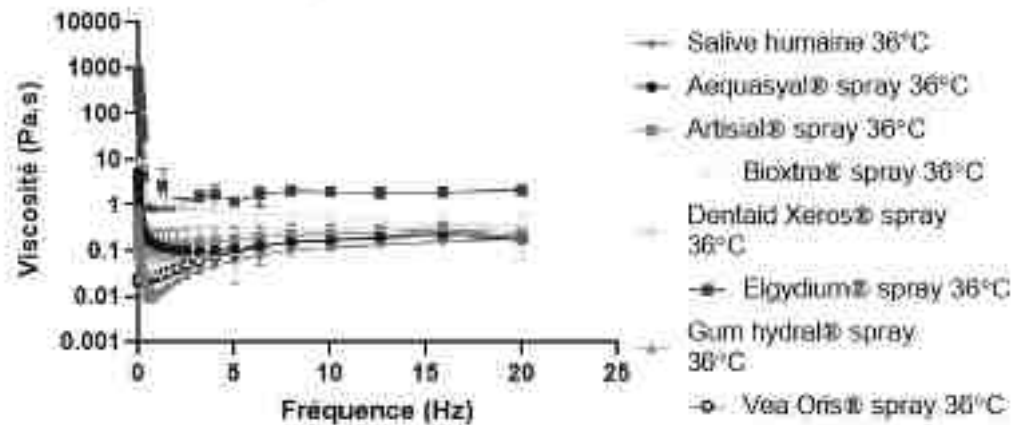


Figure 14 B : graphique représentant les différentes viscosités des substituts salivaires sous forme de spray selon la fréquence à 36°C. Les barres d'erreur correspondent à l'écart-type sur la moyenne à partir de 3 mesures indépendantes.

Les résultats sont similaires à ceux décrits pour les mesures réalisées à 25°C (voir la partie III D 1 b).

Les graphiques réalisés pour chacun des substituts salivaires utilisés comparant les viscosités selon la fréquence aux deux températures étudiées sont joints en annexe.

La température ne semble pas modifier la viscosité des substituts salivaires suivants :

- Aequasyl® spray
- Bioextra® gel
- Dentaid Xeros® gel
- Gum hydral® gel
- GC dry-mouth® gel
- Bioextra® spray
- Veia Oris® spray

- Gum hydral® spray.

Or, une variation de la viscosité selon la température est relevée pour :

- Artisial® (spray)
- Dentaïd Xeros® spray
- Elgydium Xeroleave® (spray).

De manière générale, la viscosité des substituts salivaires sous forme de gel ne varie pas selon la température.

En comparaison avec la salive humaine physiologique, les substituts salivaires sous forme de **gel** présentent **tous des viscosités plus élevées**.

Les substituts salivaires des gammes **Gum hydral® spray**, **Dentaïd Xeros® spray**, **Artisial® spray** et **Veä Oris® spray** ont cependant des **viscosités proches de la salive physiologique** à 36°C.

d) Viscosité à une fréquence donnée :

Viscosité des substituts salivaires et de la salive à 3Hz à 36°C

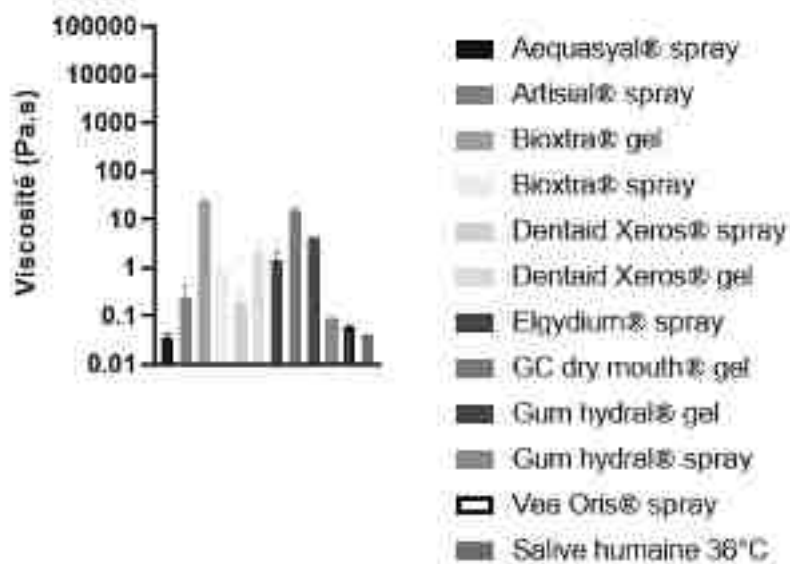


Figure 15 A : graphique représentant les différentes viscosités des substituts salivaires à une fréquence donnée, 3 Hz. Les barres d'erreur correspondent à l'écart-type sur la moyenne à partir de 3 mesures indépendantes.

Viscosité des substituts salivaires et de la salive à 15Hz à 36°C

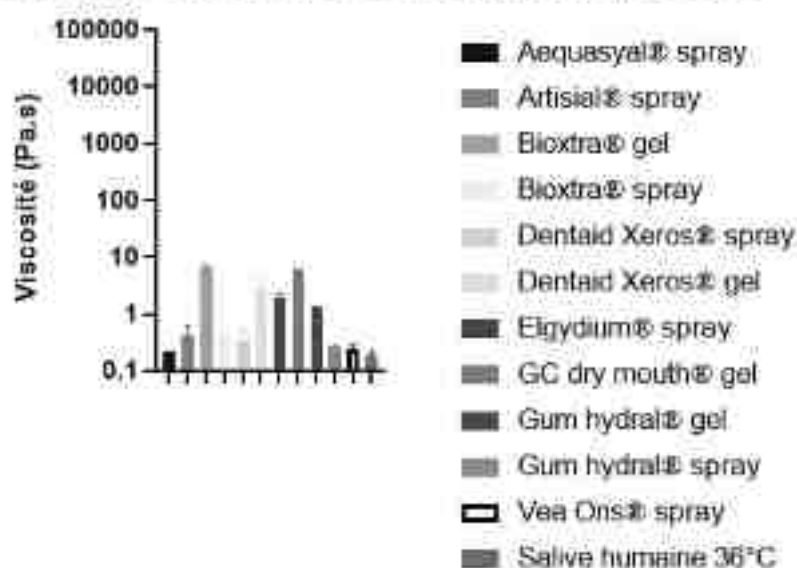


Figure 15 B : graphique représentant les différentes viscosités des substituts salivaires à une fréquence donnée, 15 Hz. Les barres d'erreur correspondent à l'écart-type sur la moyenne à partir de 3 mesures indépendantes.

Nous relevons une absence de changement significatif de viscosité entre 3Hz et 15Hz.

3Hz correspond à une fréquence moyenne hypothétique de la mastication dans une bouche humaine. Dans le domaine de fréquence étudiée, la fréquence n'impacte pas la viscosité des substituts salivaires de façon significative.

2) Etude de l'effet des substituts salivaires sur la formation d'un biofilm de *Candida albicans*.

Afin de simuler l'utilisation d'un substitut salivaire et son effet sur la formation d'un biofilm de *Candida albicans*, nous avons procédé à un test *in vitro* en plaque 96 puits. Dans ce dernier des *Candida albicans* adhèrent au fond d'un puits d'une plaque 96 puits puis ils sont incubés pendant 24 heures dans un milieu favorisant la transformation en hyphes afin de permettre la formation d'un biofilm. Suite à la période d'adhésion des champignons et avant la phase de formation du biofilm, les puits sont rincés avec les substituts salivaires. La *figure 16* montre les résultats d'une série de

trois expériences dont deux autres séries tests où le produit de la gamme Elgydium®. L'absorbance à 600 nm est utilisée pour quantifier la formation d'un biofilm.

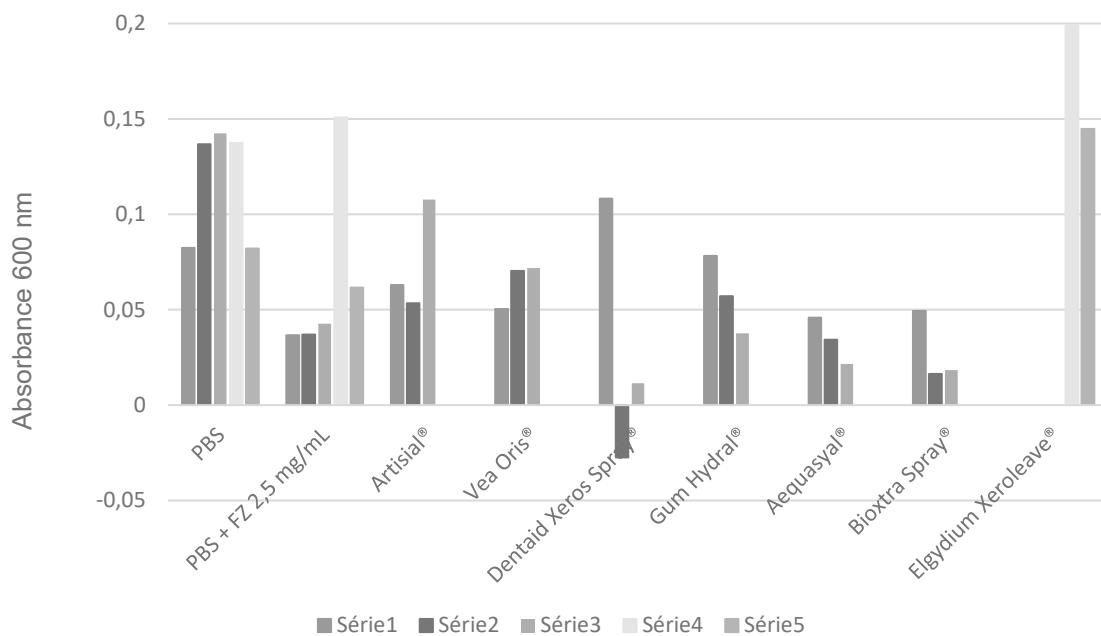


Figure 16 : Diagramme évaluant l'effet du rinçage avec différents substituts salivaires sur la formation d'un biofilm de *Candida albicans*. La mesure de l'épaisseur du biofilm est faite par mesure de l'absorbance à 600 nm.

Les produits des gammes Artisial®, Veia Oris®, Dentaïd Xeros®, Gum hydral® et Bioxtra® induisent une réduction de la formation du biofilm par rapport au groupe contrôle (PBS). De façon surprenante, une augmentation significative du biofilm est observée en présence du produit de la gamme Elgydium Xeroleave®.

Dans un deuxième temps, nous avons testé l'adjonction d'un antifongique dans les substituts salivaires. Ceci simule l'utilisation d'un antifongique par bain de bouche chez un patient utilisant un substitut salivaire. Les résultats sont présentés dans la *figure 17*. Nous avons donc ajouté 2,5 mg/mL de fluconazole dans les différents substituts salivaires. Le rinçage avec ces substituts a été comparé aux formulations d'origine.

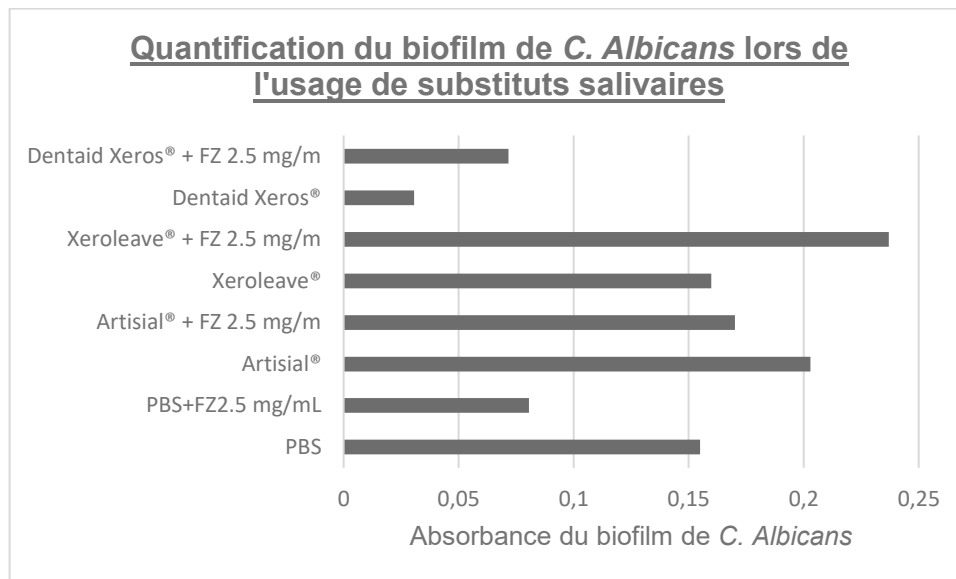


Figure 17 : Évaluation de l'effet de l'adjonction de fluconazole à 2,5 mg/mL à des substituts salivaires sur leur activité sur la formation d'un biofilm de Candida albicans. L'évaluation c'est fait sur la capacité des C. albicans adhérents sur une surface en plastique de former un biofilm après rinçage avec différents substituts salivaires. La mesure de l'épaisseur du biofilm est faite par mesure de l'absorbance à 600 nm.

Abréviations : PBS : contrôle où le biofilm est rincé avec un milieu de phosphate salin ; FZ : fluconazole.

La formation du biofilm n'est pas perturbée par le Xeroleave® et l'Artisial®. Comme observé précédemment en l'absence de fluconazole, Dentaid Xeros® semble inhiber la formation du biofilm. L'adjonction de Fluconazole n'a pas d'effet sur la formation du biofilm voire augmente la formation de ce dernier pour les produits Xeroleave® et Artisial®. Si la formation du biofilm est moindre lors du rinçage avec l'association Dentaid Xeros® et fluconazole par rapport au contrôle PBS, elle est plus élevée qu'avec la formulation originale de Dentaid Xeros®.

3) Étude de la vitesse d'évaporation en condition physiologique :

Nous avons étudié l'évaporation de l'eau contenu dans les substituts salivaires dans des conditions de température et d'humidité proches de la cavité buccale par suivi de la masse des échantillons de trois substituts BioXtra®, Aequasyl® et Xeroleave® (figure 18).

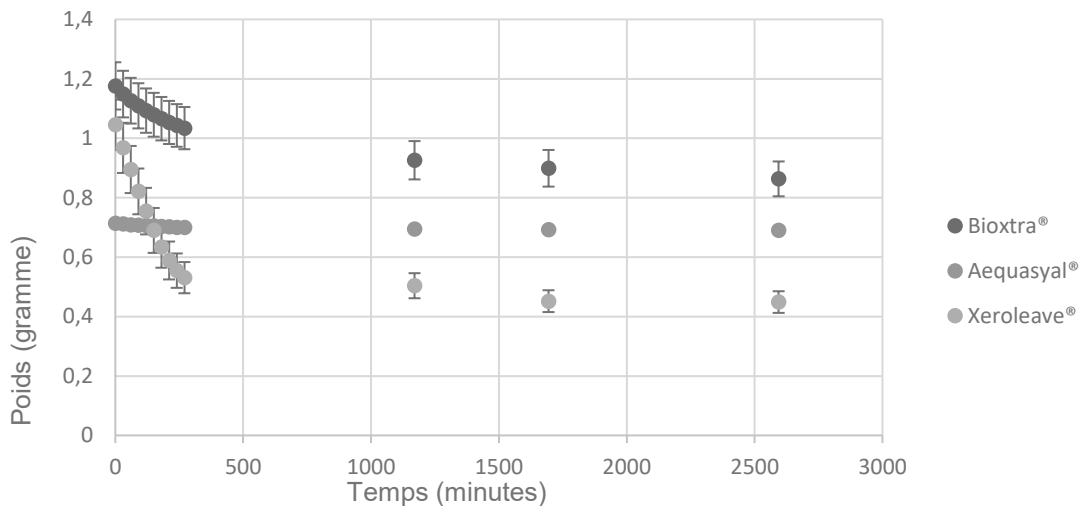


Figure 18 : graphique représentant l'évolution du poids de trois substituts salivaires placés dans une chambre humide en fonction du temps. Cette série de résultats est une expérience pilote pour l'étude de l'évaporation des substituts salivaires : essais avec 3 substituts de viscosités différentes. Les barres d'erreur correspondent à l'écart-type sur la moyenne à partir de 5 mesures indépendantes.

Le poids du produit de la gamme Xeroleave® décroît de 1,04g à 0,54g en 270 minutes à 37°C. Près de la moitié du produit s'évapore donc en 4h30 d'exposition à une température à 37°C. Au-delà de 4h30 d'exposition, le poids de l'échantillon reste stable.

Le poids du produit de la gamme Aequasyl® reste constant en fonction du temps. Peu de matière s'évapore au cours du temps à 37°C.

Enfin, le poids du produit de la gamme BioXtra® gel décroît en passant de 1,2g à 1,04g en 270 minutes. Environ 13% de produit s'est évaporé en 4h30. Le poids décroît ensuite de manière plus discrète.

D) Discussion

1) Étude rhéologique selon la composition des substituts salivaires

Pour rappel, les **sprays** (à l'exception de Veal Oris® et Artisial®) ont un comportement **rhéodurcissant** en fonction de la fréquence : leurs viscosités augmentent de manière proportionnelle à la fréquence appliquée (*Figure 13B*). Veal Oris® et Artisial® sont des sprays présentant un comportement newtonien, c'est-à-dire que leur viscosité ne dépend pas de la fréquence appliquée sur le substitut salivaire (*Figure 13B*).

Tous les **gels** étudiés ont un comportement **thixotrope** : leur viscosité diminue avec la fréquence appliquée (*Figure 13A*).

De manière générale, la viscosité des substituts salivaires sous forme de gel **ne varie pas selon la température**, ni selon la **fréquence** sur une échelle entre 3 Hz et 15 Hz, qui correspond à une grandeur théorique proche de la **mastication** humaine.

A notre connaissance, il n'y a dans la littérature aucune étude s'intéressant au comportement rhéologique des substituts salivaires utilisés dans ce travail.

Comme le montre la *figure 12*, le facteur d'évaporation des composants des substituts salivaires utilisés est faible et ne constitue donc pas un biais dans cette étude.

Les expériences ont été reproduites dans les mêmes conditions trois fois pour chaque substitut. Le protocole est reproductible et possède une barre d'erreur quasiment nulle (voir *figure 13 et figure 14*).

Nous nous sommes concentrés sur l'analyse de la composition globale des substituts salivaires pour lesquels la température semble avoir un impact sur la viscosité du produit, soit Artisial®, Dentaïd Xeros® spray et Elgydium Xeroleave®.

De manière générale, le glycérol permet d'augmenter la viscosité d'un produit. Elgydium Xeroleave® contient du PEG-40, du PVP et du copovidone. Dentaïd Xeros® spray contient, quant à lui, de l'hydroxyéthylcellulose, qui possède un comportement particulier à haute température. Enfin, Artisial® est composé de carboxyméthylcellulose. Ces polymères sont connus pour présenter un comportement dit USCT (pour *Upper Critical Solution Temperature* ou température de solution

critique supérieure), c'est-à-dire que le polymère devient plus compact (moins visqueux) et plus hydrophobe au-delà d'une température seuil (77). La présence de ces polymères explique donc la diminution de la viscosité de ces substituts salivaires avec la température. Cependant, nous ne connaissons pas la composition « fine » exacte des différents substituts salivaires utilisés, c'est-à-dire avec le pourcentage de ces différentes molécules dans la composition totale.

Cliniquement, les substituts des gammes **Gum hydral® spray**, **Dentaid Xeros® spray**, **Artisial® spray** et **Vea Oris® spray** ont des **viscosités proches de la salive physiologique** à 36°C. Ces substituts salivaires ont une texture, qui pour le patient, est proche de la salive physiologique et est théoriquement plus agréable en bouche. Or, les substituts salivaires sous forme de **gel** présentent **tous des viscosités beaucoup plus élevées** que la salive physiologique. Lors de son utilisation par le patient, la sensation est plus visqueuse par rapport à la salive physiologique et peut provoquer une sensation d'inconfort lors de son application dans la cavité buccale.

Pour conclure, les substituts salivaires sous forme de spray des gammes **Gum hydral®**, **Dentaid Xeros®**, **Artisial®** et **Vea Oris®** apportent en théorie un **confort** plus important pour le patient par rapport aux autres produits sur le marché en France du fait de sa viscosité proche de la salive physiologique.

2) Etude de l'effet des substituts salivaires sur la formation d'un biofilm de *Candida albicans*

D'après les résultats de cette étude, l'application des produits des gammes **Artisial®**, **Vea Oris®**, **Dentaid Xeros®**, **Gum hydral®** et **Bioxtra®** semble être associée à une **réduction** de la formation du biofilm de ***Candida albicans*** par rapport au groupe contrôle (PBS).

L'analyse des résultats sur les premières séries d'expériences présentées dans les *figures 16 et 17* montre une faible reproductibilité des résultats dans les puits contrôle avec des valeurs d'absorbance à 600 nm plus faible pour la série 1 et 5. Pour ces deux séries, nous pouvons donc discuter de la fiabilité des résultats pour les échantillons avec des substituts salivaires.

En parallèle, un protocole similaire a été réalisé en diminuant la vitesse d'agitation de la plaque 96 puits à 300 rpm. Pour le protocole mis en œuvre dans cette étude, la fréquence d'agitation était en effet de 600rpm. La diminution de la vitesse d'agitation est associée à une meilleure reproductibilité dans la formation d'un biofilm dans les conditions testées, comme présenté dans *la figure 18* montrant l'évaluation de la formation d'un biofilm de *Candida albicans* après rinçage avec des substituts salivaires en fonction de la viscosité de ce dernier. Il semblerait donc qu'il soit judicieux de reproduire ces expériences en modifiant le protocole, notamment en diminuant la vitesse d'agitation.

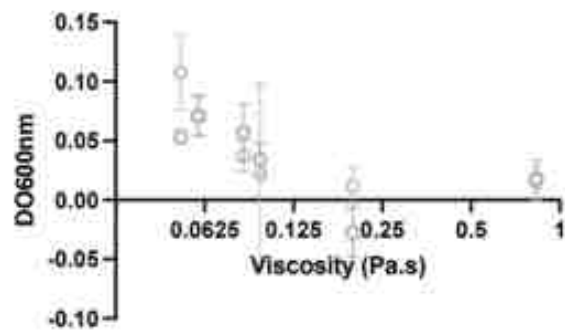


Figure 18 : Évaluation de l'effet de la viscosité du substitut salivaire utilisé pour le rinçage des surfaces après adhésion de *C. albicans* sur la formation d'un biofilm. Deux expériences indépendantes sont présentées. La mesure de l'épaisseur du biofilm est faite par mesure de l'absorbance à 600 nm.

Les résultats présentés dans la *figure 18* suggèrent une relation entre la viscosité des substituts salivaires et la formation du biofilm de *Candida albicans*. Le protocole expérimental utilisé permet d'étudier l'effet du rinçage avec un substitut salivaire sur le décollement des *Candida albicans* d'une surface en polystyrène. L'adhésion des *Candida Albicans* sur une surface en plastique, qui est le jeu d'interactions non covalentes, semble inversement proportionnelle à la viscosité du substitut salivaire utilisé. Nous pourrions émettre l'hypothèse que plus la viscosité du substitut salivaire est importante, plus la quantité de *Candida albicans* diminue.

Au-delà d'une viscosité seuil de 0,186 Pa.s, nous n'observons plus de formation d'un biofilm dans les puits. Ceci pourrait être lié au décollement total des *Candida albicans*

initialement ensemencés. Nous supposons ainsi que pour tout rinçage avec un substitut salivaire ayant une viscosité supérieure à cette valeur seuil, le décollement d'un biofilm de *Candida albicans* sur une surface en plastique sera complet.

L'adhésion de ces biofilms est réalisée sur des plaques en plastique dans le cadre de ce protocole. Les interactions menant à l'adhésion de ces champignons sur le plastique sont de faible intensité et dues majoritairement aux forces électrostatiques. Dans la cavité buccale, les *Candida albicans* adhèrent aux cellules épithéliales grâce à une adhésion de surface aux protéines de la pellicule exogène acquise (PEA). La PEA est une pellicule composée de protéines et de glycoprotéines provenant de la salive qui protège les surfaces de la cavité buccale et permet l'adhésion du biofilm microbien.

Différentes adhésines sont présentes au niveau de la paroi du champignon, dont les intégrines, les lectines, des protéines spécifiques de la paroi des filaments ou *hyphal wall protein* (Hwp1p) et les protéines Als (pour *agglutin-like sequence*). Ces adhésines sont capables d'interagir avec les protéines telles que le collagène, la fibronectine ou la laminine présentes au niveau des cellules épithéliales de la sphère orale, grâce à des liaisons covalentes (78). Les adhésines fibrillaires se lient à un récepteur lipidique, le glycosphingolipide lactosylcéramide, présent au niveau des cellules épithéliales buccales (79). L'adhésion des *Candida albicans* est la conséquence d'interactions fortes par des liaisons covalentes entre les adhésines de la paroi du champignon et la surface des protéines des cellules épithéliales tapissant la cavité buccale. Cependant, la nature exacte des ligands est encore peu connue (79).

Afin d'optimiser l'étude des effets du rinçage avec des substituts salivaires sur le décollement des *Candida albicans* en bouche, il faudrait réaliser l'étude sur un support plus proche de celui rencontré dans la cavité buccale. Une première approche serait de préparer la surface des puits avec de la salive filtrée. Il s'agirait alors de mimer la formation de la pellicule exogène acquise qui se forme en permanence en bouche. Afin de ne pas incorporer une composante bactérienne non standardisée, la salive doit être filtrée grâce à des filtres à 0,22 microns qui, en théorie, filtrent les bactéries présentes dans la salive, et conservent les protéines salivaires. Le diamètre d'une bactérie est en effet compris entre 0,5 et 15 microns. On sait que les *Candida albicans* peuvent former des liaisons avec les protéines salivaires adsorbées sur la muqueuse

buccale par exemple. Ainsi, les biofilms de *Candida albicans* adhéreront sur des protéines via des liaisons covalentes, ce qui se rapprochera des conditions physiologiques de la cavité orale.

Lors de nos expériences sur la formation de biofilm suite au rinçage avec des solutions de fluconazole, nous n'avons pas pu observer d'effet des substituts salivaires. Les substituts ne permettent donc pas de générer une rémanence du produit sur les surfaces. Le **rinçage** de la cavité buccale avec un **bain de bouche** contenant du **fluconazole** ne permet donc **pas l'élimination persistante des biofilms** de *Candida Albicans*. Or en cas de candidose buccale, la prescription de première intention est en général des bains de bouche. Le fluconazole n'est prescrit sous forme de bain de bouche qu'en seconde intention (80). C'est l'amphotéricine B qui représente la molécule antifongique prescrite en première intention.

Dans notre étude, nous n'avons pas utilisé d'amphotéricine B car cette dernière n'a pas montré d'efficacité sur la souche utilisée. Mais les résultats préliminaires, qui restent donc à confirmer, montrent que le simple rinçage avec des antifongiques n'inhibe pas la formation du biofilm lorsque *Candida albicans* a adhéré sur la surface.

Une limite de ce protocole est que l'action cumulée des substituts salivaires avec un antifongique n'est pas étudiée avec une molécule prescrite en première intention en cas de candidose buccale car l'interaction du fluconazole avec les substituts salivaires n'est pas transposable à l'amphotéricine B.

Peut-on préconiser une application de fluconazole par voie systémique lors d'une candidose buccale afin de bénéficier d'une action antifongique rémanente ?

Enfin, Vinke et coll. ont proposé un protocole nécessitant une microbalance à cristal de quartz qui permet de déterminer la capacité ou non de différents substituts salivaires à interagir et/ou modifier la composition du biofilm salivaire physiologique. La conclusion apportée est que les substituts salivaires étudiés ne modifient pas de manière significative le biofilm salivaire. L'utilisation de substituts salivaires ne permet pas de modifier la flore buccale des patients, et par conséquent pas de réduire le risque carieux, ni le risque de candidose (71).

3) Étude de la vitesse d'évaporation en condition physiologique :

Les résultats de cette expérience pilote sont variables selon les échantillons utilisés. Le substitut salivaire de la gamme **Xeroleave® s'évapore de moitié** en 4h30 d'exposition à une température à 37°C. Le produit de la gamme **Aequasyal®** reste **constant** en fonction du temps. Peu de matière s'évapore au cours du temps à 37°C. Enfin, le produit de la gamme **Bioxtra® gel** s'évapore d'environ 13% en 4h30. Le poids **décroit** ensuite de manière plus **discrète**.

Une limite à notre étude est la surface d'exposition du substitut salivaire qui n'est pas standardisée. En effet, les substituts salivaires peu visqueux s'étalent dans la nacelle de pesée alors que les échantillons de substituts salivaires très visqueux ne s'étalent pas et restent sous forme d'un petit amas. La surface d'exposition n'est donc pas standardisée entre les échantillons. Or l'évaporation est liée à la surface de contact avec le milieu environnant. Il faudrait donc dans l'idéal refaire cette expérience mais avec des échantillons dont la surface de contact avec l'environnement est la même, par exemple sous forme d'un film de dimension (aire et épaisseur) contrôlée.

4) Vers une étude du pouvoir lubrifiant des produits ?

Le pouvoir lubrifiant est primordial dans la caractérisation d'un substitut salivaire. En effet, c'est le caractère lubrifiant qui va être associé à une sensation de « soulagement » induit par le substitut salivaire par rapport à la sécheresse salivaire.

Vinke et coll. proposent un protocole permettant d'évaluer le pouvoir lubrifiant des substituts salivaires. Ils utilisent un système de friction entre l'émail dentaire bovin et une langue d'origine porcine afin de d'évaluer la relation entre le pouvoir lubrifiant du substitut salivaire et la sensation de soulagement induite par ce dernier. La notion de friction entre l'émail et la langue d'origine bovine permet de reproduire une situation de sécheresse salivaire. Vinke et coll. ont calculé les coefficients de friction du modèle avec et sans l'application des différents substituts salivaires et ont montré que l'ensemble des substituts salivaires entraînent une diminution significative du coefficient de friction (71). Cette diminution du coefficient de friction est significative pendant une certaine durée appelée « période de soulagement ». Dans un second

temps, l'équipe de Vinke a comparé les « périodes de soulagement » induites par l'utilisation de différents substituts salivaires par rapport à un rinçage avec de l'eau. La conclusion de cette étude est qu'il existe aucune différence en terme de sensation de soulagement de la sécheresse salivaire entre un rinçage de la cavité buccale avec de l'eau ou l'utilisation d'un substitut salivaire. Seul le substitut de la gamme Gum Hydral® sous forme de gel est considéré comme plus performant vis à vis de la sensation de soulagement induite par rapport à l'eau (71).

Dans une étude future, l'étude du pouvoir lubrifiant et le coefficient de friction induit par l'usage de substituts salivaires nous permettrait de comparer les résultats par rapport aux travaux de Vinke et coll. et ainsi proposer des pistes d'amélioration des produits sur le marché.

E) Conclusion

Artisial®, **Vea Oris®**, **Dentaid Xeros®**, **Gum hydral®** sous forme de **spray** présentent une **viscosité proche** de la **salive** physiologique et semblent avoir une capacité **antifongique** sur les biofilms de **Candida Albicans**. Ces substituts salivaires sont théoriquement **plus confortables** lors de leur utilisation pour le patient. Cependant, ces produits n'ont pas été testés au cours de l'expérience évaluant leur rémanence. La limite de cette théorie est que la **durée d'efficacité** de ces substituts salivaires en bouche n'est **pas connue**.

De plus, les protocoles évaluant la capacité d'interaction des substituts salivaires et l'existence ou non d'un caractère antifongique face au *Candida albicans* mis en place présentent certaines limites et doivent donc être révisés afin de se rapprocher au maximum des conditions de la cavité buccale.

Différents paramètres tels que la compliance des patients face aux substituts salivaires, le pH, le pouvoir lubrifiant et la rémanence doivent être étudiés afin d'approfondir nos connaissances sur ce sujet.

La notion de substitut salivaire s'élargit avec l'apparition d'une pastille adhésive à déposer au niveau de la fosse canine, le XyliMelts®, contenant du xylitol et du carbonate de calcium. Cette pastille permet la stimulation du débit salivaire, et peut réduire la sécheresse salivaire. L'inclusion de ce format de substitut salivaire peut être

envisagée pour les prochaines études comparatives des paramètres physico-chimiques des substituts salivaires.

Une fiche récapitulative des différents résultats de cette étude comparative destinée aux chirurgiens-dentistes dans le choix du produit le plus adapté pour leurs patients est jointe à la partie IV.

**IV) Fiche récapitulative
des propriétés
physico-chimiques
des substituts
salivaires destinées
aux chirurgiens-
dentistes**

Substitut salivaire	Prix approximatif sur internet (en euros)	Goût(s)	Comportement rhéologique	Viscosité en Pa.s comparée à la salive physiologique à 3Hz (moyenne de 0,04 Pa.s dans cette étude)	Conseils d'utilisation
Aequasyl® spray	Pris en charge par la sécurité sociale : prescription obligatoire	Orange Pamplemousse Menthe	<u>Rhéodurcissant</u> : plus on mastique moins le produit devient liquide. Le substitut salivaire est présent plus longtemps dans la cavité buccale lors de la mastication qu'un gel.	0,09 : très proche	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tout au long de la journée ■ Déconseillé lors des repas : les goûts peuvent interférer avec ceux des aliments
Bioxtra® gel	10	Neutre	<u>Thixotrope</u> : Se liquéfie lors de la mastication, est avalé plus rapidement par le patient lors d'un repas.	24>> : nettement supérieur	<ul style="list-style-type: none"> ■ Au coucher ou avant une sieste ■ Présence de xylitol, sorbitol, lactoperoxydase, lactoferrine et lysozyme protégeant les tissus dentaires des lésions carieuses ■ Conseillé pour les patients atteints de candidose
Bioxtra® spray	7		<u>Rhéodurcissant</u>	0,07 : très proche	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tout au long de la journée ■ Présence de xylitol, sorbitol, lactoperoxydase et fluorure de sodium protégeant les tissus dentaires des lésions carieuses

					<ul style="list-style-type: none"> ■ Conseillé lors du repas : le goût neutre n'altère pas le goût des aliments et sa texture plus visqueuse lors de la mastication permet un soulagement d'une durée plus importante. ■ Conseillé pour les patients atteints de candidose
Dentaid Xeros® gel	8	Pomme	<u>Thixotrope</u>	2,7 : viscosité plus élevée mais est le substitut salivaire sous forme de gel avec la viscosité la plus basse	<ul style="list-style-type: none"> ■ Au coucher ou avant une sieste ■ Tout au long de la journée en cas d'hyposialie sévère ■ Présence de xylitol et fluorures de sodium protégeant les tissus dentaires des lésions carieuses ■ Conseillé pour les patients atteints de candidose
Dentaid Xeros® spray	5		<u>Rhéodurcissant</u>	0,03 : le plus proche de la salive	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tout au long de la journée ■ Déconseillé lors des repas : l'arôme pomme risque d'interférer avec le goût des aliments. ■ Présence de xylitol et fluorure de sodium protégeant les tissus dentaires des lésions carieuses ■ Conseiller pour les patients atteints de candidose
Elgydium Xeroleave® (spray)	7	Neutre	<u>Rhéodurcissant</u>	1,3 : substitut salivaire sous forme de spray	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tout au long de la journée ■ Conseillé lors des repas

				avec la viscosité la plus importante	<ul style="list-style-type: none"> ■ Présence de xylitol protégeant les tissus dentaires des lésions carieuses
Artisial® (spray)	Pris en charge par la sécurité sociale : prescription obligatoire	Neutre (n'interfère pas avec es goûts lors d'un repas)	<u>Newtonien</u> : Texture similaire à de l'eau	0,05 : très proche	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tout au long de la journée ■ Conseillé lors d'un repas ■ Conseillé pour les patients atteints de candidose
Gum hydral® gel	6	Menthe	<u>Thixotrope</u>	4,0 : supérieure par rapport à la salive	<ul style="list-style-type: none"> ■ Au coucher ou avant une sieste ■ Tout au long de la journée en cas d'hyposialie sévère ■ Permet de garder une haleine fraîche grâce au goût menthe ■ Présence de xylitol protégeant les tissus dentaires des lésions carieuses ■ Conseillé pour les patients atteints de candidose
Gum hydral® spray	6		<u>Rhéodurcissant</u>	0,08 : proche de la salive	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tout au long de la journée ■ Permet de garder une haleine fraîche grâce au goût menthe ■ Présence de xylitol protégeant les tissus dentaires des lésions carieuses ■ Conseillé pour les patients atteints de candidose

GC dry-mouth® gel	15	Menthe Citron Orange Framboise	<u>Thixotrope</u>	15,5 : nettement supérieure à la salive	<ul style="list-style-type: none"> ■ Au coucher ou avant une sieste ■ Déconseillé lors d'un repas : les goûts peuvent interférer avec ceux des aliments et les forces appliquées par la mastication diminuent la viscosité du produit qui s'élimine plus rapidement de la cavité buccale. Risque d'inconfort lors des repas.
Vea Oris® spray	17	Agrume	<u>Newtonien</u>	0,06 : très proche de la salive	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tout au long de la journée ■ Déconseillé lors des repas en raison de l'arôme agrume qui peut d'interférer avec le goût des aliments

V) Conclusions

La salive est un élément fondamental pour le maintien des tissus buccaux, la digestion, la perception de certains sens (olfaction, gustation), la défense de l'hôte contre les pathogènes. Chez les patients édentés, elle améliore également le port de prothèses amovibles.

L'hyposialie est la conséquence d'un dysfonctionnement des glandes salivaires se traduisant par une diminution du flux salivaire. Les étiologies sont multiples, allant d'une origine médicamenteuse à une origine auto-immune. Elle se traduit pour le patient par différents symptômes tels qu'une sensation de dessèchement de la cavité buccale (appelé xérostomie) et du pharynx, qui peut provoquer des douleurs et des lésions de la muqueuse buccale. La xérostomie va avoir une incidence sur les fonctions orales, notamment sur l'élocution et la déglutition. Aussi, le microbiote buccal va être déséquilibré avec l'apparition d'une dysbiose. En effet, en l'absence de salive, elle ne peut pas effectuer son action de nettoyage des muqueuses orales et des tissus dentaires. L'hyposialie peut favoriser la prolifération de bactéries parodontopathogènes et par conséquent le développement des maladies parodontales. La dysbiose va également être associée à une augmentation du risque carieux et de candidoses. L'hyposialie peut enfin rendre le port de prothèses amovibles difficile. L'ensemble de ces paramètres mène à une véritable situation d'inconfort continu voire de handicap pour le patient avec une altération significative de la qualité de vie.

La prise en charge de la sécheresse salivaire combine différentes approches non pharmacologiques afin d'améliorer la qualité de vie des patients. Des conseils hygiéno-diététiques, ainsi que l'utilisation de substituts salivaires, permettent de limiter cet inconfort. Des thérapeutiques médicamenteuses peuvent également être proposées, comme l'administration orale de chlorhydrate de pilocarpine. Cet agoniste cholinergique est cependant associé à différents effets indésirables, qui peuvent avoir un impact sur l'observance thérapeutique.

Différents substituts salivaires (nous en avons dénombré 13), généralement en vente libre, sont actuellement disponibles en France sous forme de gels et de sprays. De façon simplifiée, un substitut salivaire se compose d'agents humectant et hydratant, d'agents émulsifiant afin de contrôler la viscosité et la texture du produit, d'agents antimicrobiens permettant de protéger les tissus de la cavité buccale des agressions microbiennes (antibactérien, antifongique), de régulateur de pH (contrôlant

le pH du produit dans le but de rester proche du pH de la salive physiologique), et d'agents lubrifiant et d'entretien des muqueuses

En général, pour des raisons pratiques, l'utilisation d'un spray est plutôt recommandée la journée et celle d'un gel la nuit pour permettre un soulagement plus important dans la durée. L'effet de soulagement procuré par les substituts salivaires est cependant souvent transitoire et leur utilisation doit être renouvelée toutes les 3 heures minimum et selon les besoins du patient.

Dans ce travail, nous proposons une analyse comparative des différents substituts salivaires disponibles en France. Différents paramètres ont été étudiés tels que les propriétés rhéologiques des substituts salivaires, leur capacité d'interaction avec le biofilm buccal, leur pouvoir humectant et lubrifiant ainsi que leurs propriétés antimicrobiennes. Des protocoles de micro-titration dans une plaque 96 puits ont également été réalisés afin d'évaluer l'effet de l'utilisation des substituts salivaires sur un biofilm de *Candida albicans*. Un premier protocole étudiant la vitesse d'évaporation des substituts salivaires permet également de comprendre la rémanence de ces produits lors de leur utilisation.

Les sprays (à l'exception de Veia Oris® et Artisial®) ont un comportement rhéodurcissant en fonction de la fréquence : leurs viscosités augmentent de manière proportionnelle à la fréquence appliquée (*Figure 13B*). Veia Oris® et Artisial® sont des sprays présentant un comportement newtonien, c'est-à-dire que leur viscosité ne dépend pas de la fréquence appliquée sur le substitut salivaire (*Figure 13B*). Tous les gels étudiés ont un comportement thixotrope : leur viscosité diminue avec la fréquence appliquée (*Figure 13A*).

Aussi, l'application des produits des gammes Artisial®, Veia Oris®, Dentaid Xeros®, Gum hydral® et Bioextra® semble être associée à une réduction de la formation du biofilm de *Candida albicans* par rapport au groupe contrôle (PBS).

Enfin, le substitut salivaire de la gamme Xeroleave® s'évapore de moitié en 4h30 d'exposition à une température à 37°C. Le produit de la gamme Aequasyal® reste constant en fonction du temps. Peu de matière s'évapore au cours du temps à 37°C. Enfin, le produit de la gamme Bioextra® gel s'évapore d'environ 13% en 4h30. Le poids décroît ensuite de manière plus discrète. Ce protocole doit être mis en place sur

l'ensemble des substituts salivaires dans le but de connaître la vitesse d'évaporation des différents produits et ainsi que de connaître la durée d'efficacité des produits.

Cependant, les protocoles évaluant la capacité d'interaction des substituts salivaires avec le biofilm salivaire et l'existence ou non d'un caractère antifongique face à la colonisation par *Candida albicans* mis en place présentent certaines limites et doivent donc être révisés afin de se rapprocher des conditions physiologiques de la cavité buccale.

L'analyse de la composition globale des substituts salivaires ainsi que les résultats de cette première étude comparative de leurs propriétés physico-chimiques nous a permis de réaliser une fiche de synthèse destinée aux chirurgiens-dentistes, mais également aux autres professionnels de santé prenant en charge des patients atteints d'hyposialie. Ce travail est une première ébauche d'un « guide de prescription » guidant les professionnels de santé dans la prescription des substituts salivaires.

Les substituts salivaires sous forme de spray présentant des arômes (non neutres) sont déconseillés lors des repas. Lors des repas, l'utilisation d'un substitut salivaire au goût neutre, sous forme de spray, où la viscosité augmente avec la mastication et la fréquence des mouvements induits par la mastication est conseillé. Ce comportement rhéologique permet au substitut salivaire d'être ingéré et éliminé moins rapidement par le patient.

La composante financière n'est pas à oublier : certaines gammes de substituts salivaires sont remboursées et pris en charge par la sécurité sociale (Artisial® et Aequasyal®). Tandis que tous les autres substituts salivaires commercialisés en France ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale et représentent un coût important pour le patient.

Pour conclure, différents paramètres tels que la compliance des patients face aux substituts salivaires, le pH, le pouvoir lubrifiant et la rémanence doivent être étudiés afin d'approfondir nos connaissances sur ce sujet.



SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'inscrit : BOHLANDT Arélla

Titre de la thèse : ETUDE COMPARATIVE DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES
DES SUBSTITUTS SALVAIRES COMMERCIALISES EN FRANCE

Directeurs de thèse : Professeurs Florent MEYER et Sohier JURAS

VU
Strasbourg, le : 04 MAI 2023
Le Président du Jury

Professeur F. MEYER

VU
Strasbourg, le : 04 MAI 2023
Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg

Professeur F. MEYER

BIBLIOGRAPHIES :

1. Łysik D, Niemirowicz-Laskowska K, Bucki R, Tokajuk G, Mystkowska J. Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *Int J Mol Sci.* 29 juin 2019;20(13):E3199.
2. Hu J, Andablo-Reyes E, Mighell A, Pavitt S, Sarkar A. Dry mouth diagnosis and saliva substitutes—A review from a textural perspective. *J Texture Stud.* avr 2021;52(2):141-56.
3. Percival RS, Challacombe S, Marsh PD. Flow Rates of Resting Whole and Stimulated Parotid Saliva in Relation to Age and Gender. *J Dent Res.* 1 août 1994;73(8):1416-20.
4. Pa L, MI G. DÉFICIT DE LA SÉCRÉTION SALIVAIRE ET RISQUE DE SURVENUE DE PARODONTITE. 2016;23:8.
5. Jensen SB, Vissink A. Salivary Gland Dysfunction and Xerostomia in Sjögren's Syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* févr 2014;26(1):35-53.
6. Bin AH, Reddy V, Kumar P, Raj J, Babu SS. Evaluation of wetting ability of five new saliva substitutes on heat-polymerized acrylic resin for retention of complete dentures in dry mouth patients: a comparative study. *Pan Afr Med J [Internet].* 2017 [cité 19 oct 2021];27. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/185/full/>
7. Bendrihem R, Vacher C. Anatomie des glandes salivaires principales. Application à la chirurgie de la glande sublinguale. *Actual Odonto-Stomatol.* mars 2012;(257):41-7.
8. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=glande%20parotide>

9. Ghalamoun-Slaimi PR. UNIVERSITE D'ORAN 1 AHMED BENBELLA, FACULTE DE MEDECINE, DEPARTEMENT DE MEDECINE, SERVICE D'HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE. :8.
10. Cours [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/chirurgie-maxillo-faciale-et-stomatologie/enseignement/stomatologie8/site/html/1.html>
11. SevenMice. Anatomie des glandes salivaires [Internet]. (c)2008 SevenMice SARL; [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.medecine-et-sante.com/anatomie/salivaires.html>
12. Martine Bonnaure-Mallet, Jacques-Olivier Pers, Vincent Meruic,... [et al.]; coordination Bernard Pellat. Le milieu buccal: un écosystème : de l'équilibre au déséquilibre. Information dentaire. 2021.
13. Berenholc C, Charles J, Rougereau A. [Mineral composition of saliva and teeth. Human study]. Chir Dent Fr. 6 janv 1971;41(49):23-6.
14. Vanden Abbeelee A, Courtois P, Pourtois M. [The antiseptic role of saliva]. Rev Belge Med Dent. 1992;47(3):52-8.
15. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. Periodontol 2000. févr 2016;70(1):11-25.
16. Leal SC, Bittar J, Portugal A, Falcão DP, Faber J, Zanotta P. Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth. Gerodontology. juin 2010;27(2):129-33.
17. Medicaments-repercussionBD_050215.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: http://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2015/02/Medicaments-repercussionBD_050215.pdf
18. Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AML, Proctor G, et al. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. Drugs RD. mars 2017;17(1):1-28.

19. Kieser J, Jones G, Borlase G, MacFadyen E. Dental treatment of patients with neurodegenerative disease. *N Z Dent J.* déc 1999;95(422):130-4.
20. Fedele DJ, Jones JA, Volicer L, Harz LR, Oppenheim FG. Effects of medication on parotid salivary flow rates in an individual with dementia of the Alzheimer type. *Spec Care Dentist.* 1993;13(5):215-9.
21. López-Pintor RM, Casañas E, González-Serrano J, Serrano J, Ramírez L, de Arriba L, et al. Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients. *J Diabetes Res.* 2016;2016:4372852.
22. Wyatt G, Pugh SL, Wong RKW, Sagar S, Singh AK, Koyfman SA, et al. Xerostomia health-related quality of life: NRG oncology RTOG 0537. *Qual Life Res.* sept 2016;25(9):2323-33.
23. reco368_recommandations_denutrition_pa_cd_20211110_v1.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368_recommandations_denutrition_pa_cd_20211110_v1.pdf
24. Algra Y, Haverkort E, Kok W, Etten-Jamaludin F van, Schoot L van, Hollaar V, et al. The Association between Malnutrition and Oral Health in Older People: A Systematic Review. *Nutrients.* 13 oct 2021;13(10):3584.
25. Lindmark U, Jansson H, Lannering C, Johansson L. Oral health matters for the nutritional status of older persons—A population-based study. *J Clin Nurs.* 2018;27(5-6):1143-52.
26. Andersson P, Hallberg I, Lorefält B, Unosson M, Renvert S. Oral health problems in elderly rehabilitation patients. *Int J Dent Hyg.* 2004;2(2):70-7.
27. Mesas AE, Andrade SM de, Cabrera MAS, Bueno VLR de C. Salud oral y déficit nutricional en adultos mayores no institucionalizados en Londrina, Paraná, Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* sept 2010;13:434-45.

28. Poisson P, Laffond T, Campos S, Dupuis V, Bourdel-Marchasson I. Relationships between oral health, dysphagia and undernutrition in hospitalised elderly patients. *Gerodontology*. 2016;33(2):161-8.
29. Présentation du vieillissement - La santé des personnes âgées [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/la-sant%C3%A9-des-personnes-%C3%A2g%C3%A9es/le-vieillissement/pr%C3%A9sentation-du-vieillissement>
30. Séguier S, Bodineau A, Giacobbi A, Tavernier J, Folliguet M. Pathologies bucco-dentaires du sujet âgé : répercussions sur la nutrition et la qualité de vie.
31. Nagler RM. Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology*. 2004;5(4):223-33.
32. Ship JA, Fischer DJ. The relationship between dehydration and parotid salivary gland function in young and older healthy adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. sept 1997;52(5):M310-319.
33. Zhang X, Yun JS, Han D, Yook JI, Kim HS, Cho ES. TGF- β Pathway in Salivary Gland Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 30 nov 2020;21(23):9138.
34. Agbo-Godeau S, Guedj A, Marès S, Goudot P. Sécheresse buccale (xérostomie). *Presse Médicale*. 1 mars 2017;46(3):296-302.
35. Lecor PA, Dia-Tine S, Gaye PM, Sall OH, Dieng-Sarr FY, Koma G, et al. Évaluation quantitative de la sécrétion et du pouvoir tampon de la salive au cours de la radiothérapie des cancers des voies aéro-digestives supérieures au Sénégal. *Médecine Buccale Chir Buccale*. nov 2013;19(4):227-33.
36. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*. 22 déc 2014;11:45-51.
37. Fox PC, Busch KA, Baum BJ. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *J Am Dent Assoc* 1939. oct 1987;115(4):581-4.

38. van der Putten GJ, Brand HS, Schols JMGA, de Baat C. The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. *Clin Oral Investig.* avr 2011;15(2):185-92.
39. Sreebny LM, Valdini A. Xerostomia. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1 oct 1988;66(4):451-8.
40. Pai S, Ghezzi EM, Ship JA. Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mars 2001;91(3):311-6.
41. López Jornet P, Bermejo Fenoll A. [Sialometry of 156 healthy subjects. Physiologic factors which influence non-stimulated saliva secretion]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1995;96(5):342-6.
42. Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *Arthritis Rheum.* oct 1985;28(10):1128-32.
43. Laudenschach P, Huynh D. [For practical salivary flowmetry. A weighing technic]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1994;95(2):130-3.
44. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 20 sept 1993;694:72-7.
45. Item 270 Pathologie des glandes salivaires.pdf [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/chirurgie-maxillo-faciale-et-stomatologie/enseignement/stomatologie8/site/html/cours.pdf>
46. Bilan et traitement en cas de sécheresse de bouche [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/secheresse-bouche/consultation-traitement>
47. Vidal E, Liozon E, Soria P. [Dry mouth]. *Rev Prat.* 31 janv 2001;51(2):148-54.
48. Zbaren P, Ducommun JC. Diagnosis of salivary gland disease using ultrasound and sialography: a comparison. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1989;14(3):189-97.

49. Oh SH, Seo YK, Kim GT, Choi YS, Hwang EH. Power Doppler ultrasound-guided sialography using the phenomenon of increased blood flow: A technical report. :6.
50. Lagerlöf F. [Saliva: natural protection against caries]. *Rev Belge Med Dent.* 1998;53(1):337-48.
51. Houghton JW, Yong JT, Carpenter G, Bartlett D, Moazzez R, O'Toole S. Differences in the Natural Enamel Surface and Acquired Enamel Pellicle following Exposure to Citric or Hydrochloric Acid. *Caries Res.* 2020;54(3):226-33.
52. Dietsch AM, A. Pelletier C, Solomon NP. Saliva Production and Enjoyment of Real-Food Flavors in People with and Without Dysphagia and/or Xerostomia. *Dysphagia.* déc 2018;33(6):803-8.
53. Furness S, Bryan G, McMillan R, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 août 2013;(8):CD009603.
54. Gibert Y, Soulet H, Cariou JM, Collette G. [Role of surface tension and viscosity of saliva in complete removable prosthetics]. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* avr 1977;20(2):165-87.
55. Niemirowicz-Laskowska K, Mystkowska J, Łysik D, Chmielewska S, Tokajuk G, Misztalewska-Turkowicz I, et al. Antimicrobial and Physicochemical Properties of Artificial Saliva Formulations Supplemented with Core-Shell Magnetic Nanoparticles. *Int J Mol Sci.* janv 2020;21(6):1979.
56. Gil-Montoya J, Silvestre F, Barrios R, Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2016;e355-66.
57. Visvanathan V, Nix P. Managing the patient presenting with xerostomia: a review. *Int J Clin Pract.* févr 2010;64(3):404-7.
58. La prise en charge de la sécheresse buccale [Internet]. VIDAL. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/bouche-dents/bouche-seche/traitements.html>

59. Taylor SE, al-Hashimi I. Pilocarpine, an old drug; a new formulation. *Tex Dent J.* oct 1996;113(10):9-13.
60. Nyárády Z, Németh A, Bán A, 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.* avr 2006;26(2B):1557-62.
61. Abramson DH, Chang S, Coleman DJ. Pilocarpine Therapy in Glaucoma: Effects on Anterior Chamber Depth and Lens Thickness in Patients Receiving Long-Term Therapy. *Arch Ophthalmol.* 1 juin 1976;94(6):914-8.
62. Abramson DH, Chang S, Coleman J. Pilocarpine therapy in glaucoma: effects on anterior chamber depth and lens thickness in patients receiving long-term therapy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juin 1976;94(6):914-8.
63. Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs.* janv 1995;49(1):143-55.
64. SULFARLEM / SULFARLEM S [Internet]. VIDAL. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/sulfarlem-sulfarlem-s-9886.html>
65. Hamada T, Nakane T, Kimura T, Arisawa K, Yoneda K, Yamamoto T, et al. Treatment of xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: a clinical trial. *Am J Med Sci.* sept 1999;318(3):146-51.
66. Ferguson MM. Pilocarpine and other cholinergic drugs in the management of salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* févr 1993;75(2):186-91.
67. Wu AJ. Optimizing dry mouth treatment for individuals with Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* nov 2008;34(4):1001-10, x.
68. Turner MD. Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, Complications, and Medical Management. *Dent Clin North Am.* 1 avr 2016;60(2):435-43.
69. Artificial Mucin-based Saliva Preparations - Physicochemical and Tribological Properties [Internet]. Quintessenz Verlags-GmbH. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.quintessence-publishing.com/deu/de/article/842137/oral-health->

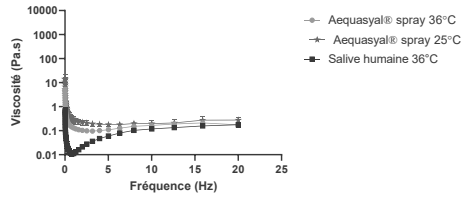
and-preventive-dentistry/2018/02/artificial-mucin-based-saliva-preparations-physicochemical-and-tribological-properties

70. Vissink A, Waterman HA, s-Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A. Rheological properties of saliva substitutes containing mucin, carboxymethylcellulose or polyethylenoxide. *J Oral Pathol.* févr 1984;13(1):22-8.
71. Vinke J, Kaper HJ, Vissink A, Sharma PK. Dry mouth: saliva substitutes which adsorb and modify existing salivary condition films improve oral lubrication. *Clin Oral Investig.* 1 nov 2020;24(11):4019-30.
72. Tschoppe P, Wolf O, Eichhorn M, Martus P, Kielbassa AM. Design of a randomized controlled double-blind crossover clinical trial to assess the effects of saliva substitutes on bovine enamel and dentin in situ. *BMC Oral Health.* 9 avr 2011;11(1):13.
73. *aequasyal-21_decembre_2010_3266_avis.pdf* [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/aequasyal-21_decembre_2010_3266_avis.pdf
74. BALL V. *Gelation of Gelatin: An Introduction to the Physics of Gels by Means of Rheological Investigations.* 2022.
75. Gulati M, Lohse MB, Ennis CL, Gonzalez RE, Perry AM, Bapat P, et al. In Vitro Culturing and Screening of *Candida albicans* Biofilms. *Curr Protoc Microbiol.* août 2018;50(1):e60.
76. Larousse É. Définitions : rémanence - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/r%C3%A9manence/67927>
77. Ravi P, Dai S, Tam KC. Synthesis and Self-Assembly of [60]Fullerene Containing Sulfobetaine Polymer in Aqueous Solution. *J Phys Chem B.* 1 déc 2005;109(48):22791-8.

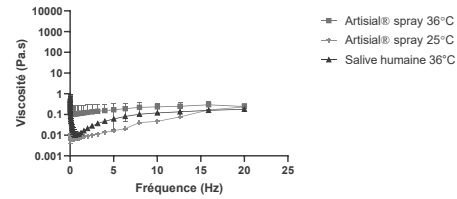
78. Millon L, Piarroux R, Monod M, Meillet D. Physiopathologie de la candidose oropharyngée au cours de l'infection par le VIH. *Médecine Mal Infect.* 1 déc 2002;32(12):696-703.
79. Baldo et al. Les mécanismes d'adhérence des champignons responsables de mycoses superficielles. 2007;
80. CT-15830_TRIFLUCAN_PIS_RI_Avis2_CT15830.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15830_TRIFLUCAN_PIS_RI_Avis2_CT15830.pdf

ANNEXES

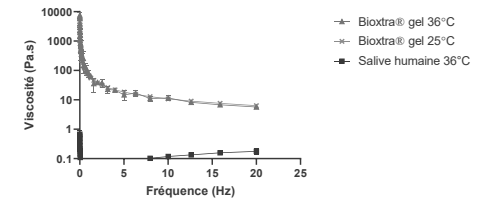
Variation de la viscosité selon la température d'Aequasyl® spray et comparaison avec la salive



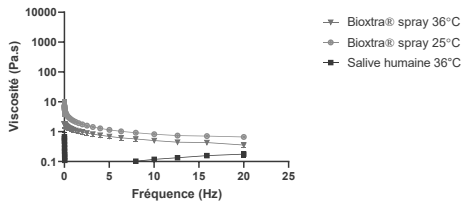
Variation de la viscosité selon la température d'Artisial® spray et comparaison avec la salive



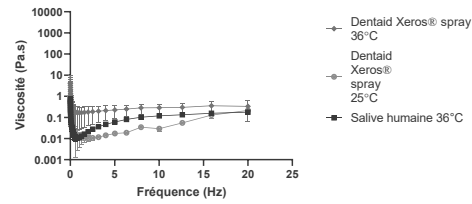
Variation de la viscosité selon la température de Bioxtra® gel et comparaison avec la salive



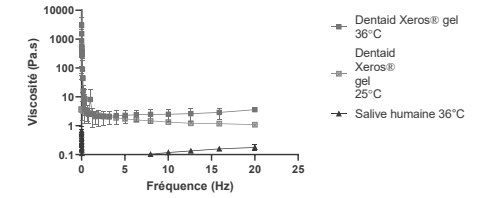
Variation de la viscosité selon la température de Bioxtra® spray et comparaison avec la salive



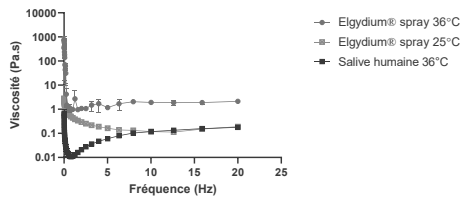
Variation de la viscosité selon la température de Dentaïd Xeros® spray et comparaison avec la salive



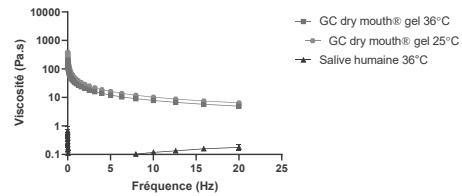
Variation de la viscosité selon la température de Dentaïd Xeros® gel et comparaison avec la salive



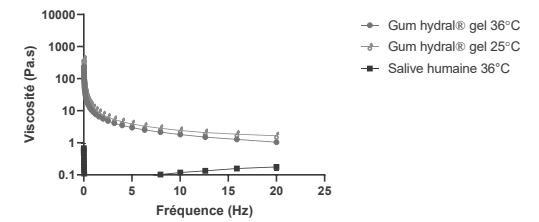
Variation de la viscosité selon la température d'Elgydium® spray et comparaison avec la salive



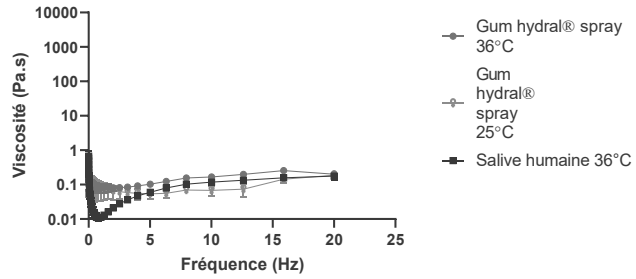
Variation de la viscosité selon la température de GC dry mouth® gel et comparaison avec la salive



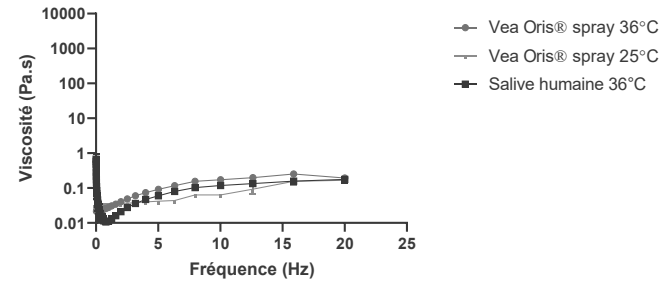
Variation de la viscosité selon la température de Gum hydral® gel



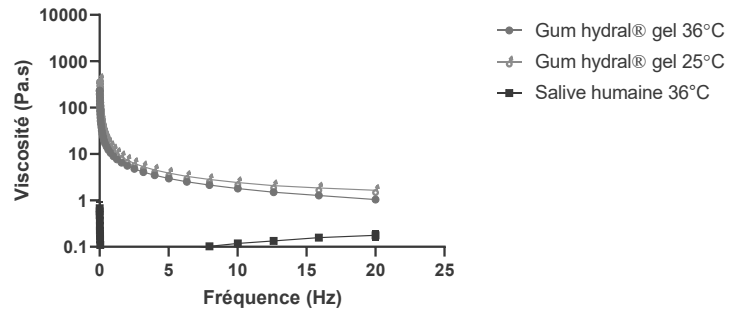
Variation de la viscosité selon la température de Gum hydral® spray et comparaison avec la salive



Variation de la viscosité selon la température de Vea Oris® spray et comparaison avec la salive



Variation de la viscosité selon la température de Gum hydral® gel



Graphiques représentant la viscosité des substituts salivaires par rapport à la salive physiologique en fonction de la fréquence et à différentes températures

Substitut salivaire sous forme de spray	Viscosité à 3 Hz (série 1)	Viscosité à 3 Hz (série 2)	Viscosité à 3 Hz (série 3)
Biocodex (Artisial®)	0,05021	0,05347	0,05207
Eisaï (Aequasyal®)	0,08724	0,09413	0,1075
Bioxtra (Bioxtra®)	0,9857	0,8142	0,6964
Pierre Fabre (Elgydium Clinic Xeroleave®)	0,9791	2,249	1,211
Gum (gamme Hydral®)	0,08219	0,07921	0,09284
Dentaid (Xeros®)	0,04781	0,2227	0,3252
Veal (Oris®)	0,06308	0,06004	0,05576
Salive physiologique	0,03892	0,04021	0,03901

Tableau représentant les valeurs chiffrées de la viscosité des substituts salivaires en spray et de la salive à 3Hz

BOHLANDT (Amélie)-Etude comparative des propriétés physico-chimiques des substituts salivaires commercialisés en France

(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2023 ; N°32)

N°43.22.23.32

Résumé :

La sécheresse salivaire, ou xérostomie, est la conséquence d'un dysfonctionnement des glandes salivaires qui peut mener à une diminution voire à un arrêt total de la production de salive. Les étiologies sont multiples, allant d'une origine médicamenteuse à une origine auto-immune. La sécheresse salivaire est associée à une augmentation du risque carieux et favorise le développement des maladies parodontales ainsi que des candidoses. Elle peut avoir une incidence sur l'élocution et la déglutition et peut rendre le port de prothèses difficile. L'ensemble de ces paramètres mène à une véritable situation d'handicap et d'inconfort continu pour le patient avec une altération significative de la qualité de vie.

La prise en charge de la sécheresse salivaire repose sur différentes mesures telle que des mesures hygiéno-diététiques et des traitements stimulant la sécrétion salivaire appelés sialogogues. Mais en cas de diminution très importante de la sécrétion salivaire et d'asialie, seules des mesures palliatives, basées sur l'utilisation de substituts salivaires, permettent de soulager les symptômes. Différents substituts salivaires, généralement en vente libre, sont actuellement disponibles en France mais comment choisir le produit le plus adapté.

L'objectif de notre travail de thèse est de proposer une analyse comparative des différents substituts salivaires sur le marché, notamment de leurs propriétés physico-chimiques. Différents paramètres seront étudiés tels que les propriétés rhéologiques des substituts, leur capacité d'interaction avec le biofilm buccal, leur pouvoir humectant et lubrifiant ainsi que leurs propriétés antimicrobiennes. Certaines de ces analyses seront réalisées dans le cadre d'un stage de recherche au sein de l'unité INSERM 1121 « Biomatériaux et Bioingénierie » (Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg).

Les résultats seront synthétisés sous forme d'une fiche récapitulative destinée aux chirurgiens-dentistes afin de les guider dans le choix du produit le plus adapté pour leurs patients.

Rubrique de classement :

Biologie orale

Mots clés : *rhéologie, sécheresse salivaire, substitut salivaire, xérostomie, hyposialie*

Me SH : *rheology, hyposalivation, artificial saliva, xerostomia*

Jury :

Président : Professeur MEYER Florent

Assesseurs : Professeur JUNG Sophie

Docteur FIORETTI Florence

Docteur WILLMANN Claire

Membre invité : Professeur BALL Vincent

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

A. BOHLANDT

8 rue de l'Indre

67250 OBERROEDERN

Adresse de messagerie : amelie.bohlandt@hotmail.fr