

Article original

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

Papa Abdou Lecor¹, Soukèye Dia-Tine², Papa Macoumba Gaye³, Oumar Harouna Sall¹, Farimata Youga Dieng-Sarr¹, Gnima Koma², Boubacar Diallo²

¹ Service des Matières fondamentales (Anatomo-Physiologie, Biomatériaux), Département d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

² Service de Chirurgie buccale, Département d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

³ Service de Cancéro-Radiothérapie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

(Reçu le 2 juin 2013, accepté le 2 août 2013)

Mots clés :
cancers des VADS /
radiothérapie / débit
salivaire / pH salivaire /
xérostomie

Résumé – Introduction. La radiothérapie, ou utilisation des rayonnements ionisants pour détruire le tissu cancéreux, représente un des traitements de base pour les cancers des voies aéro-digestives (VADS). Elle doit détruire les cellules cancéreuses, tout en épargnant au mieux les organes ou tissus sains avoisinants. L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets de la radiothérapie sur la fonction des glandes salivaires chez des patients traités pour un cancer des VADS. **Matériel et méthodes.** Une étude transversale descriptive a été réalisée sur 33 patients atteints d'un cancer des VADS et traités dans le service de radiothérapie de l'Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar (Sénégal). La xérostomie, les débits salivaires non stimulé et stimulé ainsi que le pH salivaire ont été évalués, avant (T0), pendant (T), et un mois après la fin de la radiothérapie (T1). Les données ont été statistiquement analysées et exploitées en utilisant le logiciel SPSS. **Résultats.** L'âge des patients variait de 18 à 69 ans. Les patients ayant plus de 60 ans représentaient 45,5 % de la population étudiée. Les hommes constituaient la majorité de l'échantillon (54,5 %). Avant la radiothérapie, aucun signe de xérostomie n'a été observé chez les patients : tous avaient un débit salivaire normal. Pendant les séances de radiothérapie, tous les patients se sont plaints de sécheresse buccale : 19 avaient une hyposialie modérée et 13 avaient une hyposialie sévère. La xérostomie et l'hyposialie sévère ou modérée étaient statistiquement associées à la dose de radiothérapie ($p < 0,005$). À T0, tous les patients avaient un pH neutre. À T1, 28/33 patients avaient un pH salivaire inférieur à 5,5, évoquant une hyposialie. **Conclusion.** L'orientation vers de nouvelles techniques d'irradiation de la tête et du cou pour épargner partiellement les glandes salivaires ouvre des voies potentielles de recherche et d'innovation pour les années à venir.

Key words:
head and neck cancer /
radiotherapy / salivary
flow / salivary pH /
xerostomia

Abstract – Quantitative evaluation of the secretion and buffer capacity of saliva during radiotherapy for cancers of the upper aerodigestive tract in Senegal. Introduction. Radiation therapy is a common treatment for head and neck cancers, which uses ionizing radiation, to destroy cancerous tissue. Its purpose is the sterilization of cancer cells while sparing the best surrounding healthy tissue or organs. The objective of this study was to evaluate the effects of radiotherapy on salivary gland function in patients treated for head and neck cancer. **Material and methods.** A descriptive cross-sectional study was performed repeatedly in 33 patients with head and neck cancer and treated with radiotherapy department of the Aristide Le Dantec Hospital in Dakar (Senegal). Xerostomia, salivary flow unstimulated and stimulated saliva and pH were measured before (T0), during (T), and one month after radiotherapy (T1). The data were statistically analyzed and evaluated using the SPSS software. **Results.** The extreme age of patients was 18 and 69 years. People over 60 years old accounted for 45.5% of the population. Men constituted the majority of the sample (54.5%). For salivary secretion, before radiotherapy, no sign of xerostomia was observed in patients and salivary flow was normal in all patients. During radiotherapy all

* Correspondance : papalecorchdent@yahoo.fr

patients were already complaining of dry mouth, 19 had moderate hyposialia and 13 had severe hyposialia. Xerostomia and severe and moderate hyposialia were statistically associated with the radiation dose ($p < 0.005$). At T0, all patients had a neutral pH. At T1, 28/33 patients had a salivary pH below 5.5, which suggests a hyposialia. **Conclusion.** The orientation of new irradiation techniques of the head and neck to partially spare the salivary glands opens potential avenues of research and innovation for years to come.

Introduction

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) sont fréquents : on estime qu'il y a plus de 600 000 nouveaux cas par an dans le monde (avec un taux de mortalité de 54 %) ce qui en fait le cinquième type de cancer par ordre d'incidence [1]. Les cancers des VADS siègent dans la cavité buccale, le pharynx ou le larynx. Il s'agit le plus souvent de carcinomes épidermoïdes (95 %) survenant principalement chez l'homme d'âge mûr ; cependant, les femmes et les sujets jeunes sont de plus en plus concernés [1]. La radiothérapie (RT) représente un des modalités de traitement des cancers des VADS. La radiothérapie détruit les cellules cancéreuses au moyen de rayonnements ionisants mais elle s'accompagne d'effets secondaires aigus et à long terme considérables. Les complications les plus fréquentes de la RT conventionnelle sont la xérostomie et/ou l'hyposialie, parce que les glandes salivaires principales sont généralement incluses dans les champs d'irradiation [2].

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets de la radiothérapie sur la sécrétion et le pouvoir tampon de la salive chez des patients atteints d'un cancer des VADS traités par radiothérapie.

Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive réalisée dans le service de radiothérapie de l'Hôpital Le Dantec de Dakar (Sénégal) qui était, en 2012, le seul service de radiothérapie pour le Sénégal. Les sujets étudiés étaient des patients atteints de cancers des VADS.

On a inclus dans l'étude tous les sujets qui n'avaient jamais été traités par radiothérapie pour un cancer des VADS, qui étaient majeurs (âge supérieur ou égal à 18 ans) et âgés de moins de 70 ans, et qui avaient signé un consentement éclairé et écrit. On a exclu de cette étude les femmes enceintes, les patients souffrant de syndrome de Gougerot-Sjögren, les patients vivant avec le VIH, les malades recevant un traitement susceptible de modifier la sécrétion salivaire, et ceux participant de manière concomitante à une autre étude. Cette étude a été réalisée avec l'accord des responsables du service de radiothérapie de l'Hôpital Le Dantec de Dakar.

Évaluation de la xérostomie et de l'hyposialie

Pour évaluer la xérostomie, un examen approfondi commençant par un questionnaire, puis un test salivaire a été réalisé.

Tableau I. Modalités de la sialométrie [3].

Table I. Terms of sialometry [3].

Précautions	Avant le test, le patient ne doit pas se brosser les dents, ni boire, ni manger, ni fumer. La salive doit être collectée soit au réveil soit au moins deux heures après le déjeuner.
Salive totale non stimulée	Ne pas bouger la langue et les lèvres. Laisser la salive s'écouler en crachant passivement dans un gobelet toutes les 2 min pendant environ une période de 6 min. La déglutition est autorisée après chaque tranche de 2 min.
Salive totale stimulée	- Méthode à la paraffine : tenir le morceau de cire (1,5 g) dans la bouche jusqu'à ce qu'il devienne mou (30 s à 1 min) et déglutir la salive accumulée. Mastiquer la cire et cracher la salive dans un collecteur toutes les 2 min pendant une période de 6 min. - Méthode à l'acide citrique : 2 ml d'une solution d'acide citrique à 2 % est maintenue en bouche pendant 1 min, puis crachée. La salive est collectée par crachat toutes les 2 min pendant 6 min.
Expression du flux salivaire	La quantité de salive recueillie est exprimée en ml/min.

Évaluation de la xérostomie

Quatre questions étaient posées pour déterminer la xérostomie :

- Avez-vous la sensation de bouche sèche pendant les repas ?
- Avez-vous des difficultés pour déglutir la nourriture ?
- Etes-vous obligé de boire fréquemment pour avaler des aliments secs ?
- La quantité de salive dans votre bouche vous semble-t-elle insuffisante ?

Évaluation de l'hyposialie par la sialométrie (débits salivaires stimulé et non stimulé)

Pour un diagnostic précis et objectif de l'hyposialie, la méthode de Sreebny et Valdini [3] a été utilisée (Tab. I). Dans l'hyposialie sévère, le débit salivaire non stimulé est inférieur à 0,10 ml/min et le débit salivaire stimulé inférieur à 0,70 ml/min. Dans l'hyposialie modérée, le débit salivaire non stimulé est compris entre 0,10 et 0,19 ml/min et le débit salivaire stimulé entre à 0,70 et 0,99 ml/min. La salivation était jugée

normale si le débit salivaire non stimulé est $\geq 0,20$ ml/min et le débit stimulé ≥ 1 ml/min.

Mesure du pouvoir tampon de la salive par un test au papier pH

L'abaissement du pH salivaire a été mesuré grâce à un papier pH précis à 3/10 d'unité. Le papier était appliqué sur le dos de la langue et devrait rester le temps nécessaire pour être totalement mouillé par la salive. La lecture du pH s'effectuait par comparaison du virage du papier avec l'échelle colorimétrique graduée par demi-unité. Cette mesure a été faite à distance de toute prise d'aliments, de médicaments ou de bains de bouche.

L'abaissement du pH en dessous de 5,5 constituait un signal indirect, mais constant, très évocateur d'hyposialie.

Procédure expérimentale

Les patients qui répondaient aux critères de sélection ont été approchés individuellement par l'assistant chargé de la recherche. Avant toute radiothérapie (T0), une fiche d'enquête a permis de recueillir les données socio-démographiques et médicales (âge, sexe, localisation de la tumeur primaire, classification TNM permettant de déterminer le stade clinique de la tumeur, traitement associé, la dose et les modalités de la radiothérapie). Le questionnaire pour la xérostomie étaient remis aux patients. Lorsqu'il était rempli, les débits salivaires non stimulé, stimulé et le pH salivaire étaient recueillis par l'expérimentateur principal qui était différent de l'assistant chargé de la recherche. Ce processus a été répété au cours des séances de radiothérapie (T) et un mois après radiothérapie (T1).

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel statistique « SPSS » version 16.0. Le calcul des effectifs, des pourcentages, des moyennes et des écarts-types ont été effectués pour les variables socio-démographiques et médicales. Le test de X^2 a permis d'évaluer les associations entre les variables médicales et les mesures de la sécrétion salivaire. Le niveau de significativité a été fixé à $p \leq 0,05$.

Résultats

Au total, 33 patients répondant aux critères ont été inclus dans l'étude. La taille de cet échantillon a été calculée à partir du nombre de patients subissant une radiothérapie cervicofaciale intéressant les glandes salivaires dans le service par an (environ 100 par an). Cette taille a été estimée en fonction d'un risque $\alpha = 5\%$, de l'écart type = 1,96.

Le profil des patients et les caractéristiques de la tumeur sont résumés dans le Tableau II. Il y avait 18 hommes (54,5 %) et 15 femmes (45,5 %) avec un âge moyen de 60 ans (extrêmes 18 et 69 ans). Le traitement a été décidé par une équipe multidisciplinaire selon les directives institutionnelles : 7 patients (21 %) ont subi une exérèse chirurgicale pré-RT, 14 (42 %) ont

Tableau II. Caractéristiques des patients et de la tumeur.
Table II. Characteristics of patients and tumor.

Caractéristiques	Nombre de patients (n)	Pourcentage (%)
Âge		
≤ 60 ans	18	54,5
> 60 ans	15	45,5
Sexe		
Masculin	18	54,5
Féminin	15	45,5
Site primaire		
Cavité buccale	15	45,50
Larynx	7	21,21
Oropharynx	2	6,06
Hypopharynx	4	12,12
Autres	5	15,11
Chirurgie avant RT		
Oui	7	21
Non	26	79
Chimiothérapie concomitante		
Oui	12	37
Non	21	63
T classification		
T1	8	24,24
T2	2	6,06
T3	10	30,30
T4	11	33,34
Tx	2	6,06
N classification		
N0	18	54,54
N1	3	9,10
N2	7	21,21
N3	4	12,12
Nx	1	3,03
Stade clinique		
Stade I	8	24,24
Stade II	1	3,03
Stade III	10	30,30
Stade IV	14	42,43

T = tumeur primitive, N = adénopathie, T0 pas de tumeur (t) primitive, T1 = t ≤ à 2 cm, T2 = t > à 2 cm et ≤ à 4 cm, T3 = t > à 4 cm, T4 = t étendue à l'os, aux muscles, etc., Tx = t inclassable, N0 = pas d'adénopathie, N1= adénopathie homolatérale unique, N2 = adénopathies bilatérales ou controlatérales, N3 = adénopathies fixées, Nx adénopathie inclassable, stade I = t ≤ à 2 cm pas d'adénopathie pas de métastases, stade II = t > à 2 cm et ≤ à 4 cm pas d'adénopathies pas de métastases, stade III = t > à 4 cm avec et ou adénopathie homolatérale, stade IV = tumeur étendue avec adénopathies bilatérales ou fixées et ou métastases à distance.

été traités uniquement par RT, et 12 (37 %) par l'association chimio-radiothérapie concomitante. L'irradiation a été faite après simulation et dosimétrie 2D. La dose maximale curative

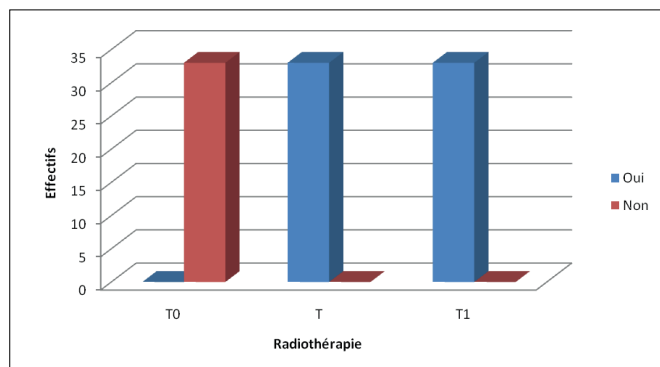


Fig. 1. Répartition des patients selon la xérostomie.
Fig. 1. Subdivision of patients according to the xerostomia.

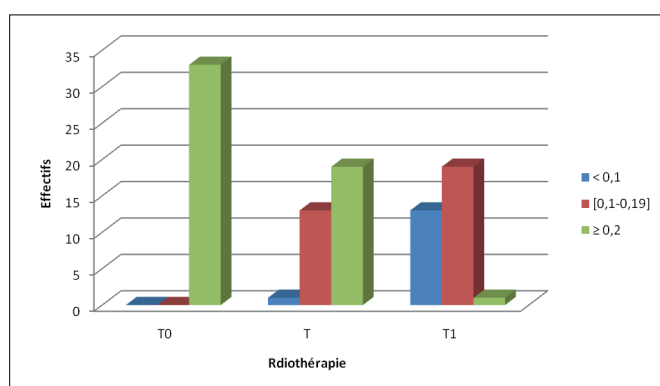


Fig. 2. Répartition des patients selon le débit salivaire non stimulé.
Fig. 2. Subdivision of patients according to the unstimulated salivary flow.

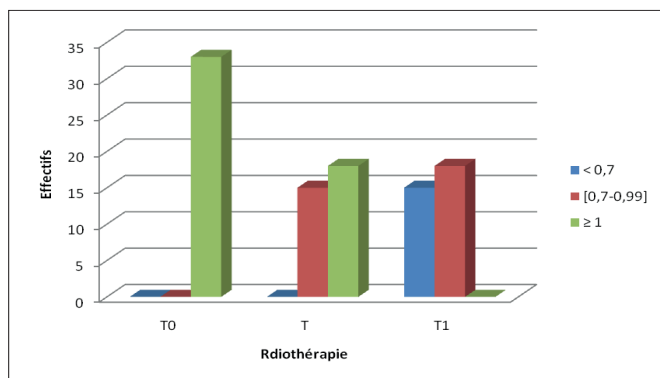


Fig. 3. Répartition des patients selon le débit salivaire stimulé.
Fig. 3. Subdivision of patients according to the stimulated salivary flow.

était de 66 Gy et celle prophylactique de 46 Gy, délivrée par la technique classique avec deux champs latéraux (droit et gauche) et un sus-claviculaire.

Sécrétion salivaire et pouvoir tampon

À T0, aucun signe de xérostomie n'a été observé ; à T et T1, tous les patients présentaient une sécheresse buccale

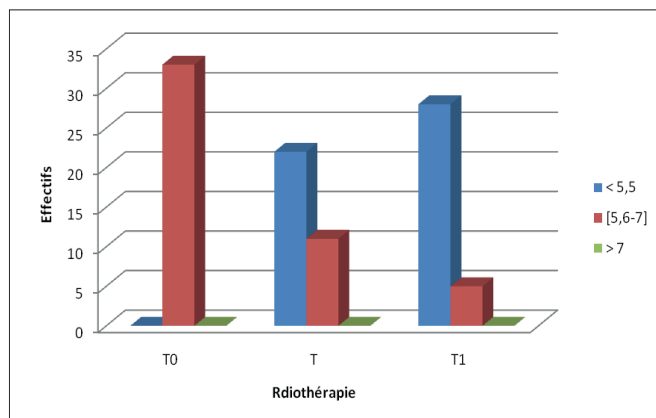


Fig. 4. Répartition des patients selon le pH salivaire.
Fig. 4. Subdivision of patients according to the salivary pH.

(Fig. 1). Il a été noté qu'à T0 tous les patients avaient une salivation normale. À T1, 19/33 avaient une hyposialie modérée et 13/33 une hyposialie sévère (Fig. 2). Le débit salivaire stimulé à T0 était normal. À T1, 18/33 patients présentaient une diminution modérée du débit salivaire et 15/33 avaient une diminution sévère (Fig. 3).

À T0, tous les patients avaient un pH neutre. À T1, 28/33 patients avaient un pH salivaire inférieur à 5,5 ce qui évoque une hyposialie (Fig. 4).

Relation entre la sécrétion salivaire et les caractéristiques de la tumeur

Le stade clinique de la tumeur et l'association concomitante radiothérapie-chimiothérapie étaient positivement associés à la xérostomie et à l'hyposialie. La dose de radiothérapie était statistiquement associée à la xérostomie et à l'hyposialie ($p < 0,005$). Plus la dose radiothérapie était élevée (entre 46 et 66 Gy), plus l'hyposialie était sévère (Tab. III).

Discussion

Aspects démographiques et cliniques

Les patients ayant entre 60 et 69 ans (45,5 %) constituaient l'essentiel de cet échantillon. L'âge est considéré comme un facteur de risque important pour la survenue des cancers des VADS : en effet, le sujet âgé présente un terrain favorable pour le développement des lésions précancéreuses et cancéreuses en raison des modifications biophysiques liées à l'âge. De plus, les sujets âgés ont une conception erronée du cancer qui les conduit à consulter tardivement [4]. Cette attitude existe encore dans les pays occidentaux malgré les moyens de sensibilisation mis en place. Plus de 95 % des cancers des VADS sont des carcinomes épidermoïdes [5]. Le cancer du larynx a été

Tableau III. Association entre la xérostomie, l'hyposialie et les caractéristiques des patients et de la tumeur. Les valeurs de p mettant en évidence une relation statistiquement significative entre deux variables sont représentées en jaune ($p \leq 0,05$).

Table III. Association between xerostomia, hyposialia and patient characteristics and tumor. p values (in yellow) show a significant relationship between 2 variables ($p \leq 0,05$).

Variables	Xérostomie (p -value)			Hyposialie (p value)		
	T0	T	T1	T0	T	T1
Âge (entre 18 et 69 ans)	-	-	-	-	-	-
Sexe (M ou F)	-	-	-	-	-	-
Chirurgie avant RT (oui ou non)	-	-	-	-	-	-
Chimiothérapie concomitante (oui ou non)	-	0,02	0,006	-	0,04	0,005
T classification (T1-2 ou T3-4)	-	0,06	0,06	-	0,09	0,1
N classification (N0 ou N3)	-	-	-	-	-	-
Stade clinique (stade I-II ou stade III-IV)	-	0,02	0,01	-	0,05	0,05
Dose RT (entre 46 et 66 Gy)	-	0,006	0,001	-	0,005	0,005

M = masculin, F = féminin, RT = radiothérapie.

retrouvé chez 21,2 % des patients de l'étude ; pour Poissonnet et al., il représente 25 % des cancers des VADS [6]. Il est responsable de 1,7 % des décès par cancers [7]. Pour les autres localisations, on retrouve : hypopharynx (12,12 %), oropharynx (6,06 %) et cavité buccale (45,50 % dont 15,20 % correspondent à des cancers de la langue). Ce taux assez élevé de cancer de la langue peut s'expliquer par les irritations mécaniques et iatrogènes qu'elle subit au cours des différentes fonctions orofaciales (mastication, déglutition, phonation).

Sécrétion salivaire et pouvoir tampon

La diminution de la sécrétion salivaire (hyposialie) ou sa disparition totale (asialie) constituent des signes objectifs qu'il faut différencier de la xérostomie qui est un symptôme subjectif ; cette dernière n'est pas nécessairement corrélée à un déficit de la sécrétion salivaire.

Aucun signe de xérostomie n'a été observé chez les patients avant la radiothérapie ; par contre, pendant les séances de radiothérapie, tous les patients se sont plaints de sécheresse buccale. Un mois après la fin de la radiothérapie, ils se plaignaient toujours de sécheresse buccale. L'irradiation des glandes salivaires, et notamment l'irradiation des glandes parotides, avec des doses supérieures à 60 Gy, se traduit par une atrophie des acinus, une nécrose intra-glandulaire, des altérations vasculaires, une fibrose et une dégénérescence graisseuse [8].

La xérostomie constitue la conséquence majeure de l'irradiation de la région cervico-faciale. Elle peut apparaître aussi bien pendant la phase aiguë – à savoir pendant ou dans les trois mois suivant la fin de la radiothérapie – que pendant la phase tardive. Trois ans après une radiothérapie, 64 % des sujets vivants présentent une xérostomie, de degré modéré ou sévère [9, 10].

Cette étude a montré que tous les patients avaient un débit salivaire normal avant la radiothérapie. Cependant, pendant de radiothérapie, on note une diminution importante du flux salivaire. Il y avait une association significative entre le stade clinique de la tumeur, la dose de radiothérapie, l'association concomitante RT-chimiothérapie et la xérostomie et l'hyposialie ($p \leq 0,05$). Les acinus salivaires sont très sensibles aux radiations, puisqu'ils peuvent être détruits à partir de la dose de 10 Gy [9, 10]. Dès la première semaine de radiothérapie, après une dose d'environ 15 Gy, le flux salivaire total diminue de 90 % [9-11]. À ce stade, la glande apparaît encore histologiquement normale et les mécanismes physiopathologiques semblent liés à une altération des signaux intra-cellulaires et/ou de la membrane cellulaire. Les récepteurs muscariniques responsables de la libération salivaire ne sont plus activés, induisant la réduction précoce du flux salivaire. Il n'y a pas de perte cellulaire dans les 10 premiers jours [12]. Si l'irradiation est arrêtée à ce stade, une récupération fonctionnelle est possible, le flux reste stable et s'améliore même légèrement à la fin du traitement [12]. Néanmoins, à partir du 10^{ème} jours,

les cellules des acinus souffrent des perturbations de la signalisation cellulaire membranaire et meurent. On note une destruction progressive des acinus salivaires, accompagnée d'une inflammation et d'une fibrose interstitielle [13]. L'atteinte touche de façon identique les glandes parotides et les glandes submandibulaires. Les nouvelles techniques de fractionnement des rayons ne semblent pas aggraver la destruction glandulaire [14].

Le pouvoir tampon de la salive (pH salivaire) était abaissé pendant un mois après la radiothérapie. Bornstein *et al.* ont démontré que le flux salivaire continue de diminuer progressivement au cours du traitement et selon le champ irradié. La salive est nettement plus visqueuse et se caractérise par une baisse du pH ; elle contient des concentrations plus élevées de sodium, de chlorure, de calcium, de magnésium et de protéines, mais elle contient moins de bicarbonates et d'immunoglobulines IgA [15]. Dans cette étude, ces derniers paramètres n'ont pas été évalués.

De plus, d'après Meyer-Lueckel *et al.*, chez les patients subissant une radiothérapie de la sphère cervico-faciale, le flux salivaire stimulé (valeur normale comprise entre 1 à 3 ml/min) diminue dès la première semaine à des valeurs inférieures à 0,5 ml/min. La salive devient alors très visqueuse et prend un aspect blanchâtre, jaunâtre ou brunâtre. Le pH salivaire, initialement autour de 6,8, chute à des valeurs inférieures à 5,0 [16].

Actuellement, il n'existe aucun traitement réellement efficace pour lutter contre la xérostomie et l'hyposalivation post-radiques, la prévention demeure donc obligatoire [17]. De nouvelles techniques permettent d'épargner partiellement les glandes salivaires pendant l'irradiation évitant peut être la xérostomie et l'hyposialie [18, 19]. L'Intensity Modulated Irradiation Therapy (IMRT), a été progressivement mise en œuvre depuis plus d'une dizaine d'années et constitue un grand progrès technologique par rapport à la radiothérapie classique pour le traitement des cancers des VADS [20]. Elle permet de moduler l'intensité des faisceaux des radiations pendant la même séance. Cette technique présente trois avantages : la dose de rayons est concentrée préférentiellement sur le volume tumoral, les tissus et les organes voisins sains du cancer sont en grande partie épargnés, les tumeurs de forme complexe deviennent plus facilement traitables [20]. L'IMRT diminue d'une part les effets secondaires liés à la radiothérapie des cancers des VADS comme la xérostomie et l'hyposialie [21, 22] : elle contribue donc à améliorer la qualité de vie des patients [21, 22]. D'autre part, le risque de récurrence de la tumeur serait réduit.

Les effets associés à la xérostomie et à l'hyposialie radio-induites sont divers. Les patients souffrent d'inconfort buccal, de douleur, de difficulté à parler, à mâcher, à déglutir et courent un risque accru de caries dentaires et d'infections buccales [23, 24]. Même si le manque de salive n'est pas directement à l'origine de ces troubles, il potentialise les lésions tissulaires engendrées par la radiothérapie [23, 24].

Conclusion

La fonction sécrétoire des glandes salivaires et le pouvoir tampon de la salive sont fortement perturbés par la radiothérapie. En l'état actuel des connaissances et des données de la littérature, il persiste une incertitude sur les doses de tolérance des glandes salivaires et notamment sur le rapport dose/volume et dose/temps. Les glandes salivaires (parotide surtout) doivent être délinéées pour permettre la récupération rapide de la fonction salivaire après radiothérapie. De nouvelles techniques de radiothérapie comme l'IMRT pourrait contribuer à la réduction significative de la xérostomie et à l'amélioration de la qualité de vie des patients traités pour un cancer des VADS

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Lefebvre J-L, Chevalier D. Épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Encyc Med Chir Oto-Rhino-Laryngol* 2012;7:1-11.
2. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer* 2006;107:2525-34.
3. Sreebny LM, Valdin A. Xerostomia, a neglected symptom. *Arch Intern Med* 1987;7:1333-7.
4. Pignon T, Rafaramino F, Scalliet P. Cancer et sujets âgés. Prise en charge. Aspects décisionnels. *Rev Med Interne* 2000;21:765-76.
5. Prades J M, Schmitt T, Timoshenko A. Cancers de la langue. *Encyc Med Chir Oto-Rhino-Laryngol* 2004;1:35-55.
6. Poissonnet G, Benezery K, Peyrade F, Bozec A, Bensadoun R-J, Marcy PY, Santini J, Dassonville O. Cancers ORL : les grands principes thérapeutiques. *Presse Med* 2007;36:1634-42.
7. Globocan 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) world wide in 2008. International Agency for Research on Cancer 2010.
8. Li J, Shan Z, Ou G, Liu X, Zhang C, Baum BJ, Wang S. Structural and functional characteristics of irradiation damage to parotid glands in the miniature pig. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1510-6.
9. Ortholan C, Benezery K, Bensadoun RJ. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : les glandes salivaires. *Cancer Radiother* 2010;14:290-4.
10. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaajer M, Visch LL, Schmitz PI. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck* 2002;24:737-47.
11. Atlan D, Hans S, Brasnu D, Housset M. Radiothérapie externe dans les cancers de la tête et du cou. *Encycl Med Chir Oto-Rhino-Laryngol* 2003;1:241-9.
12. Coppes RP, Roffel AF, Zeilstra LJ, Vissink A, Konings AW. Early radiation effects on muscarinic receptor-induced secretory

- responsiveness of the parotid gland in the freely moving rat. *Radiat Res* 2000;153:339-46.
13. Coppes RP, Zeilstra LJ, Kampinga HH, Konings AW. Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists. *Br J Cancer* 2001;85:1055-63.
 14. Coppes RP, Vissink A, Koning SAW. Comparison of radiosensitivity of rat parotid and submandibular glands after different radiation schedules. *Radiother Oncol* 2002;63:321-8.
 15. Bornstein M, Buser D, Filippi A. Concepts de prophylaxie et de traitement des effets secondaires de la radiothérapie de la région cervico-faciale. *Rev Mens Suisse Odonto-Stomatol* 2001;111:8-12.
 16. Meyer-Lueckel H, Kielbassa M A. Utilisation de succédanés salivaires chez les patients souffrant de xérostomie. *Rev Mens Suisse Odonto-Stomatol* 2002;112:1049-58
 17. Nieuw Amerongen AV, Veerman ECI. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* 2003;11:226-31.
 18. Seikaly H, Jha N, Harris JR, Barnaby P, Liu R, Williams D, McGaw T, Rieger J, Wolfaardt J, Hanson J. Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:956-61.
 19. Maes A, Weltens C, Flamen P, Lambin P, Bogaerts R, Liu X, Baetens J, Hermans R, Van den Bogaert W. Preservation of parotid function with uncomplicated conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;63:203-11.
 20. Nutting C, Dearnaley DP, Webb S. Intensity modulated radiotherapy: a clinical review. *Br J Radiol* 2000;54:459-69.
 21. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al, on behalf of the PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127-36.
 22. Gupta T, Agarwal JP, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A, Dinshaw K, Prabhash K, Chaturvedi P, D'Cruz A. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2012;104:343-8.
 23. Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23:389-98.
 24. Kakoei S, Haghdoost AA, Rad M, Mohammadalizadeh S, Pourdamghan N, Nakhaei M, Bahador M. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer. *Arch Iran Med* 2012;15:214-28.