

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ – DÉPARTEMENT D'ODONTOLOGIE

ANNÉE 2024

2024 TOU3 3033

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Cyril ELIAS

Le 24 juin 2024

**Santé buccale vs santé générale : Les
implications de la salive comme outil de
diagnostic non invasif dans la détection précoce
de maladies systémiques.**

Directeur de thèse : Dr Matthieu MINTY

JURY

Président :	Pr Paul MONSARRAT
1er assesseur :	Dr Sabine JONJOT
2ème assesseur :	Dr Matthieu MINTY
3ème assesseur :	Dr Géromine FOURNIER



...

Faculté de santé
Département d'Odontologie

➔ **DIRECTION**

Doyen de la Faculté de Santé

M. Philippe POMAR

Vice Doyenne de la Faculté de Santé
Directrice du Département d'Odontologie

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

Directeurs Adjoints

Mme Sarah COUSTY
M. Florent DESTRUHAUT

Directrice Administrative

Mme Muriel VERDAGUER

Présidente du Comité Scientifique

Mme Cathy NABET

➔ **HONORARIAT**

Doyens honoraires

M. Jean LAGARRIGUE +
M. Jean-Philippe LODTER +
M. Gérard PALOUDIER
M. Michel SIXOU
M. Henri SOULET

Chargés de mission

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

➔ **PERSONNEL ENSEIGNANT**

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE
Maîtres de Conférences : Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY
Assistants : Mme Anne GICQUEL, M. Robin BENETAH
Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Mathieu TESTE, M. Daniel BANDON

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, M. Maxime ROTENBERG
Assistants : Mme Carole VARGAS JOULIA, Mme Chahrazed BELAILI, Mme Véronique POINSOTTE
Adjoints d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON, M. Vincent VIDAL-ROSSET

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme Catherine NABET)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES
Maîtres de Conférences : Mme Géromine FOURNIER
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL
Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Professeurs d'Université : Mme Sara LAURENCIN- DALICIEUX,
Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS
Maîtres de Conférences : M. Antoine AL HALABI, M. Pierre JEHLE
Assistants : M. Loïc CALVO, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE , Mme Myriam KADDECH,
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu RIMBERT, M. Joffrey DURAN

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : M. Antoine DUBUC
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Jérôme SALEFRANQUE,
M. Clément CAMBRONNE

BIOLOGIE ORALE

Professeurs d'Université : M. Philippe KEMOUN, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Matthieu MINTY
Assistants : Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI, M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-CASSIT,
Mme Sylvie LE
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, Mme Inessa TIMOFEEVA-JOSSINET

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : M. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ, M. Lorris BOIVIN, M. Thibault DECAMPS, Mme Emma STURARO, Mme Anouk FESQUET
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean-Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE,
Mme Lucie RAPP, Mme Marion CASTAING-FOURIER

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,
Maîtres de Conférences : M. Antoine GALIBOURG, M. Julien DELRIEU
Assistants : Mme Coralie BATAILLE, Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance CUNY, M. Anthony LEBON,
M. Paul POULET
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Luc RAYNALDY, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER,
M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS, M. Thibault YAGUE, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION,

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur d'Université : Mr. Paul MONSARRAT
Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONQOT, M. Karim NASR, M. Thibault CANCEILL,
Assistants : M. Olivier DENY, Mme Laura PASCALIN, Mme Alison PROSPER
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 01 Mai 2024

REMERCIEMENTS

À toi Maman et à toi Papa, merci pour votre amour infini, votre force, votre éducation. Merci pour vos sacrifices, vos prières, votre confiance sans faille. Nous n'avions jamais manqué de rien grâce à vous. On vous doit tout. J'espère ne jamais vous décevoir et être un jour un parent formidable, comme vous l'êtes chaque jour à nos côtés. Je vous aime.

À mes frères, Jp, Charbel et Mika, j'ai de la chance et je suis fière de vous avoir dans ma vie. Merci d'avoir toujours cru en moi. J'ai confiance en vous et je sais que vous accomplirez de grande chose dans votre vie. Je vous aime.

À mes grands-parents, Jedo Michel - Mamie Suzy et Jedo Fouad-Téta Salam. À toute ma famille, oncles, tantes, cousin(e)s, petits cousin(e)s, à Toulouse, au Liban et partout dans le monde. C'est une bénédiction d'avoir une famille si formidable et nombreuse que la mienne. Loin des yeux mais si près du cœur. Je vous aime.

À toi le Liban, merci de m'accueillir chaque année pendant l'été, et de me permettre de créer des souvenirs qui n'ont pas de prix.

À ma famille de Toulouse, Chris, Elias, Charbel M, Laudy, Nathalia. Du futsal aux soirées au Liban on a toujours été ensemble. Merci de m'avoir appelé docteur alors que j'étais encore en PACES.

À toi Rosa, pour ton soutien incommensurable, merci d'avoir toujours été à mes côtés dans les bons, comme dans les mauvais moments.

À toi Elie, tu es comme un grand frère pour moi. J'attends ton Dj set à Ibiza avec impatience.

À toi Rym, du Caducée à Ranguel tu à toujours été le sang de la veine.

À mes amis d'enfance, Matthias, Calvin, Edmond, Fabien, Fg et Maxime. Vous faites partie de ma famille, merci de respirer.

À Romain, pour toute ces années de fac passées ensemble, de la salle de cours à la clinique, en passant par ces séances de muscu à Basic-Fit « lightweeeeight », merci le bro.

À toi Dodo, tu étais la première personne avec qui je me suis rapproché à la fac. Merci pour tes conseils, ta bonne humeur et tes snaps interminables.

À l'équipe de l'Hôtel-Dieu, Sarah, Louise, Edwige, Marie et Steven, merci pour tous ces moments passés ensemble, en clinique et en dehors. Vous faites parties de mes amis les plus proches aujourd'hui.

À Hadj, Tim, Anaëlle, je suis très heureux de vous avoir rencontré et j'espère qu'on gardera cette amitié et qu'on continuera à se voir (à basic, sur un terrain de tennis, ou dans un grec).

À Sally, Léa et Cécile, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir accueilli de façon si chaleureuse dès le premier jour. Merci pour vos conseils et votre bienveillance. Je vous remercie du fond du cœur.

Allez l'OM.

À notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Paul MONSARRAT

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur de l'Université Paul Sabatier - Spécialité Physiopathologie
- Diplôme Universitaire d'Imagerie 3D maxillo-faciale
- Diplôme Universitaire de Recherche Clinique en Odontologie
- Habilitation à Diriger des Recherches
- Lauréat de la faculté de Médecine Rangueil et de Chirurgie Dentaire de l'Université Paul Sabatier

Nous vous adressons nos sincères remerciements pour avoir accepté de présider notre jury de thèse. Votre présence est un grand honneur pour nous.

Vous avez été une grande source d'inspiration et de guidance tout au long de notre formation, tant par la qualité de vos enseignements que par votre accompagnement bienveillant en clinique à l'Hôtel Dieu.

Nous désirons vous témoigner toute notre admiration et notre profonde gratitude.

À notre Directeur et jury de thèse,

Monsieur le Docteur Matthieu MINTY

- Maître de Conférences des Universités, Praticien hospitalier d’Odontologie
- Diplôme d’Etat de Docteur en chirurgie dentaire
- Master 1 de Biologie de la santé en « Anthropologie » et « Physiopathologie des Infections ».
- Lauréat de l’Université Paul Sabatier
- Diplôme Inter-Universitaire MBDS : Médecine Bucco-Dentaire du Sport
- Certificat d’étude supérieure d’Odontologie Conservatrice – Endodontie – Biomatériaux
- Master 2 Physiopathologie des infections
- AEU de Biomatériaux
- Thèse universitaire de Biologie

Je souhaite exprimer mes sincères remerciements pour votre précieuse contribution à l’élaboration de cette thèse.

Votre confiance en moi, votre disponibilité et votre intérêt pour le sujet de ma recherche ont été des moteurs essentiels dans ce projet. Je vous suis reconnaissant pour votre gentillesse, votre bienveillance, vos conseils avisés et votre attitude toujours positive, qui ont rendu mes années d’études particulièrement enrichissantes.

Je vous prie de trouver dans ce manuscrit le témoignage de ma gratitude profonde et de mon plus grand respect.

À notre jury de thèse,

Madame le Docteur Sabine JONIOT

- Maître de Conférences des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Docteur d'État en Odontologie
- Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

*Nous tenons à vous exprimer notre sincère gratitude pour votre participation en tant
que membre du jury.*

*Votre présence et votre expertise ont été des éléments précieux tout au long de notre parcours
d'études. Votre bienveillance et votre soutien ont été des sources d'inspiration qui nous ont
guidés depuis les premiers jours.*

Pour tout cela, nous vous témoignons de notre profonde gratitude.

À notre jury de thèse,

Madame le Docteur Géromine FOURNIER

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Docteur en Anthropologie
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier
- Diplôme Universitaire d'Odontologie Légale et Éthique
- Diplôme Universitaire de Méthode et Pratique en Identification Oro-Faciale
- Expert judiciaire en identification Odontologique près de la Cour d'Appel de Toulouse

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Nous souhaitons exprimer notre chaleureuse reconnaissance pour votre accompagnement précieux lors de nos rotations clinique.

Nous retiendrons votre gentillesse, votre bienveillance et vos précieux conseils tant dans l'enseignement que dans l'accompagnement clinique.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre plus sincère gratitude.

Table des matières

INTRODUCTION	13
---------------------	-----------

PARTIE 1 : LA SALIVE EN TANT QU'OUTIL DE DIAGNOSTIC NON INVASIF

I. Anatomie des glandes salivaires	14
A. Glandes salivaires principales	14
1. La glande parotide	14
2. La glande submandibulaire	15
3. La glande sublinguale	15
B. Glandes accessoires	16
C. Vascularisation et innervation des glandes salivaires	16
II. La salive en tant qu'outil de diagnostic non invasif	17
A. Définition de la salive	17
B. Composition de la salive	18
1. Constituants inorganiques	18
2. Constituants organiques	19
a) <i>Les protéines extrinsèques</i>	20
b) <i>Les protéines intrinsèques</i>	20
c) <i>Autres composants organiques (14,21)</i>	22
3. Micro-organismes (22,23)	23
C. Propriétés de la salive	23
1. Densité et pression osmotique(14,24)	23
2. Viscosité (14,25)	24
3. PH(2,11,14,21,26)	24
4. Potentiel d'oxydo-réduction(27)	25
5. Température(28)	25
D. Fonctions de la salive	25
1. Fonction protectrice	25
2. Pouvoir tampon (14,27,29)	26
3. Rôle dans l'alimentation (14,27,29,30)	26
a) Mastication et déglutition	26
b) Digestion	26
4. Rôle dans la phonation et la gustation(2,14)	27

E. Salive et santé buccale	28
1. Caries	28
2. Maladies parodontales	29
F. Intérêt de la salive dans le diagnostic précoce des maladies systémiques	30
III. Méthodes de collecte et d'analyse de la salive	34
A. Technique de collecte de la salive	34
B. Analyse biochimique de la salive	35

PARTIE 2 : LE LIEN ENTRE LA SANTÉ BUCCALE ET LES MALADIES SYSTÉMIQUES

I. Maladies systémiques et leur lien avec la santé buccale	37
A. Maladie neurodégénérative : Alzheimer	37
1. Définitions(54–56)	37
2. Affectations orales (54,56,57)	37
B. Maladie auto-immune : Syndrome de Gougerot-Sjögren	38
1. Définitions(7,58–61)	38
2. Affectations orales	39
C. Maladie métabolique : Diabète	39
1. Définitions(63–66)	39
2. Affectations orales	40
D. Maladies cardiovasculaires	41
1. Définitions(72,73)	41
2. Affectations orales (74–79)	41
II. Les biomarqueurs salivaires et les mécanismes d'inflammation	43
A. Les biomarqueurs salivaires	43
B. L'inflammation et les maladies systémiques	43
C. Les modulateurs de l'inflammation	44
III. Diagnostic des maladies systémiques par la salive	47
A. Le Diabète de type II	47
B. Le Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)	48
C. La maladie d'Alzheimer (MA)	49
D. Les maladies cardiovasculaires	49
E. L'oncologie	50

IV. Limitations et perspectives de recherche futures	53
A. Nouveauté dans la recherche : Ziwig Endotest®	54
B. Limitations de l'utilisation de la salive	55
C. Perspectives de recherche futures	56
CONCLUSION	58
Index des illustrations	59
Références Bibliographiques	61

INTRODUCTION

Bien que la santé buccale et la santé générale soient deux domaines étroitement liés, ils sont généralement traités différemment dans le milieu médical. Cette séparation traditionnelle entre les soins dentaires et la médecine générale peut conduire à négliger les signes précurseurs de maladies systémiques. Cependant, au fil des années, des preuves croissantes ont mis en lumière le rôle fondamental de la salive, fluide biologique majeur, en tant que reflet de l'état de santé global d'un individu.

Dans une première partie, nous nous intéresserons aux multiples propriétés de la salive en tant que fluide biologique, en examinant sa composition, ses propriétés, ses différentes fonctions et ses implications dans le maintien de la santé buccale. En effet, la salive contient une richesse d'informations biochimiques et moléculaires qui peuvent être exploitées comme un outil de diagnostic non invasif dans la détection précoce de maladies systémiques. À travers cette thèse, nous examinerons également les différentes méthodes de collecte et d'analyse de la salive. Nous discuterons du rôle de celle-ci en tant que vecteur d'informations essentielles sur l'état de l'organisme tout entier, ouvrant ainsi la voie à son utilisation potentielle comme outil de diagnostic novateur.

Dans un second temps, nous préciserons le lien complexe entre la santé buccale et les maladies systémiques. Ce qui nous permettra de mettre l'accent sur le rôle de la salive en tant que passerelle entre ces deux disciplines médicales, offrant ainsi un moyen d'identifier les signes précoces de maladies systémiques, telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, les troubles auto-immuns ou encore les maladies neuro-dégénératives.

Enfin, nous traiterons des limites actuelles et des opportunités de recherche futures dans ce domaine prometteur de la médecine. Cette thèse s'inscrit donc dans un contexte d'évolution des paradigmes de soins de santé, qui privilégie de plus en plus la prévention et la détection précoce des maladies. L'intérêt de cette thèse réside dans sa contribution potentielle à l'amélioration de la qualité des soins de santé en intégrant les soins dentaires dans une approche plus holistique de la médecine. En présentant la salive comme un outil de diagnostic novateur, cette étude vise à sensibiliser les professionnels de la santé à l'importance de la santé buccale dans la promotion de la santé générale et à ouvrir de nouvelles perspectives pour la prévention et le traitement des maladies systémiques.

PARTIE 1 : LA SALIVE EN TANT QU'OUTIL DE DIAGNOSTIC NON INVASIF

I. Anatomie des glandes salivaires

Les glandes salivaires sont des organes responsables de la sécrétion de la salive. Présente sous formes de paires, leur architecture anatomique consiste principalement en une structure canalaire ramifiée qui se déverse dans la cavité buccale et produit de la salive via des terminaisons sécrétoires appelées acini. Ainsi, elles sont classées comme glandes exocrines (1). On distingue deux types de glandes salivaires : les glandes salivaires principales et les glandes salivaires accessoires.

A. Glandes salivaires principales

Les glandes salivaires principales chez l'homme sont au nombre de trois paires et représentent environ 90% de la production de salive (1). On retrouve les glandes parotides, submandibulaires et sublinguales. Elles sont qualifiées de principales en raison de leur taille anatomique. Chaque glande présente des variations quant à la composition de son contenu et au type de sécrétion qu'elle produit (2).

1. La glande parotide

Parmi les trois paires de glandes salivaires, la glande parotide est la plus **volumineuse**. Elle est située dans la **loge parotidienne**, entre la branche ascendante de la mandibule en avant, le bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien en position postérieure, la peau en position latérale et l'oropharynx en position médiale (3).

Elle est constituée de deux lobes, superficiels et profonds, séparés par **le nerf facial (VII)**. **Le canal de Sténon**, également connu sous le nom de conduit parotidien, s'ouvre dans la cavité buccale par un ostium au niveau de la première ou de la deuxième molaire supérieure pour assurer l'évacuation de la salive (4).

La parotide est notamment traversée par l'**artère carotide externe**, la **veine jugulaire externe** et le **nerf auriculo-temporal**.

Elle est principalement composée **d'acini séreux** produisant une salive séreuse de nature aqueuse (1).

2. La glande submandibulaire

La deuxième plus grande glande salivaire est la glande submandibulaire. Elle se trouve dans la **loge submandibulaire**, en avant de l'angle mandibulaire. Sa forme ressemble à celle d'un crochet, avec une partie profonde et une partie superficielle séparées par le muscle mylohyoïdien (5).

Il s'agit d'une **glande mixte** à dominante **séreuse** sécrétant la salive via le **canal de Wharton**. Ce conduit émerge du bord antérieur de la glande submandibulaire, traverse l'espace entre le muscle mylohyoïdien et la glande sublinguale latéralement, puis passe entre les muscles hyoglosse et génioglosse médialement, puis se déverse dans la **caroncule sublinguale**, le long du frein lingual, au niveau du plancher buccal (5).

3. La glande sublinguale

Enfin, on retrouve la glande sublinguale, qui est la plus petite parmi les glandes salivaires principales. Elle se trouve sous le plancher buccal dans la **loge sublinguale** et est constituée de plusieurs petites glandules, chacune ayant son propre canal excréteur.

Le principal conduit de la glande sublinguale est le **canal de Bartholin**, qui se joint au canal de Wharton pour déverser sa sécrétion au niveau de la caroncule sublinguale, en regard du frein lingual. Cette glande possède également des plus petits canaux, connus sous le nom de canaux de **Rivinus**, qui libèrent leurs sécrétions sous la langue (1).

C'est une glande **mixte** à dominante **muqueuse**, produisant ainsi une salive visqueuse riche en mucines (6).

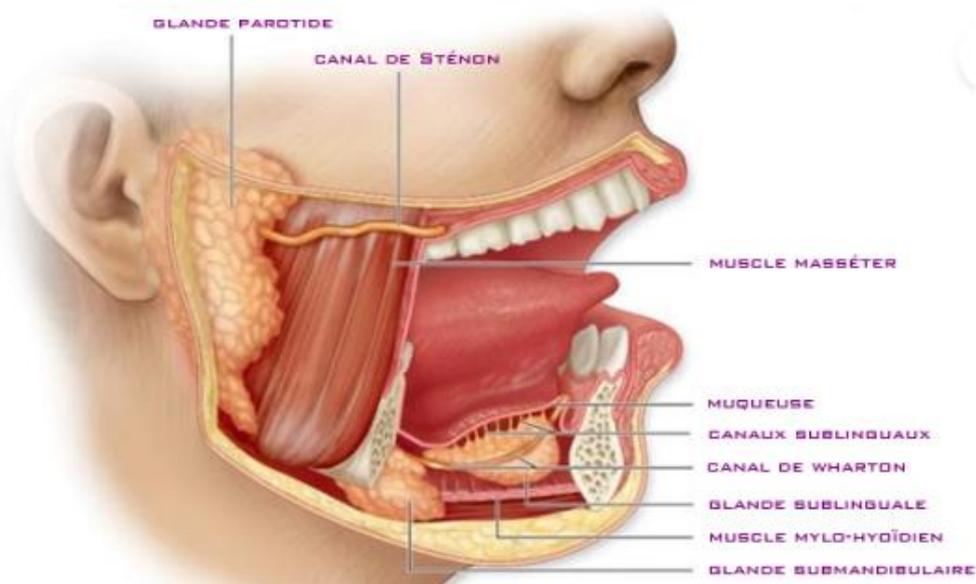


Figure 1 : Anatomie des glandes salivaires(7).

B. Glandes accessoires

Les glandes accessoires, également désignées comme glandes mineures, ont la responsabilité de générer environ **10%** du volume total de la salive (2) . Il y'a entre **600** et **1 000** glandes salivaires mineures dans la sous-muqueuse buccale, principalement dans les régions labiales, buccales, palatines, linguales et rétro-molaires (8).

C. Vascularisation et innervation des glandes salivaires

L'innervation des glandes salivaires est sous la régulation du **système nerveux autonome**, qui comprend un système nerveux **parasympathique**, responsable de la production d'une salive abondante, séreuse et fluide, ainsi qu'un système nerveux **orthosympathique**, qui favorise la sécrétion d'une salive peu abondante, visqueuse et riche en protéines (1).

En ce qui concerne la vascularisation, elle est principalement assurée par les branches de **l'artère carotide externe**.

Tableau 1 : Récapitulatif de la vascularisation et innervation des glandes salivaires principales (9).

Glandes salivaires	Vascularisation artérielle	Vascularisation veineuse	Innervation
Glande Parotide	- Artère temporale superficielle - Artère auriculaire postérieure - Artère maxillaire	- Veine jugulaire externe - Veine retro mandibulaire	- Nerf auriculo temporal (V3) - Nerf glossopharyngien (IX)
Glande Submandibulaire	- Artère faciale - Artère linguale	- Veine faciale	- Nerf lingual (V3)
Glande Sublinguale	- Artère sublinguale	- Veine linguale	- Nerf lingual (V3)

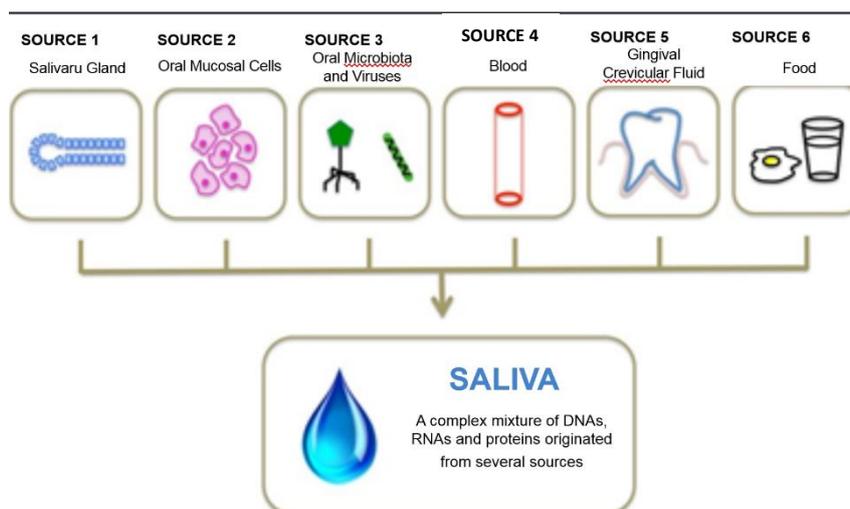
II. La salive en tant qu'outil de diagnostic non invasif

A. Définition de la salive

La salive peut être définie comme un fluide biologique élaboré par les glandes salivaires principales et accessoires.

Elle constitue un composé complexe, également connu sous le terme de **fluide oral**, résultant de la combinaison des sécrétions des glandes salivaires majeures et mineures, du liquide crévulaire gingival, du sérum sanguin, des composants dérivés de lésions buccales, des cellules épithéliales desquamées, des sécrétions bronchiques et nasales, des organismes microbiens tels que les bactéries, les virus et les champignons, ainsi que des résidus alimentaires (10).

Figure 2 : Biomolecules and fluids from different sources constitute the saliva (10).



B. Composition de la salive

La composition et le débit salivaire sont dépendant de plusieurs **facteurs**, notamment le type de glande, le moment de la journée, l'état nutritionnel, le sexe, l'âge, le stimulus.(8) On retrouve deux types de fluide salivaire : basal et stimulé lorsqu'un stimulus mécanique, olfactif ou gustatif va être appliqué (2).

Elle est composée à 99% d'eau, mais contient également 1% de constituants inorganiques et organiques et de micro-organismes(9).

1. Constituants inorganiques

Initialement isotonique lorsqu'elle est sécrétée par les acini, la salive devient **hypotonique** au fur et à mesure de son parcours dans le réseau canalaire en raison de la réabsorption de sodium (Na^+) et de chlore (Cl^-).

Les composants inorganiques de la salive peuvent être divisés en deux catégories. D'une part, les éléments **majeurs** comprenant les ions sodium (Na^+), calcium (Ca^{2+}), potassium (K^+), magnésium (Mg^{2+}) et hydrogène (H^+). D'autre part, les éléments **mineurs** comprenant les ions chlorures (Cl^-), les phosphates inorganiques (PO_4^{3-}), les bicarbonates (HCO_3^-), les

thiocyanates (HSCN), les halogènes (iodure I⁻ et fluorure F⁻) ainsi que des métaux (cuivre Cu²⁺ et fer Fe²⁺).

Chacun de ces constituants inorganiques joue un rôle spécifique dans la salive, que nous aborderons ultérieurement. En comparaison avec le plasma sanguin, on note une concentration salivaire plus faible en chlorures, sodium et bicarbonates, tandis que le calcium, le potassium, les phosphates inorganiques et les thiocyanates présentent des concentrations plus élevées (3).

Tableau 2 : Concentrations en électrolytes (en mmol/l) au niveau du plasma et de la salive mixte en condition de stimulation ou non (3)

	Plasma	Salive mixte non stimulée	Salive mixte stimulée
Na ⁺	143,3	1,5	20-80
K ⁺	4,1	24	20
Ca ²⁺	2,2	1-4	1-4
Cl ⁻	100,9	22	30-100
HCO ₃ ⁻	27,5	1	15-80
Phosphates inorganiques	1,2	6	4
Mg ²⁺	< 0,2	0,2	0,2
SCN ⁻	0,05	2,5	2
NH ₃ ⁺	2-7	6	3

Na⁺ : sodium ; K⁺ : potassium ; Ca²⁺ : calcium ; Cl⁻ : chlore ; HCO₃⁻ : bicarbonate ; Mg²⁺ : magnésium ; SCN⁻ : thiocyanate ; NH₃⁺ : ammoniacque.

2. Constituants organiques

L'analyse du protéome de la salive humaine a révélé l'identification de plus de **3000 protéines** et peptides distincts. Il est à noter qu'un litre de salive à faible débit contient approximativement **2,5 grammes de protéines**, avec une concentration en protéines qui tend à augmenter en fonction du processus de salivation (2). Ces protéines sont impliquées dans un large éventail de fonctions biologiques comme notamment la transcription d'ARN messager (ARNm) et micro-ARN (ARNm).

On peut identifier deux types de protéines classées en fonction de leurs origines. Les protéines **extrinsèques** provenant du sérum et les protéines **intrinsèques** synthétisées par les glandes salivaires (3).

a) *Les protéines extrinsèques*

Les immunoglobulines A, G et M, les α et β globulines, les calprotectines et d'autres protéines impliquées dans le système immunitaire font partie de cette catégorie, y compris des albumines d'origine sérique qui représentent 5 % à 10 % de toutes les protéines salivaires.

b) *Les protéines intrinsèques*

Synthétisées par les glandes salivaires, on retrouve différentes catégories de protéines.

Les enzymes salivaires (3,8,11):

- **Alpha-amylase salivaire** : principalement produite par les glandes parotides, elle participe à la dégradation des amidons alimentaires. Son action est cependant de courte durée en raison de son inhibition par le pH acide de l'estomac.
- **Lysozyme** : représentant environ 10% des protéines totales, elle possède des propriétés antiseptiques, antibactériennes et antifongiques en provoquant la lyse des bactéries Gram positives et en dégradant la paroi des champignons.
- **Lipase salivaire** : synthétisée par les glandes linguales de Von Ebner. Son rôle principal est de catalyser l'hydrolyse des triglycérides, mais il peut également décomposer les phospholipides, les esters de cholestérol et de nombreux autres esters avant que ces substances n'atteignent l'intestin.
- **Lactoperoxydases** : elles jouent un rôle antiseptique en utilisant le thiocyanate (SCN-) comme substrat.
- **Autres** : d'autres enzymes telles que les kallicroïnes, les collagénases d'origine tissulaire, les gélatinases, les élastases, les protéases, les cholinestérases et les ribonucléases ont pour principale fonction de participer à l'action antimicrobienne et à la digestion des substrats.

Les protéines riches en proline (12) :

- Elles représentent près de **70 % de la teneur totale en protéines** de la salive issue de la glande parotide humaine et sont divisées en trois groupes en fonction de leur charge et de leur degré de glycosylation : les PRP acides, basiques et les PRP basiques glycosylées. Les PRP acides contribuent au maintien de l'homéostasie en se fixant sur les cristaux d'hydroxyapatites de l'émail, et les PRP basiques et glycosylées agissent comme lubrifiant.

Lactoferrines (13) :

- **Bactériostatiques, bactéricides, virucides, fongicides et antitumorales**, elles régulent également **la croissance, la différenciation cellulaire**, ainsi que la modulation de la réponse immunitaire, conférant ainsi des propriétés **anti-inflammatoires**.

Histatines (12,14) :

- Il s'agit de petites protéines (3 à 5 KDa) riches en histidine, sécrétées par les glandes salivaires principales. Elles ont une activité **antifongique**.

Mucines (3,11) :

- Principalement produites par les glandes submandibulaires, sublinguales et les glandes accessoires, les mucines représentent environ **16% de l'ensemble des protéines** de la salive. Leur rôle est de créer du **mucus** et de retenir une grande quantité d'eau, ce qui confère à la salive son pouvoir **lubrifiant**. Elles contribuent également à la formation de la **Pellicule Exogène Acquise (PEA)** et remplissent un rôle essentiel en servant de matrice pour l'association avec d'autres composants, tels que le lysozyme, les immunoglobulines A et la lactoferrine. Il existe deux types distincts de mucines, génétiquement définies, connues sous les noms de **MG1** (provenant du gène MUC5B) et **MG2** (provenant du gène MUC7).

Cystatines (3) :

- Elles sont sécrétées par les glandes salivaires principales et agissent comme inhibiteur naturel des protéases à cystéine.

Défensines :

- Elles font partie de la famille des peptides antimicrobiens et sont capables d'inhiber l'activité des cellules NK naturelles.

Stathérines :

- Uniques parmi les protéines salivaires, les stathérines ont la capacité d'inhiber la précipitation spontanée du phosphate de calcium dans la salive sursaturée. Elles contribuent également à la lubrification des surfaces dentaires et à la formation de la PEA.

c) Autres composants organiques (3)

La salive contient également des **glucides** tels que le **glucose** et le **fructose**. Le glucose est principalement d'origine sanguine, étant capté par les cellules acineuses des glandes salivaires, tandis que le fructose est synthétisé par les cellules glandulaires. Le glucose sert de source énergétique pour les bactéries buccales, favorisant la production d'acide lactique, un facteur contribuant à la formation de caries dentaires. Toutefois, la présence de lactoferrine et d'autres protéines antibactériennes dans la salive peut restreindre la prolifération des bactéries cariogènes. Le fructose est également présent en moindre quantité dans la salive.

On retrouve notamment en faible quantité des substances telles que **l'urée**, des **cytokines**, de la **créatinine**, des **facteurs de croissance** ainsi que des **lipides** comme les **acides gras**, les **phospholipides** et le **cholestérol**. Ces constituants jouent des rôles significatifs dans la défense contre les infections, la lubrification de la cavité buccale et la constitution des membranes cellulaires.

Comme énoncé plus tôt, il existe plus de 3000 protéines différentes dans la salive. Ceci n'est donc qu'une liste exhaustive des principales protéines et constituants de la salive. Nous détaillerons leur rôle dans la suite de la thèse (*figure 3*).

3. Micro-organismes (15,16)

Plus de **700** espèces distinctes de bactéries cohabitent dans un écosystème complexe de la cavité buccale. Le **biofilm buccal** est une entité structurale unique qui comprend plusieurs microorganismes vivant dans le même habitat. Les principales affections buccales, telles que les caries dentaires et les maladies parodontales, sont causées par toute perturbation de ce biofilm. Deux types de flores, présentant des compositions bactériennes spécifiques, sont particulièrement en jeu :

- **La flore supra-gingivale**, composée de *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sobrinus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces naeslundii* et *Veillonella dispar*. Lorsque l'équilibre est rompu, elle est responsable de la déminéralisation acide des tissus durs dentaires et donc du développement de la maladie carieuse.

- **La flore sous-gingivale**, principalement constituée de micro-organismes anaérobies stricts à Gram négatif tels que *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*. Elle est associée à l'apparition des maladies parodontales.

L'ensemble de la flore buccale opère en état **d'équilibre interdépendant**. Toute perturbation de cet équilibre se traduit par des modifications dans la croissance bactérienne, la disparition d'espèces et l'apparition de métabolites favorisant les infections locales. En conséquence, la carie dentaire et les maladies parodontales sont des affections infectieuses buccodentaires résultantes de perturbations de l'écosystème buccal.

C. Propriétés de la salive

1. Densité et pression osmotique (3)

La densité de la salive présente une variabilité influencée par divers facteurs, notamment la composition chimique et la viscosité. En général, la densité salivaire s'établit autour de **1,005** à **1,010 g/cm³**, légèrement supérieure à celle de l'eau pure (1 g/cm³).

Comme évoqué précédemment, la salive subit une réabsorption significative de sodium (Na^+) et s'enrichit en potassium (K^+) grâce à l'activité de la pompe sodium-potassium ATPase située à la base des cellules, ce qui entraîne la formation d'une salive hypotonique par rapport au plasma sanguin. Cependant, il est important de noter que la composition finale de la salive est étroitement liée au débit de sécrétion. Les mécanismes de réabsorption dans les glandes salivaires ont une capacité limitée, ce qui signifie que l'osmolarité salivaire augmente avec l'augmentation du débit salivaire.

Par conséquent, l'osmolarité salivaire se situe généralement entre 60 et 120 mOsm/kg, ce qui est inférieur à l'osmolarité du plasma sanguin, qui est d'environ 290 mOsm/kg.

2. Viscosité (3)

La viscosité de la salive dépend principalement du **type** et de la **quantité** de mucines sécrétées. Par exemple, la glande parotide produit une salive très **fluide** grâce à ses acini séreux, tandis que la glande sublinguale produit une salive plus visqueuse et élastique que la glande submandibulaire. Lorsque la production de salive est stimulée, la viscosité devient plus uniforme, car la contribution de la glande parotide augmente.

3. PH (2,3,8,18)

Le pH salivaire d'un individu en bonne santé varie généralement entre **5,3** et **7,8**. Il montre des variations tout au long de la vie, tendant à augmenter chez les nouveau-nés et à diminuer chez les personnes âgées. Le pH salivaire est un indicateur de l'activité chimique des **ions hydrogène (H^+)**, qui sont tamponnés par diverses substances, notamment les **bicarbonates**. La concentration de bicarbonate et, par conséquent, le pH, augmentent lorsque le débit salivaire s'accroît, et vice versa.

En période de repos, le pH tend à être plus acide, mais il tend vers la neutralité lorsqu'il y a une stimulation et une augmentation de la sécrétion salivaire.

4. Potentiel d'oxydo-réduction (19)

Le potentiel d'oxydo-réduction est **inversement proportionnel au pH**. En d'autres termes, un potentiel oxydatif élevé encouragerait la croissance d'un microbiote dépendant de l'oxygène, favorisant ainsi les organismes **aérobies**. À l'inverse, un potentiel oxydatif réduit favoriserait le développement de bactéries **anaérobies**.

5. Température (20)

La température de la cavité buccale chez un individu en bonne santé se situe généralement autour de **36 à 37 degrés Celsius (°C)**. Cependant, la température de la cavité buccale peut varier légèrement d'une personne à l'autre et peut être influencée par des facteurs tels que l'activité physique, la consommation d'aliments chauds ou froids, ainsi que les variations individuelles normales de la température corporelle.

D. Fonctions de la salive

1. Fonction protectrice

Les **mucines** salivaires, ainsi que les **protéines riches en proline basique glycosylée** (PRP-g), jouent un rôle primordial dans la **lubrification** des tissus oraux. Cette lubrification prévient la **déshydratation** due à la respiration tout en réduisant les **traumatismes** causés par la mastication, la déglutition et la phonation sur les tissus mous.

La salive, par ses propriétés viscoélastiques, maintient un film protecteur en permanence sur les tissus mous et durs, ce qui favorise la formation de la **Pellicule Exogène acquise (PEA)**. Cette pellicule sert d'interface entre la première couche du biofilm oral et l'émail dentaire. Cette pellicule joue le rôle d'interface entre l'émail dentaire et la première couche du biofilm oral. La PEA protège les tissus dentaires et gingivaux tout en facilitant la mise en place du biofilm oral par adhésion et co-agrégation bactérienne.

En cas de diminution du débit salivaire, des zones de la muqueuse se retrouvent non protégées, les exposant davantage à **l'abrasion** et à **l'ulcération**. La salive sert également de

bouclier contre les enzymes bactériennes, les agents potentiellement cancérogènes présents dans certains aliments, le biofilm, l'alcool, le tabac et les produits chimiques.

2. Pouvoir tampon (3,19,21)

Le pouvoir tampon de la salive revêt une importance capitale en ce qui concerne le maintien d'un pH constant, un élément essentiel pour l'**équilibre homéostasique buccal**. Il augmente lors du stimulus et est presque inefficace en période de repos. Ce dernier repose sur la présence de nombreux composants tels que :

- Les **bicarbonates** indispensables dans la neutralisation des acides
- Les **phosphates**
- Les **peptides de faible poids moléculaire riches en histidine**
- L'**urée** qui, après avoir formé de l'ammoniac, a la capacité d'augmenter le Ph

3. Rôle dans l'alimentation (3,19,21,22)

a) *Mastication et déglutition*

La salive est essentielle dans le processus de mastication et de déglutition des aliments. Grâce à ses propriétés, elle agit dans un premier temps sur l'**humidification** et la **lubrification** de la bouche, permettant la préparation du bol alimentaire tout en réduisant la **friction** entre les aliments et les dents. La formation du bol alimentaire initie ensuite le **réflexe de déglutition** par l'activation des récepteurs sensoriels.

b) *Digestion*

La salive possède un rôle **indispensable** dans la première phase de la digestion grâce à la présence de nombreuses enzymes telles que la **lipase**, la **peptidase** ou encore l'**α-amylase**. Cette dernière a pour fonction de diviser l'amidon en maltose, maltotriose et dextrines. Son

action est limitée dans le temps, car le pH acide de l'estomac va inhiber son activité, à la différence de la lipase salivaire, qui elle, reste active dans l'estomac.

4. Rôle dans la phonation et la gustation (2,3)

Pour finir, il convient de souligner que la salive est essentielle à la **gustation** et à la **phonation**. Elle contribue à la lubrification des cordes vocales, à la formation des sons et à la préservation de leur hydratation. Les polysaccharides, les acides aminés, les minéraux, les ions et d'autres substances gustatives peuvent être trouvés dans les aliments. Certaines de ces substances interagissent avec la salive avant de se fixer aux sites récepteurs du goût.

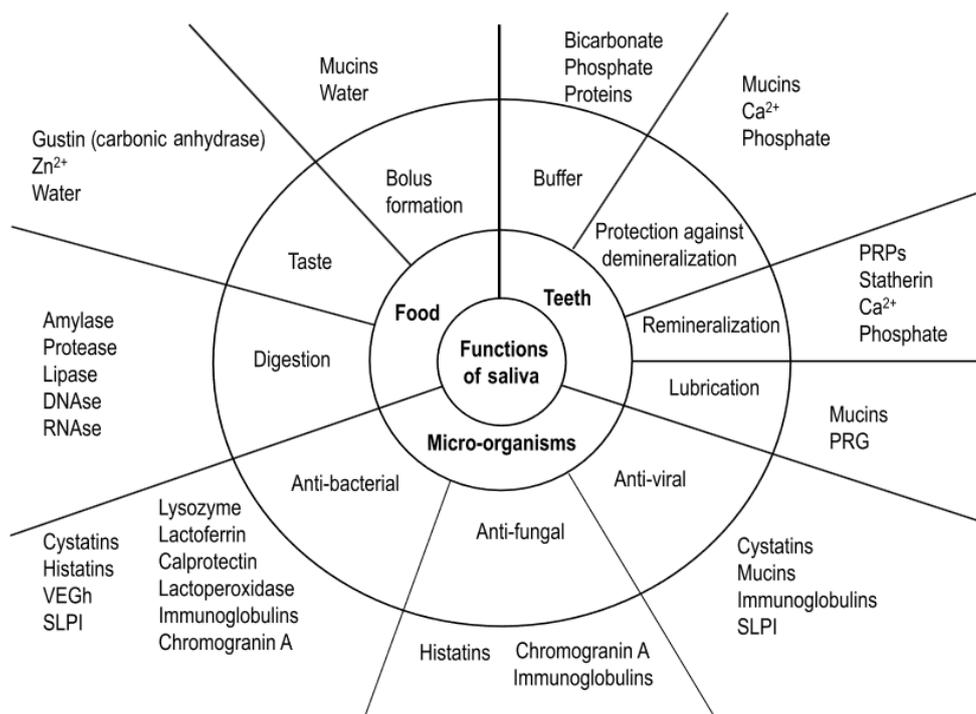


Figure 3 : Schematic presentation of the main functions of saliva in relation to it's constituents (11)

E. Salive et santé buccale

1. Caries

La maladie carieuse est le résultat de la **déminéralisation** de la surface de la dent initiée par la production d'acide par les **bactéries cariogènes** (23,24). L'influence de la salive sur le processus carieux est fondamentale. La salive affecte les trois composants du schéma de Keyes sur l'étiologie des caries : **la dent, la plaque et le substrat**. Le pH salivaire et le pouvoir tampon contribuent aux échanges d'ions pendant la reminéralisation et la déminéralisation de l'émail, avec une sursaturation en calcium et en phosphate à un pH de 7 et en présence de fluorure (25). La concentration d'ions hydrogène (pH) à la surface de la dent affecte également le taux de déminéralisation (26).

De nombreuses études ont tenté d'établir un lien entre certains aspects de la production et de la composition salivaires et la susceptibilité aux caries par l'intermédiaire d'approches **microbiomiques, protéomiques, génomiques** et **transcriptomiques**. Les lactobacilles, *Streptococcus mutans* (S. mutans) et *Streptococcus sobrinus* (S. sobrinus) sont les pathogènes les plus fréquemment associés aux caries dentaires (12,27,28).

Une étude menée par Lakshman Samaranayake (29) en 2007 publiée dans **l'International Dental Journal** a permis d'insister sur l'importance des structures et des fonctions des bactéries en tant que marqueurs prédictifs potentiels des caries dentaires.

Des échantillons de salive stimulés par un bloc de paraffine ont été incubés dans un milieu de croissance sélectif pendant une durée de 24 heures. L'étude a révélé que la salive des populations présentant une forte activité carieuse contenait une concentration élevée de *Streptococcus mutans* ($>1 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$) et/ou de *Lactobacillus* ($>1 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$), tandis que la salive des populations présentant une faible activité carieuse contenait des concentrations plus faibles de ces bactéries ($< 1 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$ of S. mutans and/or $1 \times 10^4 \text{ mL}^{-1}$ of *Lactobacillus*).

2. Maladies parodontales

La parodontite est une maladie **inflammatoire chronique** liée à un déséquilibre du microbiote oral conduisant à la destruction du système d'attache parodontal (30). Il s'agit d'une maladie **multifactorielle** résultant d'interactions complexes entre les **bactéries** d'un microbiote en situation de dysbiose, les **réponses immunitaires** de l'hôte et des **facteurs environnementaux** et **nutritionnels** qui favorisent les perturbations inflammatoires et immunologiques (31).

Ces conditions se manifestent à travers un éventail de symptômes et de signes cliniques qui peuvent englober une **inflammation** visible, des **saignements gingivaux** spontanés ou déclenchés, la formation de **poches**, des **pertes d'attache** et **d'os alvéolaire**, ainsi qu'une **mobilité dentaire** pouvant éventuellement aboutir à la perte de dents (32). Il existe de nombreux facteurs de risque des maladies parodontales (33) comme le tabac, le diabète, le stress, la génétique, les maladies cardiovasculaires ou encore le bruxisme.

Les maladies parodontales ont été associées à de nombreuses maladies systémiques telles que le diabète, l'obésité, les maladies cardiovasculaires, la maladie d'Alzheimer ou encore la polyarthrite rhumatoïde.

Les liens entre la santé bucco-dentaire et la santé générale d'un individu impliquent divers mécanismes, dont des facteurs génétiques, environnementaux et médicamenteux, ainsi que des déséquilibres microbiens. Ces associations se manifestent dans un contexte d'inflammation systémique et de perturbations immunitaires, résultant en une altération tant de la santé bucco-dentaire que de la santé globale.

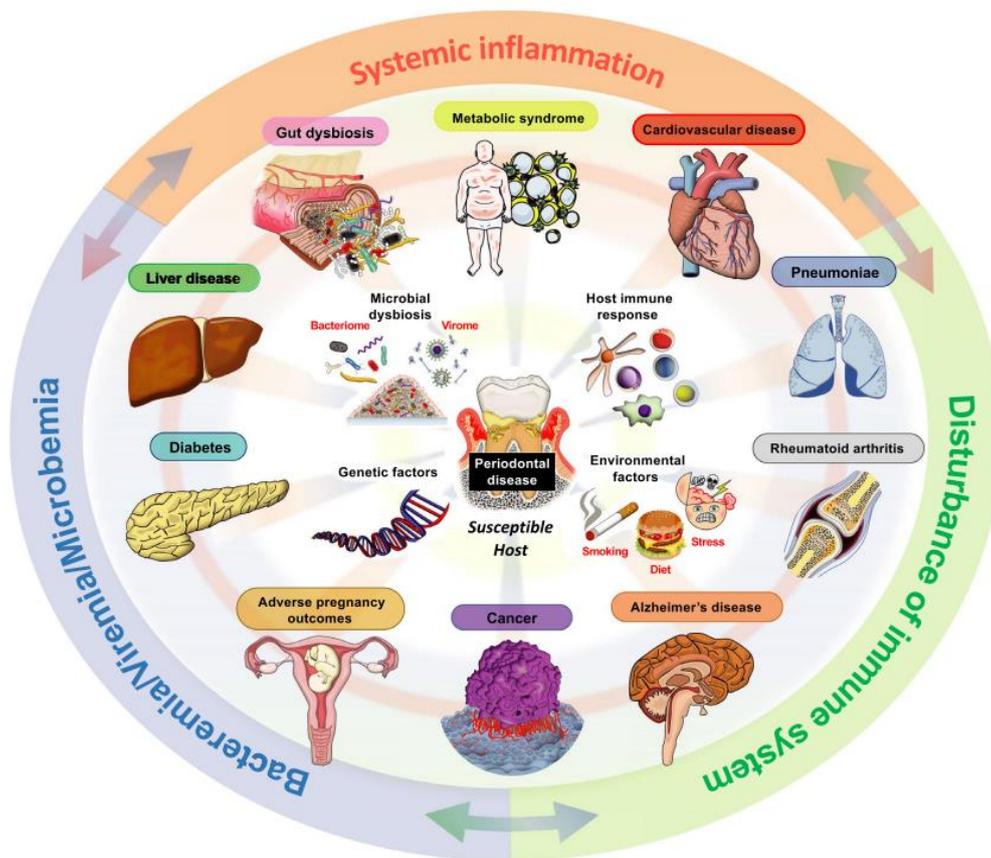


Figure 4 : Periodontal disease associations with systemic diseases and conditions (34)

F. Intérêt de la salive dans le diagnostic précoce des maladies systémiques

Les multiples composants de la salive protègent non seulement l'intégrité des tissus buccaux, mais fournissent également des **indices** sur les maladies de façon locales et systémiques.(35,36) Ces **biomarqueurs salivaires** sont étudiés comme moyen de surveillance de la santé générale et de diagnostic précoce des maladies.

Les tests utilisant la salive comme outil de diagnostic ont connu des progrès considérables dans toute une série de domaines cliniques et de recherche, tels que la virologie, l'immunologie, la microbiologie, l'endocrinologie, l'épidémiologie et la médecine légale. Dans le passé, le sérum était le liquide le plus souvent utilisé pour le diagnostic des maladies, mais la salive présente de nombreux avantages pour le patient comme pour le praticien, par rapport au sérum et à l'urine (37). En effet, en clinique ou en laboratoire, la salive est relativement facile à

prélever en quantités suffisantes pour l'analyse, et les coûts de stockage et d'expédition sont généralement inférieurs à ceux du sérum et de l'urine.

Pour les professionnels de la santé et les scientifiques, les tests salivaires sont plus sûrs que les tests sanguins, qui sont plus susceptibles d'entraîner des AES et donc une exposition au VIH ou à l'hépatite (38). Pour le patient, les techniques de prélèvement non invasives de la salive peuvent réduire considérablement l'anxiété et l'inconfort, simplifiant ainsi le prélèvement d'échantillons en série pour le suivi de l'état de santé général et de la maladie au fil du temps.

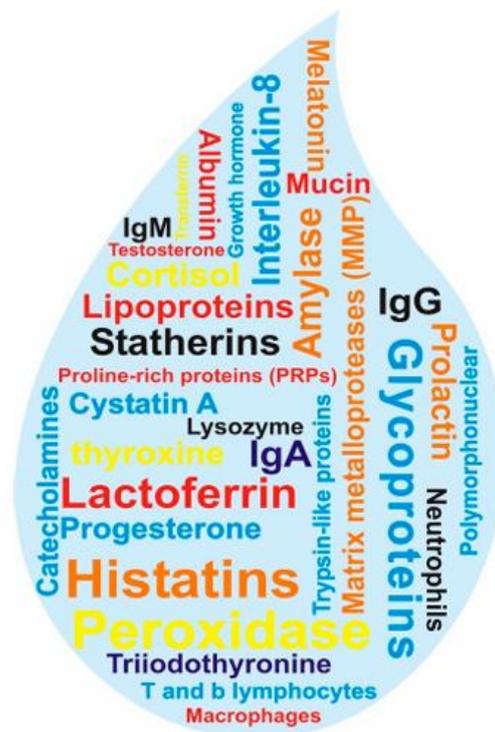


Figure 5 : Illustration representing human salivary drop proteins and peptides (39).

Tableau 3 : Avantages des tests salivaires pour le diagnostic (23,36,40)

- Non invasif, facile à utiliser, peu coûteux
- Plus sûr à réaliser que le prélèvement sanguin (pas d'aiguilles)
- Valeurs diagnostiques en temps réel
- Pas besoin de personnel médical qualifié
- Plusieurs échantillons obtenus facilement
- Le prélèvement et le dépistage peuvent être effectués à domicile
- Risques minimes de contamination croisée
- Prélèvement, expédition et stockage plus économiques que pour le sérum
- Nécessite moins de manipulations pendant les procédures de diagnostic que pour le sérum
- Disponibilité commerciale de tests de dépistage

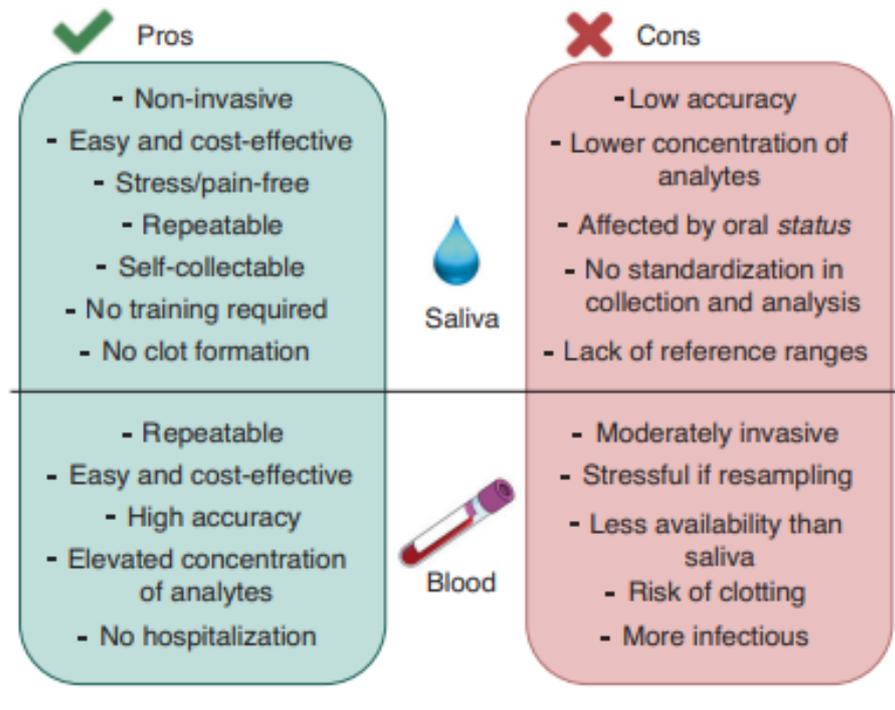


Figure 6 : Avantages et inconvénients de l'utilisation de la salive et du sang pour la détection d'analytes (41)

III. Méthodes de collecte et d'analyse de la salive

A. Technique de collecte de la salive

La collecte de la salive est la première étape cruciale pour utiliser la salive comme outil de diagnostic. Différentes techniques de collecte de celle-ci sont disponibles, chacune avec ses avantages et ses inconvénients. Ces techniques comprennent :

- **La salivation non stimulée** : dans cette technique, la salive est recueillie naturellement, sans stimulation. Deux méthodes sont disponibles :

1. Collecte par écoulement passif : abaisser la tête et laisser la salive couler de la lèvre inférieure dans un flacon en plastique.
2. Collecte par crachats : demander au patient de cracher dans un flacon. Avec cette méthode, il y a beaucoup plus de contamination bactérienne introduite dans l'échantillon.

C'est la méthode préférée pour de nombreux tests diagnostiques, car elle reflète plus précisément l'état physiologique du patient. Il est généralement demandé aux patients de ne pas manger, boire, fumer ou se brosser les dents une heure avant la collecte (42) .

- **La salivation stimulée** : cette méthode est utile pour certaines analyses biochimiques, où un volume plus élevé de salive est nécessaire. Elle consiste à **stimuler** la production de salive en utilisant des substances telles que la **paraffine**, Parafilm® ou **l'acide citrique**. Cela peut être réalisé à l'aide de chewing-gums spéciaux ou de sucettes. Le processus de stimulation peut modifier la composition biochimique de la salive, ce qui pourrait avoir un impact sur la concentration salivaire de différentes substances. Par exemple, l'acide citrique peut modifier le pH de la salive.

Il existe d'autres méthodes pour collecter la salive directement des glandes souhaitées, comme l'appareil de Carlson pour la glande parotidienne.

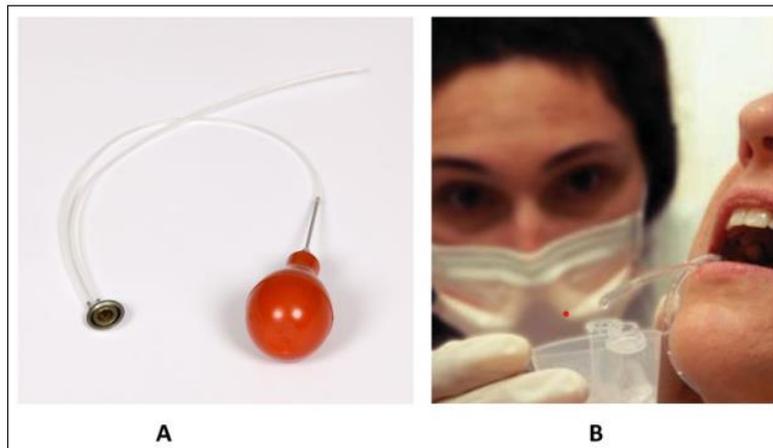


Figure 7 : Une version moderne du dispositif Carlson (43)

B. Analyse biochimique de la salive

Une fois la salive collectée, il est essentiel de comprendre les méthodes d'analyse biochimique pour évaluer ses composants.

- **Électrophorèse des protéines** : permet de séparer et d'identifier les protéines salivaires, utiles dans la détection de marqueurs spécifiques de maladies.
- **Spectrométrie de masse** : technique avancée pour l'identification et la quantification des protéines, des métabolites et autres molécules. C'est une méthode puissante pour la découverte de biomarqueurs.
- **PCR (Réaction en Chaîne par Polymérase)** : utilisée pour détecter la présence d'acides nucléiques spécifiques de pathogènes ou pour des études génétiques.
- **Dosage des hormones** : la salive peut être utilisée pour mesurer les niveaux d'hormones, telles que le cortisol et la sécrétion de l'insuline, ce qui peut être utile pour évaluer le stress ou le métabolisme.
- **Analyse enzymatique** : les enzymes salivaires, telles que l'alpha-amylase, peuvent être mesurées pour évaluer la fonction glandulaire.
- **Puce à ADN** : biotechnologie permettant d'analyser avec des méthodes à haut débit le niveau d'expression des gènes dans une cellule, un tissu, un organe, un organisme ou encore un mélange complexe, à un moment donné par rapport à un échantillon de référence.

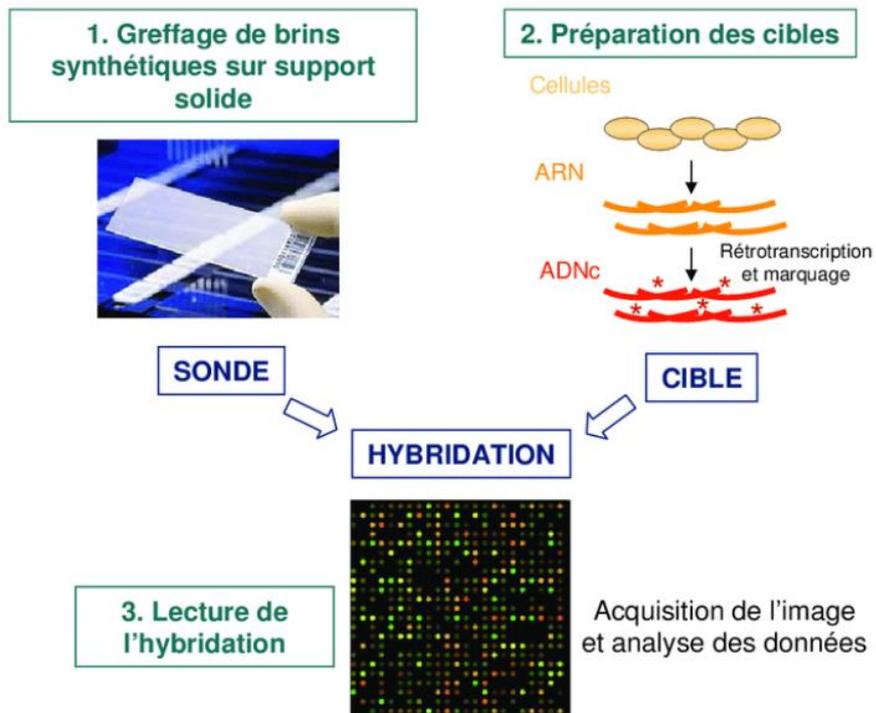


Figure 8 : Principe d'une puce à ADN (44)

PARTIE 2 : LE LIEN ENTRE LA SANTÉ BUCCALE ET LES MALADIES SYSTÉMIQUES

I. Maladies systémiques et leur lien avec la santé buccale

A. Maladie neurodégénérative : Alzheimer

1. Définitions (45–47)

La maladie d'Alzheimer est la maladie **neurodégénérative** la plus courante du système nerveux central. Ses caractéristiques principales sont la **démence**, la **confusion** et les **troubles cognitifs**. Elle touche environ 1 million de personnes en France, avec **225 000** nouveaux cas signalés chaque année. Elle est plus fréquente chez les personnes de plus de 80 ans, touchant jusqu'à 23 % de cette population.

D'un point de vue physiopathologique, la maladie d'Alzheimer se caractérise par la présence simultanée de deux lésions **neuropathologiques** cérébrales : des dépôts extracellulaires de protéine **bêta-amyloïde** et des dépôts intracellulaires de protéine **Tau**.

Au fil du temps, ces lésions évoluent depuis la région hippocampique vers l'ensemble du cortex cérébral, ce qui explique la progression des symptômes, notamment l'apparition de l'aphasie, de l'apraxie, des troubles visuo-spatiaux et des altérations des fonctions exécutives.

2. Affectations orales (45,47,48)

Bien que cette maladie soit principalement associée à des troubles de la mémoire et du cerveau, elle peut également entraîner des répercussions sur la santé bucco-dentaire. On peut retrouver chez les patients atteints de cette maladie :

- **Hygiène buccale négligée** : les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent avoir du mal à se rappeler de prendre soin de leur hygiène buccale. Cela peut entraîner une accumulation de plaque dentaire, de tartre et de bactéries dans la bouche, provoquant une

halitose et augmentant ainsi le risque de caries, de maladies parodontales et d'infections buccales.

- **Bouche sèche (xérostomie)** : certains médicaments peuvent entraîner cette sensation de bouche sèche. La xérostomie peut causer des problèmes de déglutition, une mauvaise haleine et des caries dentaires.

- **Difficultés alimentaires** : les troubles de la mémoire et de la cognition peuvent rendre la mastication et la déglutition plus difficiles.

- **Blessures buccales** : en raison de la désorientation et de la perte de coordination motrice qui accompagnent souvent la maladie d'Alzheimer, certaines personnes peuvent se blesser accidentellement la bouche en mordant ou en cognant des objets.

Il est donc essentiel de surveiller de près la santé bucco-dentaire des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de prendre des mesures pour prévenir ces complications.

B. Maladie auto-immune : Syndrome de Gougerot-Sjögren

1. Définitions (49–53)

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie inflammatoire **auto-immune** se caractérisant par l'infiltration par des cellules lymphocytaires de certaines glandes exocrines, comme les glandes **lacrymales** et **salivaires**. Cette infiltration entraîne une xérophtalmie (sécheresse oculaire) et une xérostomie (sécheresse buccale), créant ainsi un tableau clinique de "**syndrome sec**". Le spectre du syndrome de Gougerot-Sjögren couvre un large éventail de manifestations, allant d'un trouble auto-immun spécifique des organes (exocrinopathie auto-immune) à un processus systémique pouvant impacter sur divers systèmes du corps, y compris le musculo-squelettique, pulmonaire, hématologique, vasculaire, cutané, rénal ou nerveux. Le SGS peut se présenter de manière **primaire**, c'est-à-dire en tant que trouble distinct, ou de manière **secondaire** lorsqu'il est associé à d'autres maladies auto-immunes.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une affection **rare**, touchant légèrement moins d'un adulte sur 10 000 et il présente une prédominance féminine. Cette maladie se manifeste le plus souvent vers l'âge de 50 ans, bien qu'elle puisse également survenir beaucoup plus tôt dans la vie. Les formes de la maladie qui affectent les jeunes sont souvent associées à une gravité accrue.

Jusqu'à présent, il n'existe pas de traitement curatif pour le syndrome de Gougerot-Sjögren, et les interventions médicales visent principalement à atténuer les symptômes et à améliorer la qualité de vie des patients. Les anticorps spécifiques pour BAFF (Belimumab) apportent un soulagement, mais la combinaison avec d'autres thérapies immunitaires pourrait s'avérer plus efficace. Des approches prometteuses utilisant des anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab) ou anti-CD22 (Epratuzumab) sont actuellement à l'étude(54).

2. Affectations orales

La principale complication orale du SGS est donc la **xérostomie**. Cette sécheresse buccale entraîne par la suite une gêne, le développement de caries, des difficultés d'alimentation, une halitose ou encore la propagation d'infections opportunistes.

C. Maladie métabolique : Diabète

1. Définitions (55–57)

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par une **hyperglycémie**, c'est-à-dire une élévation du taux de glucose sanguin, définie par une glycémie à jeun supérieure à **1,26 g/L** (7 mmol/L) à deux reprises ou supérieure à **2 g/L** à n'importe quel moment de la journée. Le diabète se présente sous deux principales formes :

- **Le diabète de type I**, également appelé "**insulino-dépendant**", concerne environ **10%** des patients et touche principalement des individus jeunes. Il s'agit d'une maladie **auto-immune**, où les cellules β des îlots de Langerhans dans le pancréas sont détruites par le système immunitaire. Le diagnostic du diabète de type I est souvent établi à la suite de symptômes caractéristiques, tels qu'une perte de poids, une soif intense, une fatigue importante, et une fréquence accrue des mictions. Le risque de transmission génétique de ce type de diabète est généralement faible, autour de 5 %.

- **Le diabète de type II** ou « **non insulino-dépendant** » représente environ **90%** des cas et se manifeste généralement vers l'âge de 50 ans. Cette forme de diabète résulte de deux mécanismes distincts : un état **d'insulino-résistance** des tissus cibles tels que le foie et les muscles. Cela signifie que l'organisme nécessite une quantité croissante d'insuline pour maintenir la glycémie à un niveau normal, entraînant donc une **hyperglycémie**. Ensuite, il se développe un état **d'insulino-déficience**, où les cellules bêta du pancréas, épuisées par cette stimulation constante, ne produisent plus suffisamment d'insuline, conduisant ainsi à un déficit en insuline. Le risque de développer un diabète de type 2 est d'environ 30% lorsque l'un des parents est atteint de la maladie et de 50% lorsque les deux parents sont touchés.

2. Affectations orales

Les complications du diabète sont **multiples**, on retrouve majoritairement : (56–58)

- **La maladie parodontale** : la parodontite et le diabète sont deux maladies inflammatoires chroniques ayant une association bidirectionnelle. Les patients diabétiques ont 2 à 3 fois plus de risque de développer une parodontite, et un mauvais contrôle de la maladie parodontale peut provoquer un déséquilibre de la glycémie dans le sang. La parodontite est la sixième complication du diabète. À ce jour, plusieurs études montrent une baisse du taux de l'HbA1c d'environ **0,48%** après 3 mois de suivi d'un traitement parodontal non chirurgical. De plus, une réduction de **1 %** de l'HbA1c entraînerait une baisse de **21 %** du nombre de décès liés au diabète, ce qui est considérable.(59–61).

- **Les caries** : il s'agit d'une association indirecte par l'intermédiaire des troubles parodontaux, salivaires et immunologiques que le diabète engendre.

- **Troubles salivaires** : les personnes atteintes de diabète peuvent souffrir de xérostomie et présenter un dysfonctionnement des glandes salivaires. Une étude récente a détecté une altération de l'absorption et de l'excrétion salivaires par scintigraphie salivaire chez des adultes atteints de diabète de type 2 (62). La cause est inconnue, mais pourrait être liée à la polyurie ou à des altérations des membranes basales des glandes salivaires.

- **Infections orales** : ces altérations peuvent être dues à une immunosuppression chronique, à un retard de cicatrisation et à un déficit salivaire.

D. Maladies cardiovasculaires

1. Définitions (63)

Les maladies cardiovasculaires représentent un problème de santé à l'échelle mondiale. Ces affections englobent un ensemble de pathologies affectant le système cardiaque et vasculaire, parmi lesquelles on trouve notamment **l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'hypertension artérielle et les maladies cardiaques congestives**. L'épidémiologie des maladies cardiovasculaires en France est marquée par plusieurs statistiques significatives.

Selon les données de l'Agence nationale de santé publique (Santé publique France), les maladies cardiovasculaires demeurent la principale cause de mortalité en France, avec environ **150 000 décès** par an. Elles représentent ainsi plus d'un quart de l'ensemble des décès dans le pays. Ces chiffres montrent la prévalence élevée de ces pathologies et mettent en lumière la nécessité d'une sensibilisation accrue, de mesures de prévention efficaces et d'une prise en charge adéquate pour réduire leur impact sur la santé publique.

2. Affectations orales (64–68)

Les maladies cardiovasculaires (MCV) se caractérisent par l'accumulation de plaques inflammatoires susceptibles de provoquer des **thromboses** et, à terme, un **infarctus du myocarde**. **L'athérosclérose** est le terme utilisé pour désigner l'épaississement et le durcissement des artères provoqués par cette accumulation de plaques. Elle représente une réponse inflammatoire chronique qui cause des lésions à l'endothélium du tissu artériel, élastique et musculaire.

L'un des marqueurs les plus reconnus et les plus constants de l'inflammation systémique et du mauvais pronostic cardiovasculaire est la protéine de phase aiguë **CRP**. Elle est produite par le foie et libérée dans la circulation sanguine. Elle est positivement corrélée à **l'IL-6**, active le complément et explique l'absorption des LDL par les macrophages.

Des études sur les lésions athéromateuses dans les artères carotides ont révélé que plus de 40 % des athéromes contiennent des antigènes provenant de pathogènes parodontaux,

notamment *Porphyromonas Gingivalis*, *Tannerella forsythensis* et *Prevotella intermedia*. De plus, *P. Gingivalis* peut induire l'agrégation plaquettaire, un composant de l'athérome et de la formation de thrombus. Cela suggère une invasion possible des athéromes par des **pathogènes buccaux** ainsi qu'une contribution possible à leur développement.

Toutefois, le lien de causalité n'a pas encore été établi. Des études sur des modèles animaux portant sur la relation entre les maladies cardiovasculaires et les maladies parodontales ont démontré qu'une infection buccale cliniquement induite par *P. Gingivalis* augmentait la taille des athéromes et élevait les niveaux de CRP20.

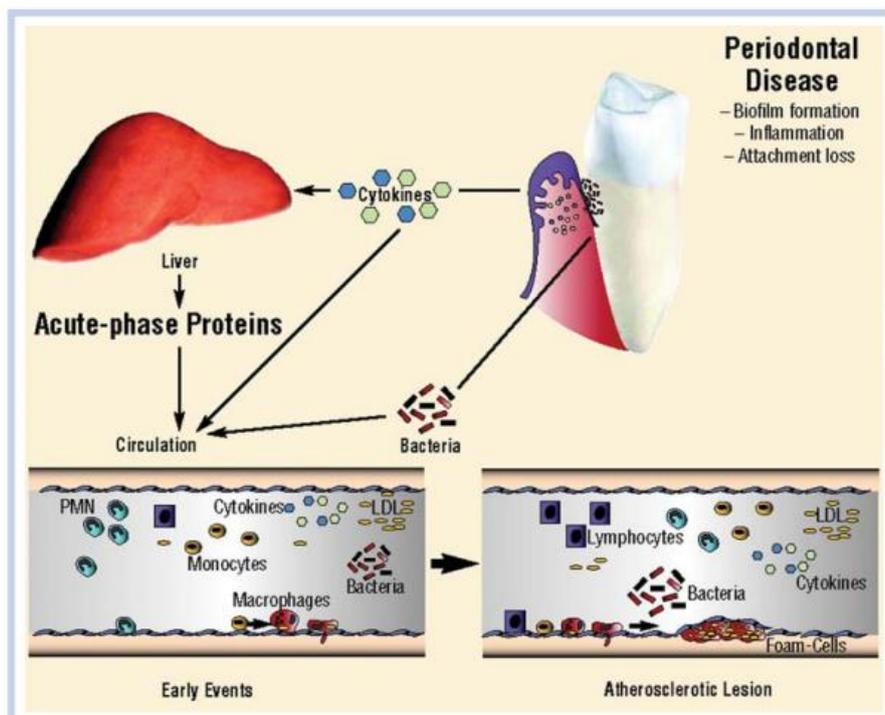


Figure 9 : Connection between periodontal disease and atherosclerosis (69)

II. Les biomarqueurs salivaires et les mécanismes d'inflammation

La détection des pathologies à leurs stades les plus **précoces** peut avoir une incidence significative sur le pronostic, l'intervention thérapeutique, les taux de survie et la récurrence de ces pathologies. Comme énoncé précédemment, le diagnostic et le suivi nécessitent souvent des procédures invasives douloureuses telles que des biopsies et des prises de sang répétées, ajoutant ainsi un stress excessif à une expérience déjà désagréable (70).

L'étude de la salive ces dernières années et la découverte de ses multiples constituants a ouvert les portes à une nouvelle méthode de diagnostic non invasive : **le diagnostic salivaire**. De plus, au cours des dernières années, des tests de diagnostic ont été mis au point pour lutter contre la pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19) et les échantillons de salive représentent une alternative très spécifique et sensible pour détecter le SRAS-CoV-2, mettant la salive au cœur des discussions (71).

A. Les biomarqueurs salivaires

Selon les **National Institutes of Health** (NIH), un biomarqueur est un indicateur objectivement mesuré et évalué des processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou des réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique (72). En résumé, les biomarqueurs sont des entités de l'organisme capables de fournir des informations sur l'état physiologique actuel d'un organisme vivant.

La découverte de biomarqueurs microbiens, immunologiques et moléculaires à base de salive par analyse **transcriptomique**, **protéomique** ou encore **méthylomique**, offre des possibilités uniques en utilisant les fluides buccaux pour évaluer l'état des individus, qu'ils soient sains ou malades.

B. L'inflammation et les maladies systémiques

L'inflammation est une réaction biologique **multicellulaire** impliquant divers types de cellules, immunitaires et non immunitaires. Elle se caractérise par une série d'événements séquentiels comprenant la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, le

recrutement de cellules immunitaires, la libération de médiateurs inflammatoires et la production de cytokines et de chimiokines (73). Ainsi, dans un état physiologique, l'inflammation est protectrice et une fois la menace éradiquée, plusieurs mécanismes interviennent et conduisent à la **résolution de l'inflammation**.

Un état inflammatoire prolongé peut donc devenir chronique et pathologique lorsque les événements régulateurs qui favorisent la résolution sont perdus.

Plusieurs troubles chroniques, dont le diabète de type 2, l'obésité, les maladies cardiaques, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et le cancer, sont précédés d'un état **d'inflammation chronique**.

Les biomarqueurs pour l'évaluation précoce des troubles chroniques comprennent les cytokines, les chimiokines, les enzymes pro-inflammatoires, les lipides, les interleukines IL-1, IL-6, IL-8, la protéine C-réactive et les médiateurs du stress oxydatif.

Ces substances pénètrent dans la salive par le **flux sanguin** et, dans certains cas, il existe une **relation étroite** entre leur concentration salivaire et leur concentration sérique (74).

C. Les modulateurs de l'inflammation

Plusieurs facteurs peuvent entraîner des modifications dynamiques des biomarqueurs de l'inflammation. On retrouve majoritairement :

L'âge : (75,76)

- Le vieillissement se caractérise par une augmentation des niveaux sériques de cytokines, de protéines de la phase aiguë (APP), de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), de l'IL-1 et 6 ou encore de la protéine C-réactive (CRP), due à un état inflammatoire de bas grade.

L'adiposité : (77)

- L'obésité est associée à une inflammation chronique de bas grade.

La graisse viscérale produit plusieurs cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1, IL-6) et chimiokines (MCP-1), et il a été décrit que des sites ectopiques de tissu adipeux, tels que ceux localisés dans le foie, le cœur ou les muscles, peuvent également contribuer à la libération de médiateurs pro-inflammatoires indépendamment de l'adiposité corporelle.

- Des niveaux élevés de CRP ont été trouvés chez les personnes en surpoids.

Le Sexe :

- Les résultats cliniques indiquent que les réponses inflammatoires diffèrent selon les sexes, bien que les données soient encore contradictoires.
- Dans l'étude « Levels and Determinants of Inflammatory Biomarkers in a Swiss Population-Based Sample » qui a évalué les déterminants des niveaux de cytokines et d'APPs dans une population caucasienne composée de 2 884 hommes et 3 201 femmes, le sexe masculin était indépendamment et positivement lié aux niveaux d'IL-6 et de TNF α , tandis que pour l'IL-1 et la CRP, aucune association n'a été trouvée.(78)

Le Tabagisme : (79–81)

- Plusieurs études ont évalué une relation étroite entre le tabagisme et l'inflammation chronique.
- Les cigarettes contiennent des molécules oxydantes (superoxyde, peroxyde d'hydrogène, oxydes d'azote) qui induisent un stress oxydatif conduisant à une réponse inflammatoire.
- Il a été définitivement établi que l'IL-1 β , l'IL-6, la CRP et le fibrinogène sont des biomarqueurs sensibles de l'inflammation induite par la fumée de cigarette.
- De plus, il a été démontré que le déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants résultant de l'exposition à la fumée de tabac entraîne un

stress oxydatif, une inflammation muqueuse accrue, une libération renforcée d'IL-8, d'IL-6 et de TNF α et le recrutement de macrophages et de neutrophiles.

Épigénétiques et génétiques : (41,82)

- Des preuves émergentes suggèrent que l'épigénétique peut contribuer à la physiopathologie des processus inflammatoires.
- Les études d'association à l'échelle du génome de l'épigénome (EWAS) ont rapporté plusieurs changements épigénétiques liés aux marqueurs inflammatoires sériques, suggérant une hypométhylation globale du génome pendant l'inflammation.
- Plusieurs miARN régulent l'expression de gènes impliqués dans le stress oxydatif lié à la maladie d'Alzheimer et leurs niveaux peuvent être influencés par des facteurs de transcription, parmi lesquels NF-kb, modulant ainsi l'inflammation et le cancer.

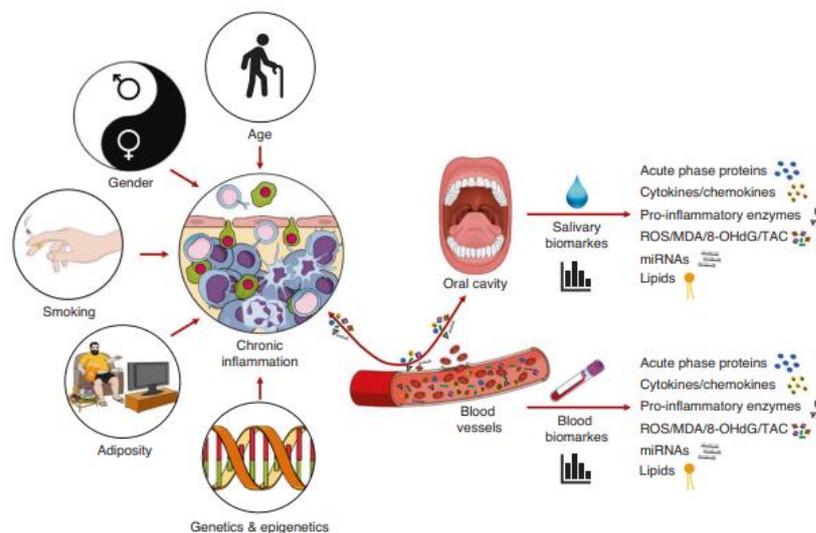


Figure 10 : Schematic illustration of possible modifiers of chronic inflammation, analytes exchanged between blood and oral cavity, and dosable compounds in biological fluids (41)

III. Diagnostic des maladies systémiques par la salive

A. Le Diabète de type II

On retrouve de nombreuses études et articles dans la littérature énonçant les variations des constituants salivaires avec le diabète de type II.

En 2015, un article publié dans le *Journal of Diabetes Science and Technology* (83) a étudié la corrélation entre les niveaux de glucose salivaires et sériques chez les patients diabétiques. Cette étude comprenait 200 sujets, divisés en 100 diabétiques et 100 non diabétiques, avec des analyses de glucose par la méthode de la glucose oxydase.

Ils ont observé une **corrélation significative** entre les niveaux de **glucose salivaire** et **sérique** dans les deux groupes, sans relation significative avec le genre, l'âge ou la durée du diabète.

Une autre étude a révélé une corrélation positive entre **l'alpha-2-macroglobuline** et **l'HbA1c**, suggérant que les niveaux d'alpha-2-macroglobuline dans la salive pourraient refléter le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète sucré de type II (84) . Cependant, les niveaux de mélatonine salivaire étaient inférieurs chez les patients atteints de diabète de type 2, mettant en évidence le rôle de la mélatonine dans la pathogenèse du diabète, pouvant donc devenir un biomarqueur clé dans le diagnostic et le traitement de cette pathologie (85) .

Ou encore, quatre biomarqueurs (KRAS, SAT1, EGFR et PSMB2) pourraient servir à distinguer les diabétiques de type II des sujets sains (86) comme le souligne une étude réalisée par Yu-Hsiang Lee et al.

Comme le démontrent divers articles, la salive, en tant que fluide biologique facilement accessible, joue donc un rôle crucial dans la détection précoce du diabète de type II. En effet, les **corrélations significatives** entre les niveaux de glucose salivaire et sérique ainsi que les associations entre les biomarqueurs salivaires spécifiques et les indicateurs de contrôle glycémique mettent en évidence le potentiel de la salive dans le suivi non invasif et le diagnostic précoce du diabète, soulignant l'importance de poursuivre la recherche dans ce domaine prometteur pour améliorer la gestion du diabète de type II.

B. Le Syndrome de Gougerot-Sjögren

Dès 1998, une étude menée par Moshe Tishler et al publiée dans l'*International Journal of Infectious Disease* évoquait déjà l'intérêt de la salive dans la détection précoce de cette maladie. Cette étude avait pour but d'évaluer la concentration d'acide hyaluronique salivaire chez des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren. Cette dernière était significativement augmentée chez les patients atteints du SGS comparativement aux patients sains, évoquant une **corrélation positive** entre l'**acide hyaluronique** salivaire et le SGS (87).

Plus récemment, et grâce à l'analyse protéomique salivaire, de nombreuses études ont identifié des caractéristiques distinctes des protéines salivaires chez les patients atteints du SGS, et les changements ont été liés à l'inflammation chronique et à la surproduction d'immunoglobulines. **Vingt-huit protéines** se sont révélées significativement modifiées par le SGS. Les auteurs ont conclu que ces tests, lorsqu'ils sont effectués sur la salive entière, peuvent permettre de diagnostiquer le SGS, bien que des essais cliniques de plus grande envergure soient justifiés avant leur mise sur le marché (38).

On peut retrouver, une augmentation des taux de **lactoferrine**, de **lysozyme C**, de **cystatine**, de l' **α -2-macroglobuline**, de la **calprotectine**, de la **lipocaline** ou encore de la **lectine-5**. En revanche, les taux d'amylase salivaire et d'anhydrase carbonique ont diminué (88).

Enfin, la découverte d'un panel de biomarqueurs chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) primaire, incluant l'association de trois biomarqueurs **d'ARNm** (antigène de différenciation nucléaire de cellules myéloïdes, protéines de liaison au guanylate 2 et récepteur IIIb à faible affinité pour le fragment Fc d'IgG) ainsi que trois biomarqueurs de **protéines** (cathepsine D, α -éolase et β 2-microglobuline), représente une **avancée significative** vers la validation d'un diagnostic du SGS basé sur des biomarqueurs.

L'analyse conjointe des données du protéome et du transcriptome pourrait conduire au développement d'un outil clinique peu coûteux et simple pour diagnostiquer les cas de SGS primaire et secondaire à des stades précoces (9,29,39).

C. La maladie d'Alzheimer (MA)

Les diagnostics salivaires sont de plus en plus utilisés dans la détection précoce de diverses maladies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer (89). Plusieurs études ont rapporté une détection accrue de **l'amyloïde A β 42** dans la salive des patients atteints de la MA (46,90,91), tandis que l'exploration des espèces de **tau** dans la salive a produit des résultats peu concluants quant à leur utilité en tant que biomarqueurs de la MA (92,93). Néanmoins, la **lactoferrine salivaire** a démontré une précision et une spécificité élevées dans la différenciation des stades prodromiques et de démence de la MA par rapport aux sujets sains (94).

Les recherches actuelles continuent de fournir des preuves soutenant une **diminution** significative de la concentration de lactoferrine salivaire chez les patients atteints de MA par rapport aux témoins en bonne santé (95,96). De plus, des altérations hypothalamiques dans la MA pourraient contribuer à ces variations, bien que certains résultats n'aient pas été reproduits (97).

En outre, en dehors de son utilisation dans le diagnostic des premiers stades de la MA, la salive offre des perspectives intéressantes pour le développement de thérapies à base de cellules souches dérivées des glandes salivaires ou de la salive elle-même.

D. Les maladies cardiovasculaires

Comprenant des maladies telles que l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde ou encore la maladie coronarienne, les maladies cardiovasculaires font partie d'une des principales causes de décès chez l'Homme.

Des études ont montré une augmentation significative des niveaux de **cytokines inflammatoires salivaires**, notamment **l'IL-1 β** , **l'IL-6**, **le TNF- α** et la **prostaglandine E2**, dans l'athérosclérose. Ces cytokines pourraient servir de biomarqueurs potentiels pour le diagnostic de ces affections (29).

De plus, la **protéine C-réactive (CRP)** a été identifiée comme le biomarqueur le plus prédictif de l'infarctus du myocarde aigu, avec une sensibilité de **80,0%** et une spécificité de **100%** lorsqu'elle est combinée à l'électrocardiogramme (98). Les niveaux de CRP salivaire ont

été trouvés en corrélation avec les niveaux de CRP plasmatique obtenus à partir d'échantillons sanguins d'une population présentant un risque de complications cardiovasculaires (23).

Les marqueurs salivaires, associés à l'électrocardiogramme, pourraient donc être utilisés pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde aigu.

Par ailleurs, les niveaux **d' α -2-HS-glycoprotéine** dans la salive diminuent chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, suggérant l'intérêt des biomarqueurs salivaires dans le diagnostic précoce (99).

Une étude menée par Adam et al a également montré que la salive, notamment **l'amylase salivaire**, peut être utilisée pour suivre les patients après une chirurgie cardiovasculaire. En particulier, des niveaux **bas** d'amylase salivaire chez les patients atteints d'anévrisme aortique rompu sont associés à une mortalité accrue (53).

Bien que ces recherches soulignent l'utilité potentielle de la salive pour évaluer la santé générale du corps, elles en sont encore au stade préliminaire et nécessitent des travaux supplémentaires pour confirmer leur utilité générale.

E. L'oncologie

L'étude des biomarqueurs salivaires dans la détection précoce du cancer de la bouche, caractérisé par un faible taux de survie à cinq ans (62 %), a récemment attiré l'attention de la communauté scientifique. Majoritairement constitués de carcinomes épidermoïdes oraux (CEOC), plus de 90% des cas sont diagnostiqués à des stades avancés, soulignant ainsi l'urgence de dispositifs diagnostiques pour un repérage précoce (9).

Wong et al ont identifié sept **ARN messagers** spécifiques dont les niveaux étaient considérablement accrus chez les patients atteints de carcinomes buccaux, réduisant ensuite cette liste à quatre molécules. Ces ARNm, issus des gènes IL-1B, OAZ1, SAT et IL-8, ont montré une corrélation significative avec le cancer (100).

Le biomarqueur salivaire MMP-1 avec une spécificité de 100 % a également été détecté dans la salive chez les patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou (101). Les résultats ont montré que la salive pourrait identifier avec précision la présence de cancer chez neuf patients sur dix. De précédentes recherches ont également souligné l'intérêt de la salive

comme source potentielle de marqueurs de cancer, notamment la présence de mutations tumorales spécifiques dans le **gène P53** chez les patients atteints de carcinome épidermoïde. De plus, des niveaux élevés de **cytokines** dans la salive, tels **qu'IL-4, IL-10 et TNF- α** , ont été associés à des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. (102).

En parallèle, des études ont examiné les biomarqueurs protéiques et génétiques dans la salive pour détecter d'autres cancers systémiques. Des marqueurs tels que **CA 125** et des protéines comme **C-erbB-2** ont été identifiés dans la salive de patients atteints de différents cancers, suggérant un potentiel diagnostique (103).

Le diagnostic du cancer du sein à partir d'échantillons salivaires a aussi été étudié. En analysant les échantillons salivaires de 30 patientes, Streckfus et al ont identifié 49 protéines permettant la différenciation des patientes en bonne santé, de celles présentant un cancer du sein (53).



Figure 11 : Carcinome épidermoïde oral dans la muqueuse buccale droite d'une femme de 50 ans (9)

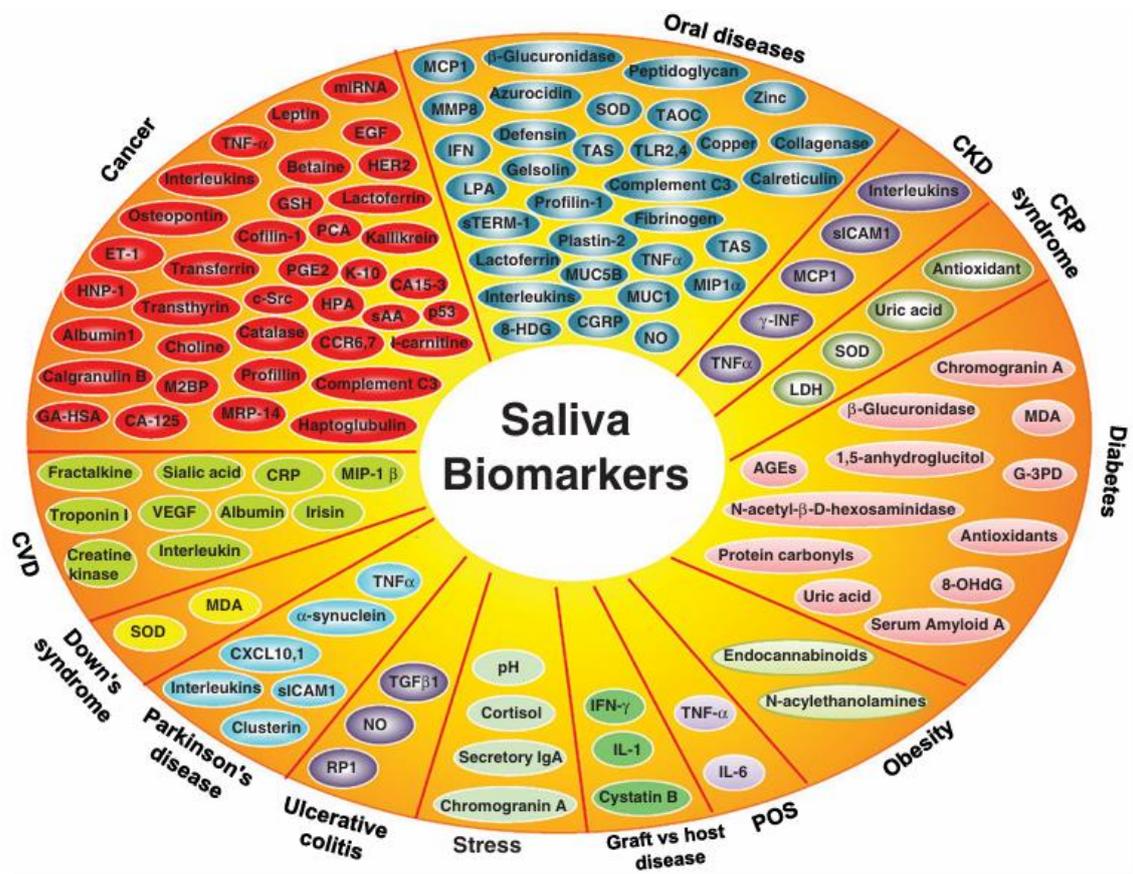


Figure 12 : Récapitulatif non exhaustif de différents biomarqueurs salivaires associés à diverses maladies (74)

IV. Limitations et perspectives de recherche futures

A. Nouveauté dans la recherche : Ziwig Endotest® (104)

En France, l'**endométri**ose, cause majeure de douleurs pelviennes chroniques et d'infertilité, touche près de **2 millions** de femmes. Son diagnostic reste complexe, nécessitant souvent des examens invasifs comme la cœlioscopie. Dans ce contexte, le test salivaire **Endotest®**, développé par la société française Ziwig, offre une nouvelle voie prometteuse pour un diagnostic non invasif en troisième intention.

Basé sur l'analyse des microARN salivaires (105) par Séquençage à Haut Débit (NGS) et l'Intelligence Artificielle (IA), ce test salivaire est destiné **aux patientes âgées de 18 à 43 ans présentant des symptômes évocateurs d'endométri**ose : Douleurs pelviennes chroniques, +/- dysménorrhée, +/- infertilité (106).

Trois types de résultats sont possibles pour Ziwig Endotest® :

- Un résultat positif, un résultat négatif ou non concluant.

Le but principal évoqué sur leur site est de **mettre fin à l'errance de diagnostic** (réduire le délai moyen de diagnostic de 8 ans à quelques jours) mais aussi d'améliorer l'ensemble de la prise en charge de l'endométriose en :

- Ouvrant la voie à un traitement précoce de l'endométri
- Permettant de ralentir voire de stopper l'aggravation des douleurs et des autres symptômes
- Optimisant la prise en charge de l'infertilité
- Limitant la détérioration de la qualité de vie des patientes

Les performances diagnostiques d'Endotest® sont **élevées** (sensibilité : 0,95 [0,89-0,98] ; spécificité : 0,94 [0,88-0,98] ; rapport de vraisemblance négatif : 0,054 ; valeur prédictive négative : 0,95 [0,91 0,99] ; valeur prédictive positive (VPP) : 0,86 [0,78-0,91] pour une prévalence de 49 %) mais reposent sur une étude ayant un risque de **biais incertain** et une applicabilité clinique incertaine.

À ce jour, en France, les données cliniques disponibles ne permettent donc pas de déterminer directement l'utilité clinique avec l'Endotest®. Malgré son très fort potentiel souligné par les experts et des performances diagnostiques validées, une étude complémentaire, indépendante, à caractère confirmatoire, de plus haut niveau de preuve et applicable aux critères relevant des recommandations françaises existantes de la HAS, s'avère donc nécessaire pour démontrer l'utilité clinique du test et ainsi pouvoir répondre aux attentes importantes des patientes et des cliniciens, quant à son usage dans la pratique.

L'Endotest® n'est pas encore commercialisé en France mais la HAS ouvre la voie à un accès anticipé à cette technologie via un forfait **innovation** (dispositif de prise en charge dérogatoire et temporaire, permettant l'accès des patients à des technologies innovantes). Cette étape représente un pas en avant dans l'amélioration du diagnostic et de la qualité de vie des femmes souffrant de cette condition, tout en marquant un intérêt pour la poursuite de l'innovation dans le domaine médical, grâce à l'utilisation de la salive comme outil de diagnostic non invasif (107).



Figure 13 : Ziwig Endotest® (104)

B. Limites à l'utilisation de la salive

L'une des principales limites de l'utilisation de la salive comme outil de diagnostic est la **variation biologique** qui existe entre les individus. La composition de la salive peut être influencée par une multitude de facteurs, notamment l'âge, le sexe, l'alimentation, le tabagisme, le rythme circadien et même le niveau de stress. Cette variabilité peut compliquer considérablement l'obtention de résultats fiables et reproductibles, car les mêmes marqueurs de maladie peuvent être présents à des concentrations différentes selon les individus.

Un autre obstacle important est la **concentration relativement faible de certains biomarqueurs** dans la salive par rapport au sang. De nombreuses maladies systémiques sont

diagnostiquées sur la base de la détection de biomarqueurs spécifiques qui, bien que présents dans la salive, peuvent ne pas être détectables sans des techniques d'analyse très sensibles. Ce besoin de sensibilité élevée augmente le coût et la complexité des tests de diagnostic, limitant potentiellement leur accessibilité et leur utilisation généralisée.

De plus, contrairement aux échantillons de sang, qui sont relativement standardisés en termes de collecte et de traitement, les échantillons de salive peuvent **varier considérablement en fonction de la méthode de collecte** (par exemple, stimulée ou non stimulée, salive entière ou spécifique à une glande). Ces variations peuvent avoir une incidence considérable sur les concentrations de biomarqueurs. En outre, les échantillons de salive sont susceptibles d'être dégradés par les enzymes présentes dans la salive elle-même, ce qui nécessite des conditions de stockage spécifiques et un traitement rapide, ce qui n'est pas toujours possible.

Enfin, le **manque de normalisation des méthodes de prélèvement, de traitement et d'analyse** de la salive constitue un obstacle considérable à l'adoption généralisée des diagnostics basés sur la salive. L'élaboration de protocoles normalisés est essentielle pour garantir la fiabilité des résultats diagnostiques dans différents laboratoires et appareils. En outre, l'obtention de l'autorisation réglementaire pour les tests diagnostiques basés sur la salive implique des mesures rigoureuses de validation et de contrôle de la qualité, qui peuvent être longues et coûteuses.

C. Perspectives de recherche futures

La recherche sur l'utilisation de la salive comme outil de diagnostic non invasif dans la détection précoce des maladies systémiques présente un potentiel prometteur pour l'amélioration de la santé publique. Bien que des progrès significatifs aient été réalisés, il reste encore beaucoup à découvrir et à développer dans ce domaine.

Identification de nouveaux biomarqueurs : une approche clé pour améliorer l'efficacité de la détection précoce des maladies systémiques est l'identification de nouveaux biomarqueurs dans la salive nécessitant une exploration continue et approfondie de la composition de la salive et de son lien avec la physiopathologie des maladies systémiques(108).

Développement de tests multiplex : le développement de tests multiplex capables de détecter simultanément plusieurs biomarqueurs dans la salive pourrait révolutionner le

diagnostic précoce des maladies systémiques. Ces tests pourraient permettre une évaluation globale de la santé systémique d'un individu avec une seule analyse de salive, ce qui faciliterait le dépistage précoce et la prise en charge des maladies (109).

Implémentation dans les pratiques cliniques : une fois validés, les tests de diagnostic basés sur la salive doivent être intégrés dans les pratiques cliniques de routine pour permettre une détection précoce généralisée des maladies systémiques.

CONCLUSION

La salive, traditionnellement perçue comme un fluide biologique secondaire, se révèle être un vecteur d'informations biologiques précieux, ouvrant des perspectives novatrices dans le domaine du diagnostic médical.

À travers les deux parties principales de cette thèse, nous avons pu mettre en évidence la **relation intrinsèque** entre la santé buccale et les maladies systémiques, démontrant que des déséquilibres ou des pathologies dans l'une peuvent révéler ou influencer l'état de l'autre. La salive, par sa composition **unique** et ses **multiples fonctions**, se présente comme un outil diagnostique prometteur, offrant une alternative moins invasive et plus accessible aux méthodes traditionnelles de prélèvement.

Cependant, malgré les avancées significatives, il est impératif de reconnaître la nécessité de **poursuivre** les recherches dans ce domaine. Les tests et essais cliniques doivent être intensifiés pour valider et standardiser l'utilisation des biomarqueurs salivaires dans le diagnostic précoce et le suivi des maladies systémiques. De plus, une attention particulière doit être portée au développement de **nouvelles technologies** et méthodes d'analyse de la salive, afin de surmonter les défis actuels liés à la sensibilité, à la spécificité et à la reproductibilité des résultats.

Dans ce contexte, l'émergence de nouveaux tests salivaires, notamment pour la détection de l'endométriose avec l'Endotest®, marque un tournant dans le diagnostic médical. Ces avancées récentes illustrent le potentiel transformateur de la salive en tant qu'outil de diagnostic, ouvrant la voie à une ère de médecine préventive et personnalisée où le prélèvement non invasif devient la norme pour une large gamme de pathologies.

Cette thèse renforce donc l'idée que la salive, au-delà de son rôle dans les fonctions buccales, détient une valeur diagnostique immense pour la médecine systémique. Elle appelle à une **réévaluation** des pratiques médicales actuelles et à une intégration plus profonde des connaissances odontologiques dans la compréhension globale de la santé. L'avenir de la recherche et du développement dans ce domaine promet non seulement d'enrichir notre arsenal diagnostique mais aussi de révolutionner notre approche du soin au patient, en mettant l'accent sur la prévention, l'efficacité et le confort du patient.

Professeur Paul Monsarrat

Président du Jury

Vu le 01/06/24



Docteur Matthieu Minty

Directeur de thèse

Vu le 01/06/24



INDEX DES ILLUSTRATIONS

Index des Figures :

Figure 1 : Anatomie des glandes salivaires(7).....	16
Figure 2 : Biomolécules and fluids from different sources constitute the saliva. (10)	18
Figure 3 : Schematic presentation of the main functions of saliva in relation to it's constituents (11)	27
Figure 4 : Periodontal disease associations with systemic diseases and conditions (34)	30
Figure 5 : Illustration representing human salivary drop proteins and peptide(39).	31
Figure 6 : Avantages et inconvénients de l'utilisation de la salive ou du sang pour la détection d'analytes (41).....	33
Figure 7 : Une version moderne du dispositif Carlson(43).....	35
Figure 8 : Principe d'une puce à ADN(53).....	36
Figure 9 : Connection between periodontal disease and atherosclerosis(69) ...	42
Figure 10 : Schematic illustration of possible modifiers of chronic inflammation, analytes exchanged between blood and oral cavity, and dosable compounds in biological fluids(41)	46
Figure 11 : Carcinome épidermoïde oral dans la muqueuse buccale droite d'une femme de 50 ans. (9).....	51
Figure 12 : Récapitulatif non exhaustif de différents biomarqueurs salivaires associés à diverses maladies (74).....	52
Figure 13 : Ziwig Endotest®(104).....	56

Index des Tableaux :

Tableau 1 : Récapitulatif de la vascularisation et innervation des glandes salivaires principales(9)..... 17

Tableau 2 : Concentrations en électrolytes (en mmol/l) au niveau du plasma et de la salive mixte en condition de stimulation ou non (3) 19

Tableau 3 : Avantages des tests salivaires pour le diagnostic (23,36,40) 32

Références bibliographiques

1. Holmberg KV, Hoffman MP. Anatomy, biogenesis, and regeneration of salivary glands. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:1-13.
2. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 1 févr 2001;85(2):162-9.
3. Devoize L, R D. Salivation. EMC - Médecine Buccale. 1 janv 2010;
4. la-loge-parotidienne-mouad.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <http://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2022/02/la-loge-parotidienne-mouad.pdf>
5. Grewal JS, Jamal Z, Ryan J. Anatomy, Head and Neck, Submandibular Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542272/>
6. Porcheri C, Mitsiadis TA. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. *Cells.* 26 août 2019;8(9):976.
7. Institut d'Explorations Fonctionnelles des Glandes Salivaires [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Anatomie des glandes salivaires. Disponible sur: <http://www.glandesalivaires.com/anatomie-des-glandes-salivaires-2/>
8. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S030057121830335X?token=D9A5A0DD572D0FA255ABCD801878668AFB9D4344A03EA0DB33DB5970527E5774F7401808DB7630F34AADA7B40677F911&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230404092419>
9. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics – Current views and directions. *Exp Biol Med.* mars 2017;242(5):459-72.
10. Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary Diagnostics: A Brief Review. *ISRN Dent.* 29 janv 2014;2014:1-8.
11. Amerongen AN, Veerman E. Saliva – the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* 2002;8(1):12-22.

12. Dodds MWJ, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent.* 1 mars 2005;33(3):223-33.
13. Baker EN. Lactoferrin: a multi-tasking protein par excellence. *Cell Mol Life Sci CMLS.* nov 2005;62(22):2529-30.
14. Helmerhorst EJ, Troxler RF, Oppenheim FG. The human salivary peptide histatin 5 exerts its antifungal activity through the formation of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 déc 2001;98(25):14637-42.
15. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* nov 2005;43(11):5721-32.
16. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, et al. Bacterial Diversity in Human Subgingival Plaque. *J Bacteriol.* juin 2001;183(12):3770-83.
17. Atjo NM, Soraya GV, Natzir R, Kasyim H, Rasyid H, Chana G, et al. Point-of-Care Saliva Osmolarity Testing for the Screening of Hydration in Older Adults With Hypertension. *J Am Med Dir Assoc.* déc 2022;23(12):1984.e9-1984.e14.
18. Agrahari N. SALIVARY pH : A DIAGNOSTIC BIOMARKER OF GINGIVITIS AND PERIODONTITIS STATUS. 1 janv 2020 [cité 12 mai 2023]; Disponible sur: https://www.academia.edu/81912929/SALIVARY_pH_A_DIAGNOSTIC_BIOMARKER_OF_GINGIVITIS_AND_PERIODONTITIS_STATUS
19. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc.* 1 août 1989;119(2):298-304.
20. Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol.* févr 1972;220(3):529-45.
21. Azevedo LR, De Lima AAS, Machado MÂN, Grégio AMT, de Almeida PDV. Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review. *J Contemp Dent Pract.* mars 2008;9(3):72-80.
22. Huq L, Cross K, Ung M, Myroforidis H, Veith P, Chen D, et al. A Review of the Salivary Proteome and Peptidome and Saliva-derived Peptide Therapeutics. *Int J Pept Res Ther.* 5 nov 2007;13:547-64.
23. Javaid MA, Ahmed AS, Durand R, Tran SD. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2016;6(1):66-75.

24. New Directions in the Etiology of Dental Caries Disease [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/19424396.2011.12221949?needAccess=true>
25. Ranganath L, Rajesh A, Shet R. Saliva: A Powerful Diagnostic Tool for Minimal Intervention Dentistry. *J Contemp Dent Pract.* avr 2012;13(2):240-5.
26. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *J Clin Pediatr Dent.* 1 sept 2004;28(1):47-52.
27. Teanpaisan R, Thitasomakul S, Piwat S, Thearmontree A, Pithpornchaiyakul W, Chankanka O. Longitudinal study of the presence of mutans streptococci and lactobacilli in relation to dental caries development in 3–24 month old Thai children. *Int Dent J.* déc 2007;57(6):445-51.
28. Nishikawara F, Katsumura S, Ando A, Tamaki Y, Nakamura Y, Sato K, et al. Correlation of cariogenic bacteria and dental caries in adults. *J Oral Sci.* 2006;48(4):245-51.
29. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci.* sept 2016;8(3):133-7.
30. Ji S, Choi YS, Choi Y. Bacterial invasion and persistence: critical events in the pathogenesis of periodontitis? *J Periodontal Res.* 2015;50(5):570-85.
31. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* déc 2018;16(12):745-59.
32. Ji S, Choi Y. Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: technically feasible but still a challenge. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2015 [cité 25 sept 2023];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2015.00065>
33. Apercu_plaquette_Mal_Paro.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: https://www.sfpio.com/images/Articles/Apercu_plaquette_Mal_Paro.pdf
34. Kapila YL. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol 2000.* oct 2021;87(1):11-6.

35. M M, Ms D, A M, A M. Significance of salivary biomarkers as a drug monitoring aid. *MOJ Curr Res Rev.* 14 mars 2018;1(1):27-8.
36. Lawrence HP. Salivary Markers of Systemic Disease: Noninvasive Diagnosis of Disease and Monitoring of General Health. *J Can Dent Assoc.* 2002;68(3).
37. Reilly TG, Poxon V, Sanders DS, Elliott TS, Walt RP. Comparison of serum, salivary, and rapid whole blood diagnostic tests for *Helicobacter pylori* and their validation against endoscopy based tests. *Gut.* avr 1997;40(4):454-8.
38. Daniel Malamud P. Oral Diagnostic Testing for Detecting Human Immunodeficiency Virus-1 Antibodies: A Technology Whose Time Has Come. *Am J Med.* 1 avr 1997;102(4):9-14.
39. Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb S, Zafar MS, Rehman R, Rehman IU. Advances of Proteomic Sciences in Dentistry. *Int J Mol Sci.* 13 mai 2016;17(5):728.
40. Krishnamurthy S, Vasudeva SB, Vijayasathy S. Salivary gland disorders: A comprehensive review. *World J Stomatol.* 20 mai 2015;4(2):56-71.
41. Dongiovanni P, Meroni M, Casati S, Goldoni R, Thomaz DV, Kehr NS, et al. Salivary biomarkers: novel noninvasive tools to diagnose chronic inflammation. *Int J Oral Sci.* 29 juin 2023;15:27.
42. IJMS | Free Full-Text | Advances of Proteomic Sciences in Dentistry [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/5/728>
43. Dawes C, Wong DTW. Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health. *J Dent Res.* févr 2019;98(2):133-41.
44. ResearchGate [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Figure 1.5 Principe d'une puce à ADN. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Principe-dune-puce-a-ADN_fig3_44165389
45. Ausó E, Gómez-Vicente V, Esquiva G. Biomarkers for Alzheimer's Disease Early Diagnosis. *J Pers Med.* sept 2020;10(3):114.
46. Boschi S, Roveta F, Grassini A, Marcinnò A, Cermelli A, Ferrandes F, et al. A β 42 as a Biomarker of Alzheimer's Disease: Is Saliva a Viable Alternative to Cerebrospinal Fluid? *Brain Sci.* 17 déc 2022;12(12):1729.

47. DGOS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 28 sept 2023]. La maladie d'Alzheimer. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer>
48. Hernández-Vásquez A, Barrenechea-Pulache A, Aguirre-Ipenza R, Comandé D, Azañedo D. Interventions to Improve the Oral Hygiene of Individuals with Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Dent J.* mai 2022;10(5):92.
49. Porcheri C, Mitsiadis T. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. *Cells.* 26 août 2019;8(9):976.
50. Chebbi W, Ben Salem W, Kllii R, Kessomtini W, Jerbi S, Sfar MH. Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif du sujet âgé: caractéristiques cliniques et immunologiques. *Pan Afr Med J.* 5 janv 2015;20:8.
51. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* nov 2015;74(11):1983-9.
52. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ.* 14 juin 2012;344(jun14 1):e3821-e3821.
53. Lima DP, Diniz DG, Moimaz SAS, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: reflection of the body. *Int J Infect Dis.* 1 mars 2010;14(3):e184-8.
54. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R129.
55. Abd-Elraheem SE, EL saeed A mohammed, Mansour HH. Salivary changes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* déc 2017;11:S637-41.
56. Ship JA. Diabetes and oral health. *J Am Dent Assoc.* oct 2003;134:4S-10S.
57. Leite RS, Marlow NM, Fernandes JK. Oral Health and Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci.* avr 2013;345(4):271-3.
58. Kanjirath PP, Kim SE, Inglehart MR. Diabetes and Oral Health: The Importance of Oral Health-Related Behavior. 2011;85(4).

59. Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 30 juill 2016;17:31.
60. Ota M, Seshima F, Okubo N, Kinumatsu T, Tomita S, Okubo T, et al. A Collaborative Approach to Care for Patients with Periodontitis and Diabetes. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2013;54(1):51-7.
61. Bissett SM, Rapley T, Preshaw PM, Presseau J. Uptake of best practice recommendations in the management of patients with diabetes and periodontitis: a cross-sectional survey of healthcare professionals in primary care. *BMJ Open*. 30 janv 2020;10(1):e032369.
62. Kao CH, Tsai SC, Sun SS. Scintigraphic Evidence of Poor Salivary Function in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 mai 2001;24(5):952-3.
63. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
64. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med*. 23 mars 2000;342(12):836-43.
65. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: An overview. *Clin Cardiol*. 1991;14(S1):1-16.
66. C-Reactive Protein–Mediated Low Density Lipoprotein Uptake by Macrophages [Internet]. [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.CIR.103.9.1194>
67. Complement and Atherogenesis [Internet]. [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.ATV.19.10.2348>
68. The Multiple Mechanisms by Which Infection May Contribute to Atherosclerosis Development and Course [Internet]. [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/res.90.1.2>
69. profed_art_systemic-inflammation-relation-btw-oral-and-disease.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: https://www.colgateprofessional.com/content/dam/cp-sites/oral-care/professional/en-us/professional-education/profed_art_systemic-inflammation-relation-btw-oral-and-disease.pdf

70. Salivary Biomarkers: Toward Future Clinical and Diagnostic Utilities [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/cmr.00021-13>
71. Burbelo PD, Bayat A, Lebovitz EE, Iadarola MJ. New Technologies for Studying the Complexity of Oral Diseases. *Oral Dis.* mars 2012;18(2):121-6.
72. Silberring J, Ciborowski P. Biomarker discovery and clinical proteomics. *Trends Anal Chem TRAC.* 1 févr 2010;29(2):128.
73. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol.* 19 juill 2017;18(8):826-31.
74. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Detection of inflammatory biomarkers in saliva and urine: Potential in diagnosis, prevention, and treatment for chronic diseases. *Exp Biol Med.* avr 2016;241(8):783-99.
75. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood.* 15 mars 2005;105(6):2294-9.
76. Rübénhagen R, Schüttrumpf JP, Stürmer KM, Frosch KH. Interleukin-7 levels in synovial fluid increase with age and MMP-1 levels decrease with progression of osteoarthritis. *Acta Orthop.* févr 2012;83(1):59-64.
77. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2005;115(5):911-9.
78. Marques-Vidal P, Bochud M, Bastardot F, Lüscher T, Ferrero F, Gaspoz JM, et al. Levels and Determinants of Inflammatory Biomarkers in a Swiss Population-Based Sample (CoLaus Study). *PLoS ONE.* 9 juin 2011;6(6):e21002.
79. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette Smoking and Inflammation. *J Dent Res.* févr 2012;91(2):142-9.
80. Elisia I, Lam V, Cho B, Hay M, Li MY, Yeung M, et al. The effect of smoking on chronic inflammation, immune function and blood cell composition. *Sci Rep.* 10 nov 2020;10:19480.
81. DELANTY N, REILLY M, PRATICO D, FITZGERALD DJ, LAWSON JA, FITZGERALD GA. 8-Epi PGF2 α : specific analysis of an isoeicosanoid as an index of oxidant stress in vivo. *Br J Clin Pharmacol.* juill 1996;42(1):15-9.

82. Gonzalez-Jaramillo V, Portilla-Fernandez E, Glisic M, Voortman T, Ghanbari M, Bramer W, et al. Epigenetics and Inflammatory Markers: A Systematic Review of the Current Evidence. *Int J Inflamm*. 8 mai 2019;2019:6273680.
83. Comparison of Salivary and Serum Glucose Levels in Diabetic Patients [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1932296814552673>
84. Aitken JP, Ortiz C, Morales-Bozo I, Rojas-Alcayaga G, Baeza M, Beltran C, et al. α -2-Macroglobulin in Saliva Is Associated with Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dis Markers*. 2015;2015:128653.
85. Abdolsamadi H, Goodarzi MT, Ahmadi Motemayel F, Jazaeri M, Feradmali J, Zarabadi M, et al. Reduction of Melatonin Level in Patients with Type II Diabetes and Periodontal Diseases. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2014;8(3):160-5.
86. Lee YH, Joshipura K, Vergara JL, Wong DT. Detection of type II diabetes mellitus using salivary transcriptomic biomarkers. *Genomic Med Biomark Health Sci*. mars 2012;4(1-2):7-11.
87. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Salivary and serum hyaluronic acid concentrations in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. août 1998;57(8):506-8.
88. Baldini C, Giusti L, Ciregia F, Da Valle Y, Giacomelli C, Donadio E, et al. Proteomic analysis of saliva: a unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome from secondary Sjögren's syndrome and other sicca syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R194.
89. Ashton NJ, Ide M, Zetterberg H, Blennow K. Salivary Biomarkers for Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Neurol Ther*. 12 déc 2019;8(Suppl 2):83-94.
90. Bermejo-Pareja F, Antequera D, Vargas T, Molina JA, Carro E. Saliva levels of A β 1-42 as potential biomarker of Alzheimer's disease: a pilot study. *BMC Neurol*. 3 nov 2010;10:108.
91. Sabbagh MN, Shi J, Lee M, Arnold L, Al-Hasan Y, Heim J, et al. Salivary beta amyloid protein levels are detectable and differentiate patients with Alzheimer's disease dementia from normal controls: preliminary findings. *BMC Neurol*. 26 sept 2018;18:155.
92. Pেকেles H, Qureshi HY, Paudel HK, Schipper HM, Gornistky M, Chertkow H. Development and validation of a salivary tau biomarker in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 21 avr 2018;11:53-60.

93. Marksteiner J, DeFrancesco M, Humpel C. Saliva tau and phospho-tau-181 measured by Lumipulse in patients with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 29 sept 2022;14:1014305.
94. Carro E, Bartolomé F, Bermejo-Pareja F, Villarejo-Galende A, Molina JA, Ortiz P, et al. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 26 mai 2017;8:131-8.
95. González-Sánchez M, Bartolome F, Antequera D, Puertas-Martín V, González P, Gómez-Grande A, et al. Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease. *EBioMedicine.* 22 juin 2020;57:102834.
96. Bermejo-Pareja F, del Ser T, Valentí M, de la Fuente M, Bartolome F, Carro E. Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: Brain-immunity interactions. *Alzheimers Dement.* août 2020;16(8):1196-204.
97. Antequera D, Moneo D, Carrero L, Bartolome F, Ferrer I, Proctor G, et al. Salivary Lactoferrin Expression in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Immunol.* 30 sept 2021;12:749468.
98. Miller CS, Foley JD, Floriano PN, Christodoulides N, Ebersole JL, Campbell CL, et al. Utility of Salivary Biomarkers for Demonstrating Acute Myocardial Infarction. *J Dent Res.* juill 2014;93(7 Suppl):72S-79S.
99. Zheng H, Li R, Zhang J, Zhou S, Ma Q, Zhou Y, et al. Salivary biomarkers indicate obstructive sleep apnea patients with cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 14 nov 2014;4:7046.
100. Li Y, St. John MAR, Zhou X, Kim Y, Sinha U, Jordan RCK, et al. Salivary Transcriptome Diagnostics for Oral Cancer Detection. *Clin Cancer Res.* 15 déc 2004;10(24):8442-50.
101. Radhika T, Jeddy N, Nithya S, Muthumeenakshi RM. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma – An insight. *J Oral Biol Craniofacial Res.* nov 2016;6(Suppl 1):S51-4.
102. Cristaldi M, Mauceri R, Di Fede O, Giuliana G, Campisi G, Panzarella V. Salivary Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and Follow-Up: Current Status and Perspectives. *Front Physiol* [Internet]. 2019 [cité 4 avr 2023];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.01476>
103. Wong D. Salivary Diagnostics. *Oper Dent.* 1 oct 2012;37(6):562-70.
104. Endotest – Ziwig [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: <https://ziwig.com/endotest/>

105. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med*. 26 janv 2022;11(3):612.
106. Endometriosis guideline [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx>
107. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Diagnostic complexe d'endométriose : la HAS propose un accès au test salivaire Endotest® dans le cadre du forfait innovation. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3487378/fr/diagnostic-complexe-d-endometriose-la-has-propose-un-acces-au-test-salivaire-endotest-dans-le-cadre-du-forfait-innovation
108. Khurshid Z, Zafar M, Khan E, Mali M, Latif M. Human saliva can be a diagnostic tool for Zika virus detection. *J Infect Public Health*. 1 sept 2019;12(5):601-4.
109. Kaczor-Urbanowicz KE, Kim Y, Li F, Galeev T, Kitchen RR, Gerstein M, et al. Novel approaches for bioinformatic analysis of salivary RNA sequencing data for development. *Bioinformatics*. 1 janv 2018;34(1):1-8.

Santé buccale vs santé générale : Les implications de la salive comme outil de diagnostic non invasif dans la détection précoce de maladies systémiques.

RÉSUMÉ : La salive, souvent sous-estimée, contient des informations biochimiques et moléculaires précieuses. En examinant ses propriétés et sa composition complexe, on découvre qu'elle peut révéler des indices cruciaux sur des maladies telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, et les troubles neurodégénératives tels que la maladie d'Alzheimer. L'étude approfondit comment la santé buccale est intimement liée à la santé générale, démontrant que tout déséquilibre dans la composition salivaire peut indiquer des états pathologiques locaux mais aussi systémiques. Ce travail met donc en lumière l'importance de la salive dans le diagnostic précoce, offrant ainsi des perspectives prometteuses pour la médecine préventive et une meilleure intégration des soins dentaires dans le suivi de la santé globale des patients.

TITRE EN ANGLAIS: Oral Health vs General Health: Implications of Saliva as a Non-Invasive Diagnostic Tool in Early Detection of Systemic Diseases.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie-dentaire

MOTS-CLÉS : Salive-non invasif-maladies systémiques-glandes salivaires-biomarqueurs salivaires-diabète-Alzheimer-cardiovasculaires-santé buccale-microbiome- Syndrome de Gougerot-Sjögren

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Toulouse III - Paul Sabatier

Faculté de santé – Département d'Odontologie

3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex 09

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr Matthieu MINTY