



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD – LYON I
U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2018

THESE N° 2018 LYO 1D 024

T H E S E
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 11/07/2018

par

GASPERMENT Samuel

**Né le 5 octobre 1990, à Saint-Pierre
Île de la Réunion**

**La Salive Et Ses Biomarqueurs :
Implications Physiopathologiques Et Médicales.**

JURY

Monsieur le Professeur ROBIN Olivier

Président

Madame la Docteur CHAUX-BODARD Anne-Gaëlle

Assesseur

Monsieur le Docteur VILLAT Cyril

Assesseur

Madame la Docteur MAKHOUL Romy

Assesseur

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	M. le Professeur F. FLEURY
Président du Conseil Académique	M. le Professeur H. BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. le Professeur D. REVEL
Vice-Président de la Commission Recherche du Conseil Académique	M. F. VALLEE
Vice-Président de la Commission Formation Vie Universitaire du Conseil Académique	M. le Professeur P. CHEVALIER

SECTEUR SANTÉ

Faculté de Médecine Lyon Est	Directeur : M. le Professeur G. RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directrice par intérim: Mme. la Professeure D. SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT, Maître de Conférences
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme la Professeure A.M. SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI, Maître de Conférences
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y. VANPOULLE, Professeur Agrégé
Institut Universitaire de Technologie Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Polytechnique Universitaire de l'Université Lyon 1	Directeur : M. E. PERRIN
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE, Maître de Conférences
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPE)	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme la Professeure I. DANIEL
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT

FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE LYON

Doyenne par intérim : Mme Dominique SEUX, Professeure des Universités

Vice-Doyen : M. Stéphane VIENNOT, Maître de Conférences

SOUS-SECTION 56-01 : **ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE ET ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE**

Professeur des Universités : M. Jean-Jacques MORRIER
Maître de Conférences : M. Jean-Pierre DUPREZ, Mme Sarah GEBEILE-CHAUTY,
Mme Claire PERNIER,
Maître de Conférences Associée : Mme Christine KHOURY

SOUS-SECTION 56-02 : **PRÉVENTION - ÉPIDÉMIOLOGIE
ÉCONOMIE DE LA SANTÉ - ODONTOLOGIE LÉGALE**

Professeur des Universités : M. Denis BOURGEOIS
Maître de Conférences : M. Bruno COMTE
Maître de Conférences Associé : M. Laurent LAFOREST

SOUS-SECTION 57-01 : **CHIRURGIE ORALE – PARODONTOLOGIE – BIOLOGIE ORALE**

Professeur des Universités : M. J. Christophe FARGES
Maîtres de Conférences : Mme Anne-Gaëlle CHAUX-BODARD, M. Thomas FORTIN,
Mme Kerstin GRITSCH, M. Arnaud LAFON, M. Philippe RODIER,
Mme Béatrice THIVICHON-PRINCE, M. François VIRARD

SOUS-SECTION 58-01 : **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHÈSE,
FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX**

Professeurs des Universités : M. Pierre FARGE, Mme Brigitte GROSGOGEAT,
M. Jean-Christophe MAURIN, Mme Catherine MILLET,
M. Olivier ROBIN, Mme Dominique SEUX,
Maîtres de Conférences : M. Maxime DUCRET, M. Patrick EXBRAYAT, M. Christophe JEANNIN,
M. Renaud NOHARET, M. Thierry SELLI,
Mme Sophie VEYRE-GOULET,
M. Stéphane VIENNOT, M. Gilbert VIGUIE, M. Cyril VILLAT,
Maîtres de Conférences Associés : M. Hazem ABOUELLEIL,

SECTION 87 : **SCIENCES BIOLOGIQUES FONDAMENTALES ET CLINIQUES**
Maître de Conférences Mme Florence CARROUEL

REMERCIEMENTS

**A notre Président du jury,
Monsieur le Professeur Olivier Robin,**

Professeur des Universités à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticien-Hospitalier au CSERD de Lyon

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur d'État en Odontologie

Doyen Honoraire de l'UFR d'Odontologie de Lyon

Habilité à Diriger des Recherches

Responsable de la sous-section Biomatériaux,

Sciences Anatomiques et Physiologiques,

Occlusodontiques, Biophysique et Radiologie.

Nous vous remercions d'avoir d'accepté la présidence de cette thèse,

C'est un honneur pour nous et nous vous en remercions sincèrement.

Votre générosité, votre sympathie et votre pédagogie

Prospèrent au sein de notre chère faculté,

Et sont une source d'inspiration

pour notre centre hospitalier.

A notre Directrice de thèse,

Madame la docteur Anne-Gaëlle Chaux-Bodard,

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticienne – Hospitalière au CSERD de Lyon

Docteur en Chirurgie Dentaire

Ancienne Interne en Odontologie

Docteur de l'Université Grenoble 1.

J'aimerais vous adresser un immense merci pour avoir accepté de diriger ce travail,

Et une profonde gratitude pour m'avoir aidé à le mener à bien.

La sérénité que vous incarnez à travers votre sourire et votre amabilité

Sont autant de raisons pour lesquelles

Apprendre la chirurgie-dentaire à vos côtés,

A toujours été un plaisir.

A notre Assesseur,

Monsieur le docteur Cyril VILLAT,

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticien-Hospitalier au CSERD de Lyon

Docteur en Chirurgie Dentaire

Ancien Interne en Odontologie

Docteur de l'École Centrale Paris

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail

et de siéger au sein de ce jury.

Nous garderons d'agréables souvenirs

au cours de l'apprentissage théorique et pratique

que vous nous avez enseigné pendant ces années

au sein de la faculté d'odontologie.

A notre Co-directrice de thèse,

Madame la docteur Romy Makhoul,

Praticienne-Hospitalière au CSERD de Lyon

Ancienne Interne en Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifiée en Chirurgie Orale

J'aimerais vous adresser mes plus sincères remerciements

pour vos conseils précieux grâce auxquels ce travail a pu voir le jour.

Vos compétences et votre dynamisme sont autant d'atouts

Pour le service de chirurgie orale de la faculté d'odontologie de

Lyon,

Et j'espère que vous y enseignerez

encore de nombreuses années.

TABLE DES MATIÈRES

INDEX DES TABLES

INDEX DES ILLUSTRATIONS

INDEX DES ANNEXES

INDEX DES ABRÉVIATIONS

PRÉAMBULE

PARTIE 1 : ANATOMO-HISTOLOGIE DES GLANDES SALIVAIRES, COMPOSITION, PROPRIÉTÉS ET RÔLES DE LA SALIVE.

<u>I. GÉNÉRALITÉS ET RAPPELS</u>	17
1. ANATOMIE	17
1.1. Les Glandes Salivaires Principales	17
1.1.1. La Glande Parotide	
1.1.2. La Glande Sub-mandibulaire	
1.1.3. La Glande Sublinguale	
1.2. Les Glandes Salivaires Accessoires	18
1.3. Vascularisation Des Glandes Salivaires	18
1.4. Innervation Des Glandes Salivaires	19
2. HISTOLOGIE	19
2.1. Mode De Sécrétion Salivaire	19
2.2. Organisation Cellulaire	20
2.3. Organisation Tissulaire	20
2.4. Les Éléments Excréteurs	21
3. EMBRYOLOGIE	22
3.1. Formation De La Cavité Buccale	22
3.2. Développement Des Glandes Salivaires	22
<u>II. COMPOSITION, PROPRIÉTÉS ET RÔLES DE LA SALIVE</u>	23
1. LES DIFFÉRENTES SALIVES	23
2. COMPOSITION DE LA SALIVE	23
2.1. Les Éléments Inorganiques	23
2.1.1. Les Phases	
2.1.2. Les Électrolytes	
2.2. Les Éléments Organiques	24
2.2.1. Les Protéines	
2.2.1.1. Les Protéines Extrinsèques	
2.2.1.2. Les Protéines Intrinsèques	
2.2.1.3. Autres Composants	
3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA SALIVE	27
3.1. Le Débit Salivaire	27
3.2. La Viscosité Et L'élasticité	27
3.3. Le Potentiel Hydrogène	27
3.4. Le Potentiel D'oxydoréduction	27
4. RÔLES DE LA SALIVE	28
4.1. Humidification Et Lubrification	28
4.2. Protection Des Tissus	28
4.2.1. La Pellicule Exogène Acquisée Et Le Biofilm Dentaire	
4.2.2. L'érosion Dentaire	
4.3. L'immunité	29
4.4. La Nutrition Et La Gustation	29
4.5. Autres Fonctions Salivaires	29

PARTIE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SÉCRÉTION SALIVAIRE, MOYENS DIAGNOSTIQUES ET TRAITEMENTS.

<u>I. PHYSIOLOGIE DE LA SÉCRÉTION SALIVAIRE</u>	30
1. MÉCANISME DE FORMATION DE LA SALIVE	30
1.1. Production de la salive primaire	30
1.2. Modification en salive définitive	30
1.3. Contrôle de la sécrétion	30
1.3.1. Couplage Excitation-Sécrétion Et Salive Stimulée	
1.3.2. Sécrétion Salivaire Réflexe	
2. INFLUENCES PHYSIOLOGIQUES ET ENVIRONNEMENTALES DE LA SALIVATION	32
2.1. L'alimentation	32
2.2. L'âge Et Le Vieillessement	32
2.3. Autres	32
<u>II. PATHOLOGIE DES GLANDES SALIVAIRES ET TROUBLES DE LA SALIVATION</u>	33
1. LES PATHOLOGIES NON TUMORALES DES GLANDES SALIVAIRES	33
1.1. Les Sialites	33
1.1.1. Les Sialadénites Virales	
1.1.2. Les Sialadénites Bactériennes	
1.1.3. Autres Sialadénites	
1.1.4. Les Sialodochites	
1.1.5. Les Sialites Globales	
1.2. Les Lithiases Salivaires	35
1.2.1. Les Lithiases Sub-mandibulaires	
1.2.2. Les Lithiases Parotidiennes	
1.2.3. Les Lithiases Sublinguales Et Accessoires	
1.3. Les Sialoses	36
1.3.1. Les Sialoses Non Systémiques Ou Sialadénoses	
1.3.2. Les Sialoses Systémiques	
1.4. Les Malformations Et Anomalies Génétiques	39
1.5. Les Anomalies D'origine Traumatique Et Mucocèles	39
2. LES PATHOLOGIES TUMORALES DES GLANDES SALIVAIRES	40
3. LES TROUBLES FONCTIONNELS DE LA SALIVATION	41
3.1. L'hypersialorrhée	41
3.2. La Xérostomie	42
3.2.1. Définitions	
3.2.2. Étiologies	
3.2.3. Signes cliniques et diagnostic	
3.2.4. Recommandations et Traitements	
<u>III. MOYENS DIAGNOSTIQUES D'EXPLORATION DE LA SALIVE ET DES GLANDES SALIVAIRES</u>	45
1. L'EXAMEN CLINIQUE	45
2. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES DIAGNOSTIQUES	46
2.1. Les Tests Salivaires	46
2.2. Les Examens Biologiques Et Cytologiques	46
2.2.1. Examens Biologiques	
2.2.2. Prélèvements Cytologiques	
2.3. Les Examens Anatomo-Pathologiques.....	47
2.3.1. La Biopsie	
2.3.2. La Cytoponction	
2.3.3. Les Techniques Médicales d'analyse Histologique	
2.4. Les Examens Radiographiques	48
2.4.1. Les Techniques Radiographiques	
2.4.2. Synthèse Des Examens Radiographiques	

PARTIE 3 : LES BIOMARQUEURS SALIVAIRES ET LEURS APPLICATIONS MÉDICALES

<u>I. LA CONJONCTURE MÉDICALE ACTUELLE</u>	51
<u>1. LA RECHERCHE MÉDICALE ET LA MÉDECINE TRANSLATIONNELLE</u>	51
<u>2. LA MÉDECINE FONDÉE SUR LE NIVEAU DE PREUVE</u>	51
<u>3. DE NOUVEAUX TRAITEMENTS PROMETTEURS</u>	52
<u>4. LA MÉDECINE DE PRÉCISION</u>	53
<u>5. LA MÉTAOMIQUE</u>	53
<u>II. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES OU BIOMARQUEURS</u>	53
<u>1. DÉFINITION</u>	53
<u>2. CLASSIFICATIONS</u>	54
<u>3. LES BIOMARQUEURS COMME CRITÈRES DE SUBSTITUTION</u>	54
<u>4. LES PRÉLÈVEMENTS ET SPÉCIFICITÉS BIOLOGIQUES</u>	55
<u>III. LES BIOMARQUEURS SALIVAIRES</u>	56
<u>1. ASPECTS TECHNIQUES ET MÉTHODES</u>	56
<u>2. LA STANDARDISATION DES DONNÉES</u>	57
<u>3. DES BIOMARQUEURS SALIVAIRES PERTINENTS</u>	57
3.1. Des Biomarqueurs Endocriniens	58
3.2. Des Biomarqueurs Du Stress Oxydatif	59
3.3. Des Biomarqueurs Communs	61
3.4. La Maladie Parodontale	62
3.4.1. Le Microbiome Buccal	
3.4.2. Les Biomarqueurs Moléculaires De La Maladie Parodontale	
3.5. Des Biomarqueurs Du Risque Carieux	63
3.6. Relations Entre Flore Orale Et Maladies	63
3.7. Les Maladies Systémiques	64
3.7.1. Les Maladies Infectieuses	
3.7.2. Les Maladies Cardiovasculaires	
3.7.3. Les Maladies Rénales	
3.7.4. Les Maladies Auto-Immunes	
3.7.4.1. Le Diabète et Résistance à l'insuline	
3.7.4.2. Le Syndrome de Gougerot-Sjogrën	
3.7.4.3. Autres Maladies Auto-Immunes	
3.7.5. Les Maladies Neurologiques	
3.7.6. Autres	
3.8. Les Maladies Tumorales Et Cancéreuses	65
3.9. Pharmacovigilance Et Pharmacogénomique	66
<u>4. QUELQUES PROJETS ET PLATE-FORMES DE BIO-BANQUES</u>	67

CONCLUSION

DOCUMENTS ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

Index Des Tables

Tableau 1 : Organisation de la circulation artérielle, veineuse et lymphatique des glandes salivaires principales	2
Tableau 2 : Caractères morphologiques et histologiques des glandes salivaires	5
Tableau 3 : Pourcentages et débits de sécrétions des glandes salivaires au repos et lors de stimulation	11
Tableau 4 : Récapitulatif des sialites, classification et étiologies	19
Tableau 5 : Récapitulatif des signes cliniques des lithiases salivaires	20
Tableau 6 : Classification histologique des tumeurs des glandes salivaires	24
Tableau 7 : Récapitulatif des étiologies de la xérostomie	27
Tableau 8 : Exemples de traitements utilisés dans la xérostomie	28
Tableau 9 : Techniques d'identification et de quantification des biomarqueurs	40
Tableau 10 : Corrélation des concentrations d'hormonales plasmatiques et salivaires	43
Tableau 11 : Quelques biomarqueurs du stress oxydatif	44
Tableau 12 : Biomarqueurs communs et pathologies associées	45
Tableau 13 : Substances pharmacologiques et psychoactives pour lesquelles le monitoring salivaire est possible	50

Index Des Illustrations

Illustration 1 : Anatomie des glandes salivaires principales	1
Illustration 2 : Organisation schématique anatomique de l'innervation de la glande parotide	3
Illustration 3 : Représentation schématique de l'innervation des glandes salivaires principales	3
Illustration 4 : Structure histologique des différents types d'acini et canaux glandulaires	4
Illustration 5 : Anatomie canalaire de glande salivaire principale	5
Illustration 6 : Représentation schématique du développement de la face	6
Illustration 7 : Stades de développement des glandes salivaires principales	6
Illustration 8 : Schéma récapitulatif des fonctions de la salive	13
Illustration 9 : Mécanismes ioniques dans la formation de la salive définitive	14
Illustration 10 : Représentation schématique du contrôle du système nerveux sur la sécrétion salivaire	15
Illustration 11 : Fonctionnement des mécanismes de l'oncogénèse et stades précancéreux	24
Illustration 12 : Choix de l'imagerie pour les pathologies des glandes salivaires	33
Illustration 13 : Arbre décisionnel diagnostique pour la pathologie des glandes salivaires	34
Illustration 14 : Niveaux de validation requis en fonction du caractère de la variable biologique reflétée par le biomarqueur	39
Illustration 15 : Comparaison des protéomes plasmatiques et salivaires	41
Illustration 16 : Applications médicales potentielles des biomarqueurs salivaires	41
Illustration 17 : Facteurs influant sur le stress oxydatif par augmentation de production d'ERO et ERN	43
Illustration 18 : Un possible lien entre inflammation glandulaire et hyposialie	44

Index Des Annexes

Tableau annexe 1 : Corrélation des concentrations salivaire et plasmatique de quelques éléments électrolytiques et moléculaires	52
Tableau annexe 2 : Composition de différents substituts salivaires disponibles sur le marché en France	52
Tableau annexe 3 : Quelques dispositifs de prélèvement salivaire	53
Illustration annexe 1 : Exemples de dispositifs d'analyse bio-électronique ou bio-capteur	53
Tableau annexe 4 : Kits salivaires diagnostics existants, leurs principes et applications	55
Tableau annexe 5 : Quelques biomarqueurs moléculaires classés selon l'échelle "omique"	55
Tableau annexe 6 : Différents biomarqueurs classés selon leurs utilisations médicales	56
Tableau annexe 7 : Sommaires des techniques basées sur la spectrométrie de masse pour l'analyse de biomarqueurs salivaires	56
Tableau annexe 8 : Biomarqueurs salivaires pour différents syndromes, maladies et affections	57
Illustration annexe 2 : Un échantillon de tests commercialisés pour le dosage salivaire d'hormones	57
Tableau annexe 9 : Quelques possibles biomarqueurs de la maladie parodontale	58
Illustration annexe 3 : Représentation schématique des processus moléculaires et cellulaires de la maladie parodontale	58
Tableau annexe 10 : Quelques biomarqueurs salivaires protéomiques de la maladie parodontale et leur rôles	59
Illustration annexe 4 : Modèle pour la relation entre maladie parodontale et cancers de la tête et du cou, processus et microARNs impliqués	59
Tableau annexe 11 : Biomarqueurs salivaires bactériens pour différentes affections systémiques et buccales	60
Tableau annexe 12 : Biomarqueurs pour la détection de pathogènes et IVD statut	60
Tableau annexe 13 : Quelques biomarqueurs salivaires, intérêts médicaux, présences et corrélations avec d'autres liquides biologiques et techniques d'analyses	61
Tableau annexe 14 : Quelques biomarqueurs salivaires, intérêts médicaux, présences et corrélations avec d'autres liquides biologiques et techniques d'analyses	62
Tableau annexe 15 : Biomarqueurs altérés dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif	63
Tableau annexe 16 : Quelques biomarqueurs altérés de manière significative chez des patients atteints de cancers oraux ainsi que certaines de leurs fonctions biologiques	63
Tableau annexe 17 : Biomarqueurs de cancers oraux vérifiés par immunohistochimie	64
Illustration annexe 5 : Techniques d'analyses des biomarqueurs salivaires en fonction de leur échelle "omique"	64
Tableau annexe 18 : Concentration salivaire de différentes protéines et combinaisons prédictives de cancer du sein ..	65
Tableau annexe 19 : Valeurs significatives de biomarqueurs salivaires pour le cancer du sein	65
Tableau annexe 20 : La salive comme test de dépistage de substances psychoactives et stupéfiants	65
Tableau annexe 21 : La salive comme outil pour la surveillance pharmacologique	65

Index Lexical

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ARN : Acide Ribonucléique
ARNm : Acide Ribonucléique messenger
ARNnc : Acide Ribonucléique non codants
ARNt : Acide ribonucléique de transfert
BM : Biomarqueur ou marqueur biologique
CECO : Carcinomes épidermoïdes de la cavité orale
CRP(S) : Protéine C-réactive (salivaire)
DHEA : Déhydroépiandrostérone
EBV : Virus d'Epstein Barr
ELISA : Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (Enzyme-linked immunosorbent assay)
ERN : Espèces Réactives de l'Azote
ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène
ESPT : Etat de stress post-traumatique
FDA : Administration américaine des denrées et médicaments (Food and drug administration)
HCMV : Cytomégalovirus humain
HNSCC : Cancers de la Tête et du Cou (Head and neck squamous cell carcinoma)
Ig : Immunoglobuline
IGF : facteur de croissance ressemblant à l'insuline
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
MCV : Maladies Cardiovasculaires
MMP : Métalloprotéase
MP : Maladie Parodontale
MPs : Maladies Parodontales
NGF : facteur de croissance du tissu nerveux
NIH : Institus Américains de la Santé (National Institute of Health)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OSCC : Carcinomes épidermoïdes de la cavité orale (Oral squamous cell carcinoma)
PEA : Pellicule Exogène Acquise
pH : Potentiel Hydrogène
PRP : Protéines Riches en Proline
RBP : Recommandations de Bonnes Pratiques
RCI : Risque Carieux Individuel
ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole
RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase par transcriptase inverse
SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren
SNA : Système Nerveux Autonome
SO : Stress Oxydatif
TDM : Tomodensitométrie
TGF : facteur de croissance transformant
TIMP : inhibiteur tissulaire de métalloprotéase
TNF : le facteur de nécrose tumorale
VIH : Virus de l'Immunodéficiência humaine
VIP : Polypeptide Vasoactif Intestinal

PRÉAMBULE

La salive est un liquide biologique incolore et visqueux sécrété en continu par les glandes salivaires. Sa composition et ses propriétés physico-chimiques sont complexes et varient selon de multiples facteurs individuels et environnementaux. Les rôles de la salive sont nombreux, notons l'importance de l'humidification des muqueuses primordiale à certaines fonctions essentielles pour l'homme comme l'alimentation, l'élocution, la protection des tissus oraux. L'ensemble de ces éléments seront étudiés dans une première partie avec, dans un premier temps un rappel des bases anatomiques, histologiques et embryologiques des glandes salivaires.

La physiologie de la sécrétion et la pathologie des glandes salivaires seront traitées dans une deuxième partie. Nous nous intéresserons ainsi aux principales affections existantes, leurs conséquences et les traitements associés. De plus, les moyens diagnostiques des pathologies des glandes salivaires et de la salive dont nous disposons seront répertoriés.

La dernière partie sera vouée à un élément diagnostique relativement nouveau : les biomarqueurs salivaires. L'existence d'indicateurs biologiques des polymorphismes génétiques, des mécanismes physiologiques, pathologiques et pharmacologiques est un vaste sujet d'intérêt pour la médecine et la recherche. Dès lors, les liquides biologiques sont en mesure de refléter une fenêtre de notre état de santé générale et de son altération. Contrairement au plasma sanguin, la salive offre une simplicité d'approche inégalée. Les ressources nécessaires à l'analyse de biomarqueurs et à leurs validations par les laboratoires sont colossales mais, de plus en plus d'applications voient le jour et se commercialisent à des fins personnelles ou professionnelles. Nous réaliserons un panorama des possibilités diagnostiques et thérapeutiques actuelles des biomarqueurs salivaires pour les différentes spécialités médicales.

PARTIE 1 : ANATOMO-HISTOLOGIE DES GLANDES SALIVAIRES, COMPOSITION, PROPRIÉTÉS ET RÔLES DE LA SALIVE.

I. GÉNÉRALITÉS ET RAPPELS.

1. ANATOMIE

Les glandes salivaires sont les organes qui produisent la salive et permettent sa sécrétion dans la cavité buccale. On distingue glandes salivaires principales et accessoires.

1.1. LES GLANDES SALIVAIRES PRINCIPALES [1;2]

Les glandes salivaires majeures ou principales sont situées à distance de la cavité orale et lui sont reliées par un conduit excréteur propre. On identifie trois glandes salivaires paires : la glande parotide, la glande sub-mandibulaire et la glande sublinguale.

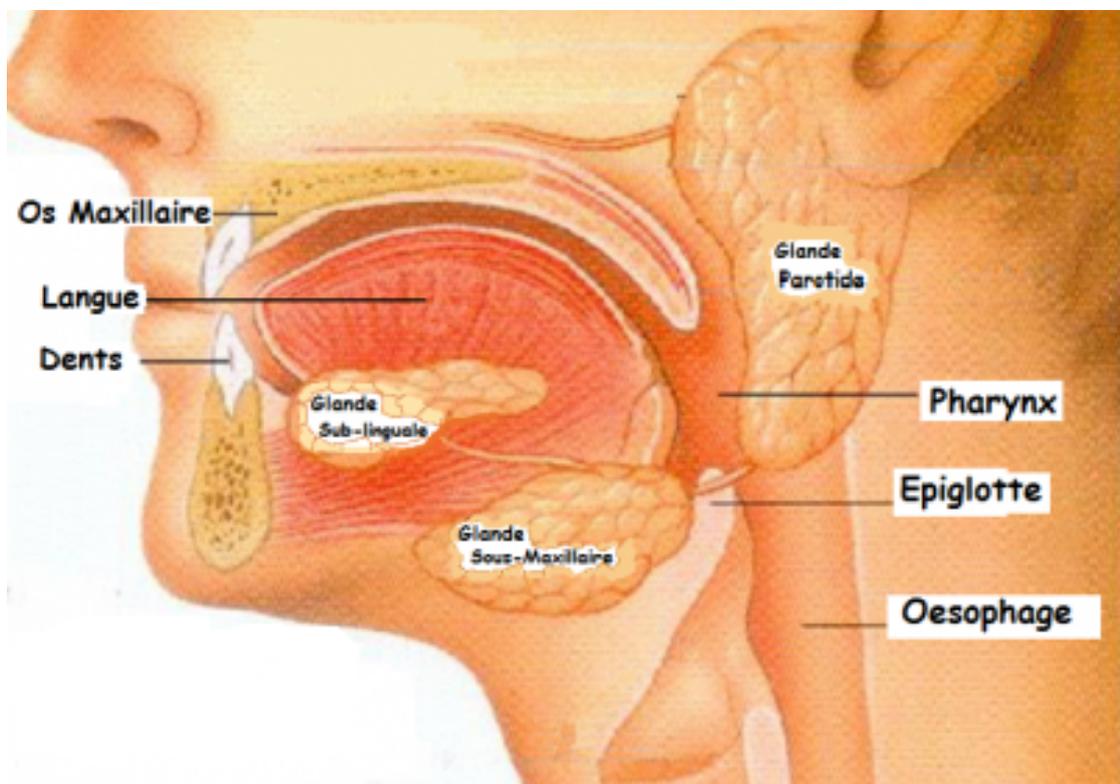


Illustration 1 : Anatomie des glandes salivaires principales [3].

1.1.1. La Glande Parotide

La plus volumineuse, de forme prismatique et bilobée, elle se situe dans la loge parotidienne de la joue, en avant et en dessous du méat acoustique externe, en arrière de la branche montante de la mandibule et en avant des processus mastoïde et styloïde, et muscles attachés.

De son bord antérieur, émerge le conduit parotidien appelé **canal de Sténon** qui se jette dans la cavité buccale en regard de la 2^{ème} molaire supérieure formant une saillie muqueuse : **la papille parotidienne**.

La glande parotidienne a cette particularité d'être traversée par de différents éléments anatomiques : l'artère carotide externe et ses branches, la veine jugulaire externe et ses origines, les voies lymphatiques et nœuds parotidiens, le nerf facial (VII) et son plexus parotidien.

1.1.2. La Glande Sub-mandibulaire

En forme d'amande, elle se situe dans la loge sub-mandibulaire, entre la face face médiale de la mandibule et les muscles supra-hyoïdiens de la face latérale de la base de la langue et du pharynx.

Le conduit sub-mandibulaire ou **canal de Wharton** se détache de la face médiale de la glande et aboutit dans la cavité buccale au sommet de **la caroncule linguale**.

La loge sub-mandibulaire contient également les vaisseaux faciaux, le nerf lingual, les vaisseaux et nerfs mylo-hyoïdiens et des nœuds lymphatiques dont le sub-mandibulaire apposé sur la glande.

1.1.3. La Glande Sublinguale

De forme ovoïde, cette glande se situe dans la loge sublinguale sur le plancher oral latéralement par rapport au frein de la langue entre la fossette sublinguale de la mandibule et le muscle génioglosse. Cette glande se constitue d'une agglomération de 15 à 30 glandules qui possèdent chacune un canal excréteur. Ces canaux, petits et courts, sont les conduits sublinguaux majeurs ou **canaux de Walther**. Ils se détachent de l'extrémité supérieure de la glande et montent verticalement pour s'ouvrir au niveau de la muqueuse du sillon gingivo-lingual. Le conduit sublingual majeur dit **canal de Rivinus ou canal de Bartholin** s'ouvre près du frein de la langue, sur la caroncule sublinguale, près de l'orifice du canal de Wharton.

1.2. LES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES [1;2]

Les glandes salivaires mineures ou accessoires sont nombreuses et dispersées sous la muqueuse buccale sauf au niveau du vermillon des lèvres, des gencives et de la partie antérieure du palais osseux. Leurs existences et leurs situations sont variables en fonction des individus. Elles sont distribuées surtout au niveau des joues, des lèvres, du plancher buccal, du voile du palais et de la langue. On distingue les glandes labiales, jugales (dont celles entourant l'ostium de Sténon dites molaires), palatines et vélares, dorsales, marginales et linguales (dorsales de Von Ebner et marginales de Weber).

1.3. VASCULARISATION DES GLANDES SALIVAIRES

	Parotide	Sub-mandibulaire	Sublinguale
Vascularisation	Art. carotide externe art. auriculaire post. art. temporale superficielle art. maxillaire	Art. faciale art. sous-mentale	Art. sublinguale
Drainage veineux	V. jugulaire ext. v. temporale superficielle v. maxillaire	V. faciale v. submentonnaire	V. linguales profondes v. satellite du nerf hypoglosse
Drainage lymphatique	Noeuds parotidiens superficiels, intra-glandulaires et extra-glandulaires	Noeuds sub-mandibulaires nœuds de la chaîne jugulaire interne	Noeuds sub-mandibulaires nœuds supérieurs du lymphocentre jugulaire interne

Tableau 1 : Organisation de la circulation artérielle, veineuse et lymphatique des glandes alivaires principales d'après [1;2].

1.4. INNERVATION DES GLANDES SALIVAIRES

Outre leur innervation sensitive, les glandes salivaires reçoivent d'une part, une innervation du système nerveux **parasympathique** (par le nerf auriculotemporal, branche du glossopharyngien, pour la parotide et par la corde du tympan pour les glandes sub-mandibulaires et sublinguales) et d'autre part une innervation du système **sympathique** par les **fibres du ganglion cervical supérieur**. Ces deux systèmes agissent ici, de façon complémentaire et synergique. [4]

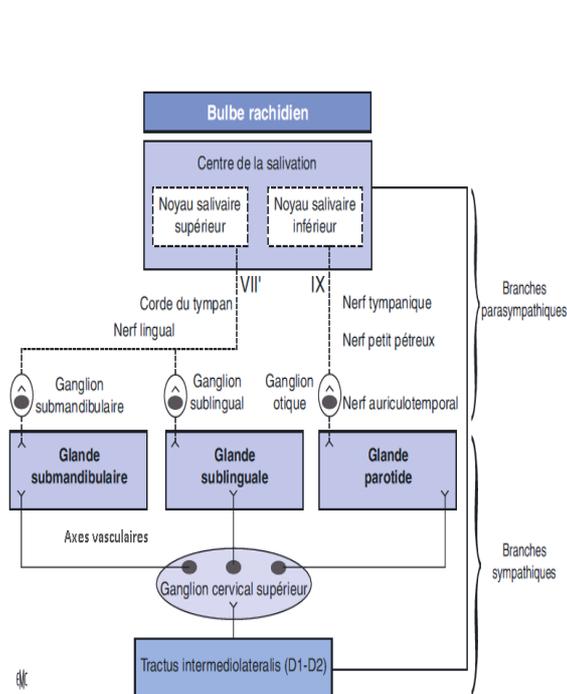


Illustration 3 : Représentation schématique de l'innervation des glandes salivaires principales [4].

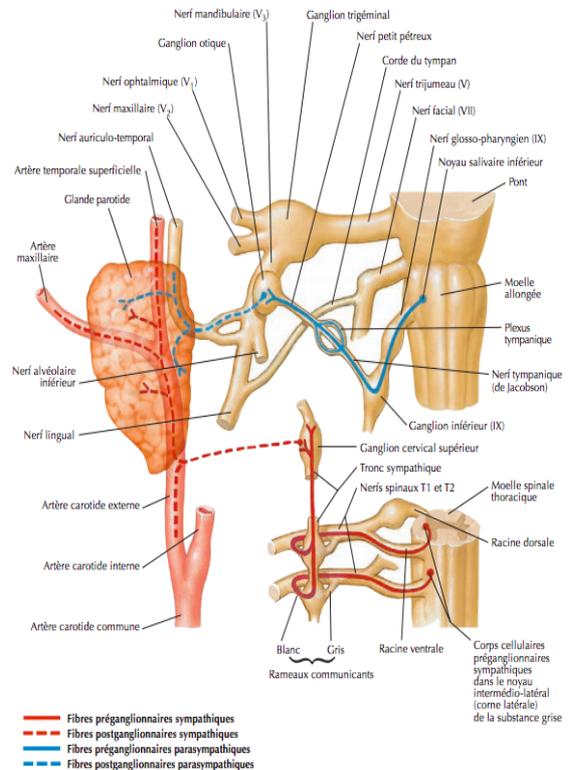


Illustration 2 : Organisation schématique anatomique de l'innervation de la glande parotide [5].

2. HISTOLOGIE

Les glandes salivaires principales sont des structures canaliculaires ramifiées, organisées en lobes et lobules avec des terminaisons sécrétoires s'ouvrant sur la cavité orale.

2.1. MODE DE SÉCRÉTION SALIVAIRE [6;7]

Les glandes salivaires sécrètent des substances destinées à être expulsées de l'organisme dans le milieu extérieur : c'est un mode de sécrétion **exocrine**. Ce mécanisme d'excrétion est **mérocristin** via un phénomène **d'exocytose** : les éléments produits sont enveloppés dans une vésicule qui va migrer vers la membrane cellulaire apicale et déverser son contenu dans la lumière canalaire. On décrit également des mécanismes **transcellulaires de diffusion passive** (par transport sélectif, canaux ioniques et aquaporines) et **paracellulaires** (ultrafiltration par jonctions communicantes).

2.2. ORGANISATION CELLULAIRE [4;8-10]

- **L'acinus** désigne une cavité épithéliale arrondie bordée par des cellules sécrétrices qui se déversent dans un canal excréteur. Ces cellules dites acineuses sont entourées de matrice extracellulaire et d'un environnement cellulaire riche (cellules immunitaires, endothéliales, stromales et myoépithéliales, myofibroblastes et fibres nerveuses). Les cellules myoépithéliales sont des cellules d'aspect étoilé avec de longs prolongements cytoplasmiques, qui ont la particularité de se contracter pour favoriser l'excrétion du produit de sécrétion salivaire par l'acinus dans la lumière canalaire. On distingue acini séreux, tubules muqueux et acini mixte.

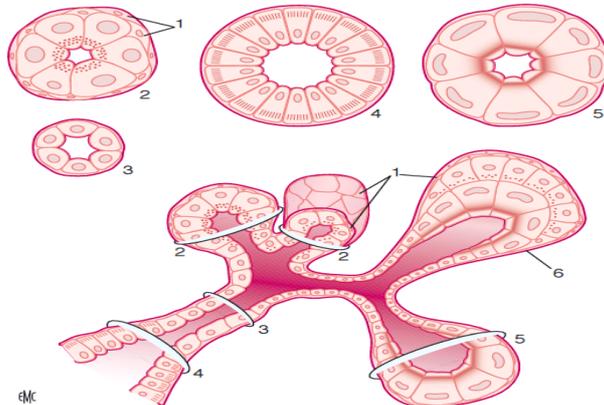


Illustration 4 : Structure histologique des différents types d'acini et canaux glandulaires [4]. 1. cellules myoépithéliales ; 2. acinus séreux ; 3. canal intercalaire ; 4. canal strié ; 5. acinus muqueux ; 6. acinus mixte séro-muqueux.

- **Les acini séreux** sont composés de cellules pyramidales avec un noyau central arrondi et une lumière canalaire étroite. Ces cellules sécrétrices produisent des « grains de zymogènes » et sont responsables de la sécrétion **hydro-électrolytique et enzymatique**. Ces grains de zymogènes contiennent des proenzymes comme le trypsinogène ainsi qu'un précurseur de l' α -amylase salivaire. Le produit de sécrétion est **fluide**.

- **Les tubules muqueux** sont composés de cellules d'aspect plutôt cubique avec un noyau basal aplati et d'une lumière canalaire importante. Leur cytoplasme est clair dû à l'accumulation des boules de mucigènes. Ces cellules sont responsables de la synthèse des mucines : protéines fortement glycosylées. Le produit de sécrétion est **visqueux**. Aucune glande salivaire principale n'est entièrement muqueuse.

- **Les acini mixtes** s'organisent en formations constituées soit de tubes muqueux coiffés par des cellules séreuses (acini rose), soit d'un tube muqueux autour de la cellule séreuse : **le croissant de Giannuzzi**. Le produit de sécrétion est séro-muqueux.

2.3. ORGANISATION TISSULAIRE [4;8;11]

Les glandes parotides sont constituées essentiellement d'acini séreux, les glandes sub-mandibulaires sont qualifiées de mixtes séro-muqueuses et les glandes sublinguales sont qualifiées de mixtes muco-séreuses. Les éléments excréteurs des glandes salivaires principales s'organisent en une succession de canaux en continuité avec la lumière des unités sécrétoires.

Les glandes salivaires mineures peuvent être séreuses (dans la langue et les lèvres), muqueuses (palais, bords et racine de la langue) et séro-muqueuses (partie antérieure de la langue et joues). Elles sont constituées de grappes d'acini unilobulaires (formées d'un seul lobule) ou paucilobulaires (deux ou trois lobules séparés par du conjonctif) et leur organisation des éléments excréteurs est simple.

Dénomination		Parotide	Sous-maxillaire	Sublinguale	Labiales jugales	Racine de langue, palais, luette	Von Ebner
Acinus	Séreux	+++	+++	0	0	0	+++
	Muqueux	0	+	+++	+++	+++	0
	Mixtes	0	+	+	+	±	0
Canal excréteur		Canal de Stenon	Canal de Wharton	Canal de Rivinus et canaux de Walther	Petits canaux		
Canaux intercalaires		+++	+	0	0	+	0
Canaux striés		++	+++	+	++	+	++

Tableau 2 : Caractères morphologiques et histologiques des glandes salivaires [10].

2.4. LES ÉLÉMENTS EXCRÉTEURS [4;8-11]

Les éléments excréteurs sont constitués de quatre grands types de canaux qui se succèdent : les canaux intralobulaires comprenant les canaux intercalaires et les canaux striés, les canaux interlobulaires et le canal collecteur débouchant dans la cavité buccale.

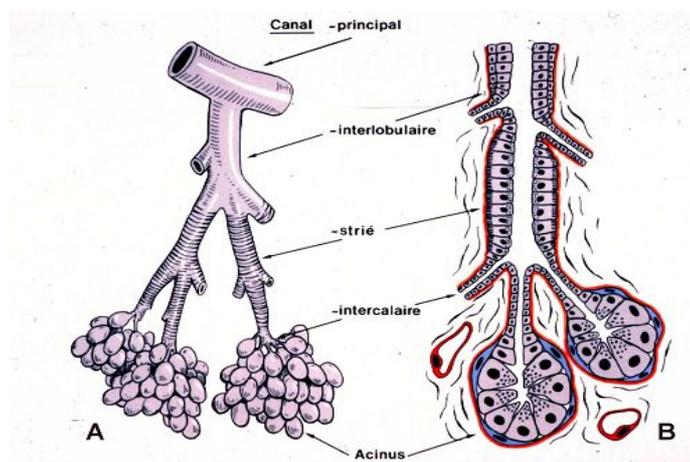


Illustration 5 : Anatomie canalaire de glande salivaire principale [12].

- **Le canal intercalaire**, appelé aussi passage de Boll, fait suite à la formation sécrétrice et se constitue d'un épithélium unicellulaire avec des cellules cubiques dotées d'un noyau de petite taille. La membrane basale de ces canaux est en continuité avec la membrane basale des éléments sécréteurs. On retrouve ces canaux au niveau des cloisons intralobulaires.
- **Le canal strié intralobulaire**, appelé aussi canal strié de Pflüger, est excréto-sécréteur et se constitue d'un épithélium unicellulaire formé par des cellules prismatiques riches en protéines enzymatiques qui participent à la modification de la salive initiale produite par les acini. La membrane basale est formée de nombreux replis et les cellules, riches en mitochondries apportent l'énergie nécessaire à des échanges ioniques transmembranaires.
- **Le canal excréteur interlobulaire** voit sa paroi augmenter en épaisseur et l'épithélium simple devenir bistratifié. La largeur de la lumière augmente également en direction de la cavité buccale. Ces canaux sont exclusivement excréteurs mais sont également le siège d'échanges ioniques.
- **Le canal excréteur terminal**, ou canal collecteur, est unique et correspond à la fusion des canaux excréteurs. Son épithélium est bistratifié et il aboutit dans la cavité buccale.

3. EMBRYOLOGIE [4;8;13]

3.1. FORMATION DE LA CAVITÉ BUCCALE

Au cours du développement embryonnaire au stade 11, à environ 29 jours, la membrane oropharyngée située à l'extrémité caudale de l'intestin primitif se résorbe. Une communication entre l'intestin antérieur et la cavité amniotique se forme créant une ébauche de la cavité buccale : **le Stomodéum**.

Celui-ci est délimité par le bourgeon naso-frontal, les bourgeons maxillaires et les bourgeons mandibulaires qui évolueront en 1er arc branchial mandibulaire.

3.2. DÉVELOPPEMENT DES GLANDES SALIVAIRES

Au niveau du sillon entre les bourgeons maxillaires et mandibulaires, se constitueront des bourgeons par invagination et prolifération épithéliale qui seront les prémices des glandes salivaires. Ces bourgeons seront d'origine ectoblastique (ectodermique pour la Parotide et endodermique pour les glandes sub-mandibulaires et sublinguales) et mésoblastique (pour les glandes mineures).

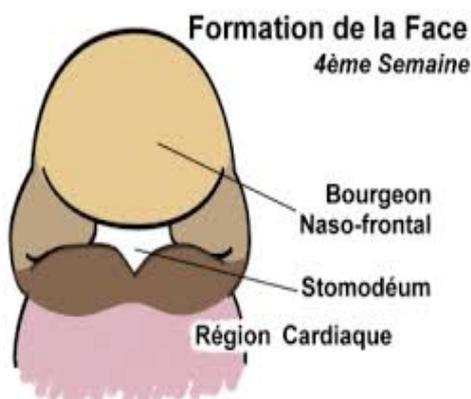


Illustration 7 : Représentation schématique du développement de la face [13].

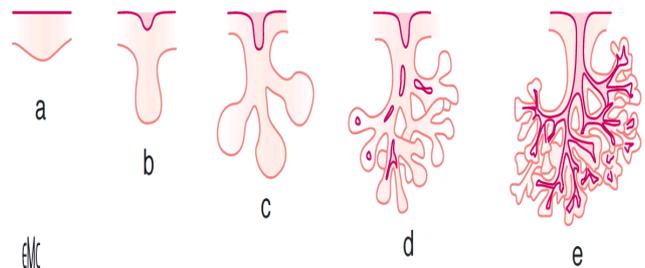


Illustration 6 : Stades de développement des glandes salivaires principales [4].

a. Stade de prébourgeon ; b. stade de bourgeon initial ; c. stade de bourgeon pseudoglandulaire ; d. stade de bourgeon canaliculaire ; e. stade de bourgeon terminal.

Apparaissent respectivement les **ébauches parotidiennes et sub-mandibulaires à la 6^{ème} semaine**, les **sublinguales à la 9^{ème} semaine** et celles des glandes salivaires mineures à la 12^{ème} semaine.

Ensuite, des ramifications épithéliales étroitement associées à des bourgeons nerveux et vasculaires vont former des structures canalaire et des acini autour de la 14^{ème} semaine par le biais de signaux d'induction moléculaire issus de cellules mésenchymateuses de la crête neurale. On distingue cinq stades de développement de ces bourgeons.

La différenciation de cellules progénitrices ou cellules souches en **cellules myoépithéliales** va se prolonger jusqu'à la 28^{ème} semaine où on peut apercevoir les premières productions salivaires. A la naissance, les glandes sont fonctionnelles.

Des maladies génétiques (comme **la dysplasie ectodermique hypohidrotique** et les anomalies génétiques touchant la signalisation des facteurs de croissances fibroblastiques) peuvent affecter la morphogenèse des glandes salivaires et induire des aplasies ou hypoplasies.

II. COMPOSITION, PROPRIÉTÉS ET RÔLES DE LA SALIVE

1. LES DIFFÉRENTES SALIVES

- **La salive pure ou glandulaire ou partielle** correspond à la salive produite par une glande salivaire ou un groupe de glandes salivaires.
 - **La salive mixte** correspond à l'ensemble des sécrétions des différentes glandes salivaires. Elle peut être obtenue après centrifugation de la salive totale et élimination de ses composants cellulaires ;
 - **La salive totale ou fluide oral** est l'addition de tous les fluides sécrétés par les glandes salivaires principales et mineures, du fluide gingival crévicaire, des bactéries et autres micro-organismes non-adhérents, des restes alimentaires, des cellules épithéliales desquamées, du mucus provenant des fosses nasales et du pharynx, de cellules sanguines, de nombreux électrolytes d'origine plasmatiques ainsi que de traces de divers médicaments et produits chimiques [4;14;15].
 - La salive au repos ; **dite non stimulée** ; est sécrétée à l'état basal donc en dehors de toute stimulation.
 - **La salive stimulée** est sécrétée à la suite d'un ou plusieurs stimuli souvent en lien avec l'alimentation.

2. COMPOSITION DE LA SALIVE

2.1. LES ÉLÉMENTS INORGANIQUES [4;6;8;14;16-18]

2.1.1. Les Phases

La salive est constituée d'une phase aqueuse, d'une phase gazeuse et d'une phase de gel. L'eau (H₂O) représente 95 à 99,4% du volume total [8;17]. Le compartiment gazeux est constitué d'oxygène O₂ (0,2%) , d'azote N₂ (0,9%) et de dioxyde de carbone CO₂. Ce dernier représente 20 à 30% du volume basal et peut augmenter jusqu'à 40% lors de la stimulation salivaire. Une partie du CO₂ est liée aux protéines et une partie est libre, en équilibre constant avec le carbonate et l'acide carbonique. Cet équilibre influence le pH salivaire via le pouvoir tampon [16].

2.1.2. Les Électrolytes

Il existe de nombreux électrolytes présents dans la salive : le sodium Na⁺, le potassium K⁺, le calcium Ca²⁺, l'hydrogène H⁺, le chlorure Cl⁻, le phosphate dit inorganique PO₄³⁻, le bicarbonate HCO₃⁻, le thiocyanate HSCN, les halogènes (iodure I⁻ et fluorure F⁻), le magnésium Mg²⁺, certains métaux (cuivre Cu²⁺ et fer Fe²⁺).

Contrairement au potassium, au calcium, aux phosphates et aux thiocyanates, dont la concentration salivaire est supérieure à la concentration plasmatique, le sodium, les chlorures et les bicarbonates ont une concentration salivaire inférieure à celle rencontrée dans le plasma [4;14].

2.2.1. Les Protéines

Les protéines représentent les principaux composants organiques de la salive (1 à 3 g.l). On distingue deux types de protéines, celles issues du sérum dites extrinsèques et les protéines synthétisées par les glandes salivaires, dites intrinsèques.

2.2.1.1. Les Protéines Extrinsèques

Les protéines extrinsèques comprennent les albumines sériques (5 à 10 % des protéines totales), les immunoglobulines (Ig) de type Ig A, Ig G, Ig M et les α - et bêta-globulines, les calprotectines et d'autres protéines du système immunitaire. Elles représentent environ 20% des protéines totales et leur concentration diminue lorsque le débit salivaire augmente. Elles assurent un rôle de défense immunitaire via leur inhibition de l'adhésion des micro-organismes bactériens et leur métabolisme, l'activation du complément et l'opsonisation.

Il existe aussi des protéines extrinsèques externes : protéines alimentaires et enzymes bactériennes.

2.2.1.2. Les Protéines Intrinsèques

- **Les enzymes salivaires :**

- **L' α -amylase (ou ptyaline)** initie le processus de digestion en catalysant la dégradation des glucides par hydrolyse des liaisons glucidiques (α 1-4) des amidons pour donner glucose, maltose, maltotriose, oligosaccharides et dextrans. Son action est limitée dans le temps puisqu'après la déglutition, le pH acide de l'estomac va inhiber son activité. Cette protéine représente 30% des protéines salivaires totales et est sécrétée essentiellement par les glandes parotides et les glandes sub-mandibulaires.

- **La lipase salivaire**, produite principalement par les glandes linguales et sublinguales, permet l'hydrolyse des triglycérides, des phospholipides, les esters de cholestérol et autres esters. Cette enzyme reste active dans l'estomac car n'est pas dégradée par son acidité.

- **Le lysozyme** possède une activité antibactérienne (notamment pour les bactéries Gram+) et antifongique. Elle agit par lyse des liaisons glucidiques des parois cellulaires.

- **Les peroxydases** catalysent l'oxydation du thiocyanate par l'eau oxygénée (H₂O₂), aboutissant à la formation d'hypothiocyanite SNCO- composé fortement oxydant et hyperactif qui dénature les protéines bactériennes et inhibe ainsi la croissance microbienne. Certains dentifrices ou bains de bouche sont renforcés en peroxyde d'hydrogène afin de favoriser cet effet antiseptique. On distingue la lactoperoxydase sécrétée par les glandes salivaires et la myéloperoxydase synthétisée par les polynucléaires neutrophiles au niveau du fluide gingival.

- **L'anhydrase carbonique** joue un rôle dans la régulation du pH salivaire via une réaction permettant la synthèse d'acide carbonique et d'ions bicarbonates.

- **La kallibréine tissulaire** permet, via le système kinine-kallibréine, la production de bradykinine dotée de propriétés vasodilatatrices et hypotensives.

- **Autres enzymes** : Collagénases, gélatinases, élastases, protéases, cholinestérases, ribonucléases...

- **Les mucines ou glycoprotéines muqueuses** sont sécrétées par les glandes sub-mandibulaires, sublinguales et accessoires essentiellement et constituent le composant majoritaire de ces sécrétions (16% des protéines salivaires totales). Elles sont ramifiées et composées d'une fraction protéique et d'hydrates de carbones (mannose, galactose, glucose, fructose). Elles permettent la formation de mucus car polymérisent en milieu aqueux et retiennent une grande quantité d'eau, qui va conférer à la salive sa viscosité et tapisser l'ensemble des tissus de la cavité buccale. Elles participent également à la formation de la pellicule exogène acquise (PEA) et jouent également un rôle de matrice permettant une liaison avec le lysozyme, les immunoglobulines A et la lactoferrine. On distingue deux grandes familles MC1 (molécules à poids moléculaire élevé, supérieur à 1 MDa, et fortement glycosylées) et MG2 (molécules à bas poids moléculaire, compris entre 200 et 250 KDa), dont la proportion fait varier les caractéristiques de viscoélasticité.
- **Les protéines riches en proline (PRP)**, caractérisées par une forte présence de l'acide aminé proline dans leur structure (25 à 42%), représentent 70% du total des protéines produites par les glandes parotides et sub-mandibulaires. On distingue les PRP acides qui participent à l'homéostasie du Ca^{2+} et la PEA, les PRP basiques qui fixent les tanins et les PRP glycosylées et leur pouvoir lubrifiant [19].
- **Les immunoglobulines sécrétoires (Ig)** représentent une famille d'anticorps de plusieurs types (A, G, M, E et D). Les plus représentées sont les Ig A sécrétoires dont la concentration salivaire est largement supérieure à la concentration sérique. Synthétisées à hauteur de 80% par les glandes principales et 20% par les glandes accessoires, ces glycoprotéines possèdent de nombreuses propriétés immunitaires à l'échelle cellulaire (reconnaissance et adhésion cellulaire) et moléculaire (inactivation d'enzymes et de toxines bactériennes, interactions avec d'autres molécules, récepteurs et complexes).
- **La lactoferrine**, issue de la famille des transferrines (protéines fixant et transportant le fer), est synthétisée par les cellules exocrines glandulaires et les leucocytes. Elle est considérée comme une des premières lignes de défenses de l'organisme de par ses fonctions anti-microbiennes, anti-inflammatoires, antioxydantes et immuno-modulatrices. Le principal mécanisme par lequel elle exerce son action bactériostatique est la privation en fer (ou chélateur de fer). Il semblerait qu'elle module la production de cytokines pro-inflammatoires, augmente le nombre de cellules naturelles tueuses et stimule le recrutement de polynucléaires [20].
- **Les histatines** possèdent des propriétés antifongiques et participent à la formation de la PEA. Elles auraient également des propriétés antibactériennes et joueraient un rôle dans la cicatrisation muqueuse.
- **Les sathérines** jouent un rôle dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Ces protéines inhibent la précipitation spontanée des phosphates de calcium dans une salive sursaturée, limitant ainsi leur dépôt sur l'émail et la formation de lithiases salivaires. Elles peuvent se fixer à l'hydroxyapatite, participent à la formation de la PEA, du biofilm ainsi qu'à la lubrification des surfaces dentaires [19].

- **Les cystatines** ont un rôle antimicrobien en inhibant les protéases à cystéine d'origine bactérienne et virale.
- **Les défensines** appartiennent à la famille des peptides antimicrobiens, et permettent la lyse cellulaire suite à leur interaction avec la membrane des micro-organismes

Cette liste est bien évidemment non exhaustive ; on compte environ 1300 protéines salivaires et leurs implications dans les mécanismes biologiques et moléculaires n'ont pas encore tous été décrits.

2.2.1.3. Autres Composants

Il existe également d'autres composants non protéiques comme l'urée, l'ammonium, la créatinine, le glucose, des lipides (glycérides, cholestérol...), des Acides ribonucléiques (ARN) et des hormones.

- **Les Hormones** peuvent être synthétisées par les glandes salivaires ou être d'origine plasmatique. Elles auraient un rôle dans la modulation de la synthèse des protéines.
 - **Les hormones stéroïdes** comme le cortisol, la DHEA, les œstrogènes, la progestérone, la testostérone, leurs précurseurs et dérivés.
 - **Les hormones peptidiques** comme l'insuline, la rhénine, la mélatonine, des facteurs de croissance : EGF (facteur de croissance épithéliale) et le NGF (facteur de croissance du tissu nerveux), IGF (facteur de croissance ressemblant à l'insuline ou somatomédine C).
 - **Les Cytokines** représentées par les interférons (IFN), les interleukines (IL) et d'autres comme le facteur de croissance transformant (TGF- α), le facteur de nécrose tumorale (TNF- α).
- **Les ARN** peuvent être issus de cellules de l'organisme ou de micro-organismes extérieurs et de natures très variées (messagers (ARNm), de transfert (ARNt), régulateurs, non codants(ARNnc), microARNs...).

3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA SALIVE

3.1. LE DÉBIT SALIVAIRE [4;14;21-30]

Le débit ou flux salivaire est très variable et dépend de nombreux facteurs. L'humain sécrète environ entre 0,5L à 1,5L par 24h, soit **en moyenne 0,75L** par jour. Le débit moyen au repos est compris entre 0,1 et 0,5ml/min, soit **en moyenne 0,3ml/min**. La salive stimulée représente 80 à 90% de la production journalière et peut aller jusqu'à **7ml/min**. De nombreuses propriétés de la salive et notamment sa composition sont dépendantes du débit de sécrétion.

	Sécrétion non stimulée (de repos)	Sécrétion stimulée acide (gustation)	Sécrétion stimulée mécanique (mastication)	Sécrétion au cours du sommeil
Débit moyen	De 0,12-0,16 à 0,3-0,4 ml/min	Jusqu'à 7 ml/min	De 3 à 5 ml/min	Environ 20 µl/min
Glandes parotides (sécrétion séreuse)	25 %	31 %	60 %	0 %
Glandes submandibulaires (sécrétion mixte à prédominance séreuse)	60 %	60 %	30 %	45 % à 80 %
Glandes sublinguales (sécrétion mixte à prédominance muqueuse)	7 %-8 %	3 %	5 %	10 %
Glandes accessoires	< 10 %	< 5 %	< 5 %	10 % à 45 %

Tableau 3 : Pourcentages et débits de sécrétions des glandes salivaires au repos et lors de stimulation [4].

3.2. LA VISCOSITÉ ET L'ÉLASTICITÉ [31]

La viscosité de la salive dépend principalement **du type et du taux de mucines sécrétées**. La glande **sublinguale** produit une salive plus **visqueuse et élastique** que la **glande sub-mandibulaire**, et la glande **parotide** produit une salive **très fluide** par ses acini séreux. Lorsque la production salivaire est stimulée la viscosité est plus homogène car la sécrétion parotidienne augmente. Les valeurs physiologiques sont comprises entre 1.10 et 1.32 10⁻³ poiseuilles (Pa.s) [31].

3.3. LE POTENTIEL HYDROGÈNE [15;17;32-35]

Le pH salivaire est variable, au repos il est compris **entre 6 et 7** mais il peut atteindre des valeurs jusqu'à 5,3 au minimum, et 7,8 au maximum. On considère **un équilibre acido-basique ou homéostasie du pH** influencé par différents facteurs : l'apport d'hydrogène dans la cavité buccale, le débit salivaire (qui abaisse le pH), l'âge et certaines pathologies (comme le diabète et l'insuffisance rénale qui entraîne une diminution du pH) et le pouvoir tampon. Les **couples acide-base** sont des **systèmes tampons** qui permettent de réguler l'homéostasie du pH et sont principalement représentés dans la salive par les ions **bicarbonates** mais également par les ions **phosphates**, **l'urée** et certaines protéines (notamment celles riches en histidines) [35]. Cette homéostasie du pH influence les équilibres ioniques comme le potentiel d'oxydoréduction, les phénomènes inflammatoires et les processus enzymatiques comme **la minéralisation des cristaux d'hydroxyapatite** ainsi que **la précipitation des sels calciques dans la formation du tartre** [32;33].

3.4. LE POTENTIEL D'OXYDORÉDUCTION

Le potentiel d'oxydoréduction salivaire aurait une influence sur le développement des micro-organismes et les mécanismes inflammatoires et enzymatiques. Il est inversement corrélé au pH salivaire. **Un potentiel oxydatif élevé** favoriserait le développement d'un **microbiote oxygène-dépendant** (et donc d'organismes **aérobies et anaérobies facultatifs**). Inversement, **un potentiel bas** favoriserait le développement de **germes anaérobies** [36].

4. RÔLES DE LA SALIVE

La salive possède de nombreux rôles notamment l'humidification et la protection de l'ensemble des tissus oraux. Elle participe également à différentes fonctions orales : mastication, digestion, déglutition, gustation, phonation et élocution.

4.1. HUMIDIFICATION ET LUBRIFICATION [4;32]

La fonction principale de la salive est l'humidification des muqueuses et des tissus dentaires. Son **caractère visco-élastique** permet le maintien d'un **gel lubrifiant continu**. Cette lubrification participe à l'ensemble des autres fonctions salivaires et permet aussi de limiter la déshydratation buccale induite par la respiration.

4.2. PROTECTION DES TISSUS [17;32;37-39]

La salive et la pellicule exogène acquise agissent comme une **barrière** contre les **agressions extérieures** qu'elles soient **mécaniques, thermiques ou chimiques** (xénobiotiques et toxines) afin de protéger les muqueuses et organes dentaires **d'altérations, traumatismes et ulcérations**.

4.2.1. **La Pellicule Exogène Acquisée et le Biofilm Dentaire**

La PEA constitue **l'interface entre l'émail et la première couche du biofilm oral** et sa formation est permise par adsorption sélective de protéines, peptides et autres molécules salivaires. La PEA offre une protection des tissus dentaires et gingivaux et permet **l'élaboration du biofilm oral par adhésion et co-agrégation bactérienne**. Une **matrice extracellulaire** composée de bio-polymères bactériens (polyosides principalement) permet des **échanges aqueux et ioniques intercellulaires, des interactions bactériennes et une défense contre les agents anti-microbiens**. Ce concept **d'écosystème microbiologique** possède un équilibre qui lui est propre selon de nombreux facteurs individuels et environnementaux. [38;39]

4.2.2. **L'Érosion Dentaire**

L'érosion est une lésion d'usure dentaire qui se caractérise par une **déminéralisation chimique par dissolution acide**. L'exposition de produits acides peut être d'origine externe (alimentation, médicaments, expositions spécifiques...) ou interne comme lors de reflux gastro-oesophagien ou de troubles alimentaires comportementaux (anorexie, boulimie, vomissements, ruminations...).

Les mécanismes d'usure et l'érosion en particulier sont limités certains éléments et mécanismes salivaires :

- **la dilution et l'élimination des substances érosives par la clairance,**
- **la neutralisation des acides par le pouvoir tampon** [35],
- **la PEA et le biofilm dentaire qui agissent comme une barrière de diffusion ou une membrane à perméabilité sélective** [38;39]. Cette barrière permet de limiter la déminéralisation de l'émail en empêchant le contact direct entre les acides et la surface de la dent.
- **la reminéralisation amélaire induite par la sursaturation d'éléments ioniques spécifiques (calcium, phosphates et fluorures) permettant la formation de l'hydroxyapatite et de fluoroapatite** [33].

4.3. L'IMMUNITÉ [4;26;39]

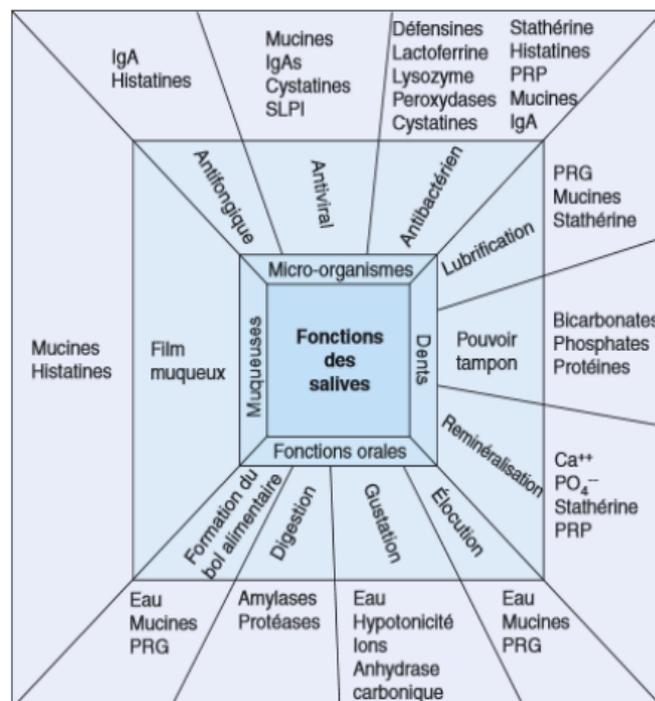
La protection de l'organisme face à **l'activité microbienne** et **l'exposition de toxiques** passe par les mécanismes complexes de l'immunité. On distingue **immunité innée et acquise, cellulaire et humorale**. De nombreuses protéines, notamment les immunoglobulines, interagissent avec les micro-organismes et leurs métabolites afin de limiter leur adhésion, leur prolifération, la production de toxines ainsi que de procéder à leur reconnaissance, leur agrégation et leur élimination. Certaines molécules agissent aussi dans **la médiation des phénomènes anti-inflammatoires**. Un **nettoyage mécanique** des surfaces muqueuses et dentaires est permis par le flux salivaire, les mouvements de la langue et des lèvres, ainsi que par la déglutition.

4.4. LA NUTRITION ET LA GUSTATION [40-45]

La salive participe à la **formation du bol alimentaire** ainsi qu'à la **déglutition** grâce aux substances mucilagineuses qu'elle contient. De plus, elle initie **le processus de digestion** en dégradant des aliments complexes (sucres et graisses notamment) en composés simples via des phénomènes enzymatiques. La salive participe également à **la solubilisation des molécules supides** et leur fixation aux **chémorécepteurs gustatifs** permettant **la gustation**. Les bicarbonates salivaires grâce à leur pouvoir tampon peuvent modifier ou diminuer le goût de certains aliments (aigres par exemple).

4.5. AUTRES FONCTIONS SALIVAIRES [14-15;46]

La salive participe à **l'homéostasie hydrique, la détoxification de l'organisme, la réparation tissulaire (ou cicatrisation)**, et peut accélérer **la coagulation sanguine**.



IgA : immunoglobulines A ; IgAs : immunoglobulines A sécrétoires ; PRP : proline-rich proteins ; PRG : PRP glycosylées ; SLPI : secretory leukocyte protease inhibitor

Illustration 8 : Schéma récapitulatif des fonctions de la salive [14].

PARTIE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SÉCRÉTION SALIVAIRE, MOYENS DIAGNOSTIQUES ET TRAITEMENTS.

I. PHYSIOLOGIE DE LA SÉCRÉTION SALIVAIRE

1. MÉCANISME DE FORMATION DE LA SALIVE

1.1. PRODUCTION DE LA SALIVE PRIMAIRE

La **salive, dite primaire**, est produite par gradient osmotique et mouvements ioniques (notamment K^+ , Na^+ et Cl^-) transcellulaires et paracellulaires à travers des canaux spécifiques divers (ioniques et aquaporines). La concentration des électrolytes de cette salive primaire est proche voire équivalente à celle du plasma, on considère alors cette sécrétion **isotonique** [4].

1.2. MODIFICATION EN SALIVE DÉFINITIVE

Au niveau des canaux striés, on observe une réabsorption des ions Na^+ et Cl^- ainsi qu'une sécrétion de K^+ et HCO_3^- . La salive devient dès lors **hypotonique** par rapport au plasma et on parle alors de salive **définitive** (ou secondaire). Ces mécanismes sont dépendants du débit salivaire et certains systèmes sont saturables [4].

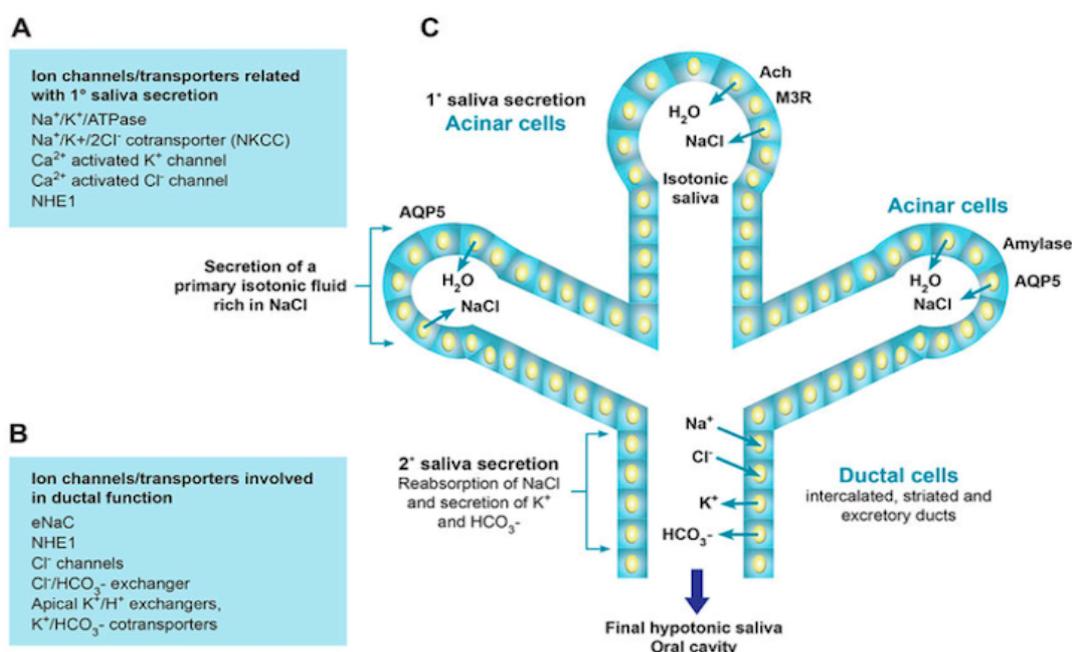


Illustration 9 : Mécanismes ioniques dans la formation de la salive définitive [47].

1.3. Contrôle de la Sécrétion [4;8;48-50]

Le **système nerveux autonome** (SNA) est responsable du contrôle de la sécrétion salivaire via les **voies efférentes** des systèmes sympathiques et parasympathiques. Ces voies sont continuellement activées et possèdent un tonus basal. Le SNA possède également des **voies sensibles appelées voies afférentes**. De manière générale, il est admis que le système **parasympathique** induit la sécrétion d'une **salive fluide et abondante riche en eau et électrolytes** alors que le système **orthosympathique** permet la production d'une **salive visqueuse** moins abondante mais **riche en protéines**. Cependant des études montrent qu'il existe des **interactions** entre les voies de signalisation qui peuvent être **parallèles et/ou potentialisantes**.

1.3.1. Couplage Excitation-sécrétion et Salive Stimulée

La voie efférente se compose de **deux neurones consécutifs** (un premier pré-ganglionnaire et un second post-ganglionnaire) en contact et de **deux synapses** (une au niveau ganglionnaire et une au niveau de l'organe effecteur, ici les glandes salivaires).

Quel que soit le système, le neurotransmetteur est **l'acétylcholine** et son **récepteur est nicotinique**. Au niveau de la **seconde synapse**, le système parasympathique met en jeu **l'acétylcholine** comme neurotransmetteur et ses récepteurs sont **muscariniques cholinergiques** (M1 et M3) ; et le système sympathique met en jeu **la noradrénaline** et **les récepteurs β -1** (mais aussi α -1 qui empruntent ici la même voie de signalisation que le système parasympathique). **Des neuromodulateurs** tels que le polypeptide vasoactif intestinal (VIP), la substance P ou le monoxyde de carbone peuvent interagir avec ces voies de signalisation par d'autres récepteurs cellulaires. L'activation de ces différents récepteurs entraîne la sécrétion de **la salive stimulée** via des cascades et événements intracellulaires spécifiques et complexes. De plus, une **vasodilatation** d'origine parasympathique va **augmenter le débit sanguin** et donc le **débit salivaire**.

1.3.2. Sécrétion Salivaire Réflexe

D'autres récepteurs spécifiques du système digestif vont influencer la sécrétion salivaire en envoyant des signaux afférents **aux noyaux du bulbe rachidien**. Les **mécanorécepteurs musculaires, articulaires, tendineux** et notamment **desmodontaux** ainsi que les chémorécepteurs situés au niveau des papilles gustatives vont être activés et envoyer des signaux respectifs via le nerf trijumeau (V) et via les nerfs crâniens glossopharyngien (IX), intermédiaire (VII^e) et vague (X). On parle de **sécrétion salivaire réflexe** [4;8].

La sécrétion salivaire est également influencée par des informations **olfactives, auditives et visuelles**, on parle de **réflexe salivaire conditionné** [4;17]. Les centres nerveux ont également une influence sur la sécrétion salivaire .

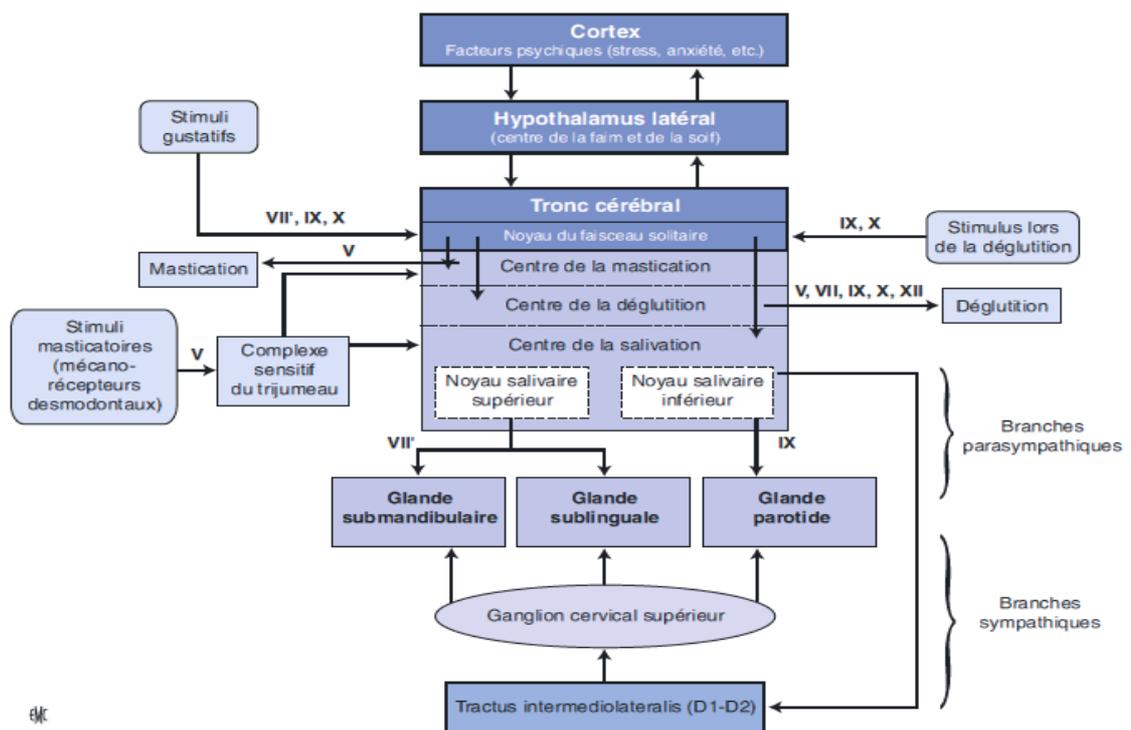


Illustration 10: Représentation schématique du contrôle du système nerveux sur la sécrétion salivaire [4].

2. INFLUENCES PHYSIOLOGIQUES ET ENVIRONNEMENTALES DE LA SALIVATION

2.1. L'ALIMENTATION [4;6;8;16;46]

Lors de l'alimentation, de nombreux **stimuli sensitifs** vont déclencher la sécrétion salivaire. Ces stimuli peuvent être **proprioceptifs, gustatifs et sensoriels**.

La sollicitation de **l'articulation temporo-mandibulaire et des fibres musculaires lors de la mastication** entraînent des stimulations mécaniques locales proprioceptives.

Le **goût acide** produit la plus grande augmentation de la salivation puis vient le sucré, le salé et l'amer. **La vision, l'olfaction et l'ouïe** peuvent également avoir une influence sur la salivation.

2.2. L'ÂGE ET LE VIEILLISSEMENT [4;8;28;52-54]

Le phénomène de salivation est influencé par le **vieillissement** qui se définit par **des modifications histologiques** des glandes salivaires ainsi que des modifications **quantitatives et qualitatives** de la salive.

Au niveau du **tissu conjonctif de soutien**, une **fibrose** et une **adipose** apparaissent. Au niveau du parenchyme glandulaire, on observe une **dédifférenciation des acini** et **atrophie cellulaire**, une **métaplasie oncocytaire**, une **hyperplasie et dilatation des canaux intralobulaires** ainsi qu'une **infiltration lymphocytaire non inflammatoire**. Ces phénomènes sont également retrouvés dans certaines **pathologies inflammatoires**.

Il semblerait que la sénescence induit une réduction de la sécrétion de la salive au repos et lors de stimulation. **La baisse du débit au repos** serait également liée à une réduction de la stimulation des récepteurs de la cavité buccale, en particulier des **mécanorécepteurs desmodontaux et tendineux** dont l'activité est directement liée au **degré d'édentation** [4;5].

Il est à noter que l'hypothèse selon laquelle le sujet jeune aurait **une réserve d'acini inactifs** qui remplacerait progressivement les acini vieillissants a été proposée. Le vieillissement semble également entraîner une diminution de sécrétion des **ions Na⁺ et Cl⁻** ainsi que certaines protéines (les mucines notamment).

2.3. AUTRES [17;51;30;34;53;55-58;59-62]

D'autres facteurs semblent avoir une influence sur la sécrétion salivaire comme **le volume des glandes salivaires, le genre, le degré d'hydratation, les rythmes chrono-biologiques** (circadien et circannuel), **les concentrations hormonales** (affectées par le cycle menstruel, la ménopause et la grossesse...), **le stress, l'anxiété, la nutrition, l'exercice, la consommation de produits additifs** (tabac, stupéfiants...) et certains événements ponctuels (luxation de la mâchoire, vomissements...).

II. LA PATHOLOGIE DES GLANDES SALIVAIRES ET TROUBLES DE LA SALIVATION

On distingue différents types de pathologies des glandes salivaires : **les pathologies tumorales ou néoplasiques, les pathologies infectieuses ou sialites, les pathologies obstructives ou lithiases salivaires, les pathologies fonctionnelles, les sialoses et sialodénoses** associées à un trouble ou une pathologie systémique (ou collagénoses), **les malformations, anomalies d'origine génétiques et traumatiques**.

1. PATHOLOGIES NON TUMORALES DES GLANDES SALIVAIRES

1.1. LES SIALITES [63-67]

Les sialites désignent l'ensemble des pathologies inflammatoires des glandes salivaires, souvent d'origine **infectieuse**. On distingue les **sialadénites**, qui se caractérisent par une **inflammation du parenchyme glandulaire ou acino-canaliculaire** ; et les **sialodochites** qui correspondent une inflammation essentiellement **canalaire**. Il existe également des sialites **mixtes**, dites **globales**.

1.1.1. Les Sialadénites Virales

Ce sont essentiellement **les glandes parotides** qui sont atteintes par les sialites virales.

- **La Sialadénite Ourlienne** est la pathologie la plus fréquente des glandes salivaires. Elle est due au *paramyxovirus* ou **virus des oreillons** et peut concerner toutes les glandes salivaires principales, mais ce sont les **parotides** qui sont le plus souvent siège de la maladie. Elle touche les **jeunes enfants** avant la puberté et les jeunes adultes, avec une incidence maximale à **cinq ans**. **Très contagieuse**, elle survient en général l'hiver et en début de printemps. On distingue trois phases de la maladie : **une incubation silencieuse** d'une vingtaine de jours ; **une invasion** de courte durée (1 ou 2 jours) avec douleurs, inflammation et sécheresse buccale ; et une **phase d'état** caractérisée par une **parotidite** qui peut rapidement devenir bilatérale [63].

Le diagnostic est essentiellement clinique et en général, ne nécessite pas d'examen biologiques ou radiographiques. Les recommandations suggèrent du repos, une éviction scolaire, une bonne hydratation et **des traitements antipyrétiques et antalgiques**. On observe le plus fréquemment **une guérison spontanée**, mais des **complications** peuvent survenir (orchites, méningites, céphalites et surdité) [63]. **Le vaccin ROR** (rougeole-oreillons-rubéole) est recommandé depuis 1986 pour les nourrissons de 12 à 15 mois et demeure désormais obligatoire pour tous les enfants nés après le 1er janvier 2018.

- **Le Cytomégalovirus Humain (HCMV)**, de la famille des Herpèsvirus (ou *Herpesviridae*) infecte les cellules leucocytaires du sang et se retrouve dans tous les fluides corporels. Il se caractérise également par des **inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques** au niveau de différents organes dont les glandes salivaires. L'infection est le plus souvent, **latente, inapparente et asymptomatique**. La sialite à HCMV est rare et touche plus fréquemment la **glande parotide chez l'enfant** et la **glande sub-mandibulaire chez l'adulte** [63].

- **D'autres Sialadénites Virales** peuvent occasionner des parotidites sub-aiguës. On peut citer le virus de la grippe (influenza A) , de l'herpangine (la Coxsackie A), de la mononucléose infectieuse , d'Epstein-Barr (EBV), de l'immunodéficience humaine (VIH).

1.1.2. Les Sialadénites Bactériennes

Les sialadénites bactériennes touchent principalement **les glandes parotides et sub-mandibulaires** et se manifestent par **une baisse de l'état général** avec déshydratation, des **douleurs exacerbées** lors des repas, une salive **suppurée** et un **ostium canalaire inflammatoire**. L'infection se fait par **voie rétrograde** ou **par contiguïté** [63].

- **Les Sialadénites à Bactéries Pyogènes Banales** sont fréquentes. On distingue **l'adénite salivaire, la parotidite de l'adulte, la sialadénite aiguë du nouveau-né, la parotidite chronique de l'adulte et la parotidite récidivante de l'enfant** (ou récurrente juvénile). Le traitement associe en général **antibiothérapie**, anti-inflammatoires stéroïdiens éventuellement, antalgiques et réhydratation [63].

- **D'autres Sialadénites Bactériennes** plus rares, existent également comme celles causées par la **tuberculose**, d'autres **mycobactéries** dites atypiques ou la **syphilis**. On peut mentionner aussi la sub-mandibulite suppurée aiguë de l'adulte [63].

1.1.3. Autres Sialadénites

On distingue également les sialadénites plus rares comme les celles causées par des phénomènes allergiques alimentaires, pneumiques, médicamenteux, à *Candida albicans* ou suite à l'exposition de toxiques (pesticides, insecticides), des sialadénites **sublinguales** et des glandes salivaires **accessoires**... [63].

1.1.4. Les Sialodochites

La sialodochite est une infection chronique canalaire souvent due à une complication de mégacanaux, de lithiase salivaire ou en lien avec des affections diverses qui n'ont pas été traitées (parotidites bactériennes chroniques, calcinose salivaires, maladie de Gougerot-Sjogren infectée). Lorsqu'elle concerne le canal de Sténon on parle de Stéonite, et pour le canal de Wharton de Whartonite. Certaines situations physio-pathologiques peuvent être mentionnées : dilatations canalaire réflexes ou dyskinésies salivaires, syndromes rétentionnels anatomiques fonctionnels ou mégacanaux salivaires bilatéraux idiopathiques [63].

1.1.5. Les Sialites globales

- **Les calcinose salivaires** se caractérisent par des calcifications parenchymateuses multiples bilatérales intéressant un type de glande salivaire (les parotides le plus souvent) [63].

- **La sialadénite chronique sclérosante**, appelée également tumeur ou maladie de Küttner, touche essentiellement les femmes d'environ 50 ans et se caractérise par une sclérose et une dystrophie adipeuse d'aspect pseudo-tumoral de la glande sub-mandibulaire. Cette maladie serait liée au vieillissement ainsi qu'à la chute de production d'hormones à la ménopause, et des études ont également établies un lien entre cette pathologie et la maladie liée aux Ig de type 4. Des modifications de la composition salivaire provoqueraient une augmentation de la viscosité de la salive, des bouchons muqueux et d'éventuelles lithiases salivaires [63].

	Sialadénites virales	Sialadénites bactériennes	Autres sialadénites	Sialodochites	Sialites globales
Étiologies	Oreillons <i>Paramyxovirus</i>	Bactéries pyogènes banales	Sialadénites allergiques et toxiques	Megacanaux Lithiases salivaires Sialadénites SGS	Calcinoses salivaires
	Cytomégalo-virus humain	Tuberculose Mycobactéries atypiques Syphilis	Sub-linguale et Accessoire	Dilatations canalaire réflexes	Sialadénite chronique sclérosante Ou Maladie de Küttner
	Grippe Herpangine Echovirus EBV VIH	Chronique de l'adulte Aigue du nouveau né Récidivante de l'enfant	Chronique lymphocytaire Radio-induites Electrolytiques	Syndrome rétentionnel	

Tableau 4 : Récapitulatif des sialites, classification et étiologies d'après [63].

1.2. LES LITHIASES SALIVAIRES [63;65;68;69]

La lithiase salivaire est la pathologie **la plus fréquente** des glandes salivaires après la parotidite ourlienne et se définit par la formation, le développement ou la migration de **calculs** au sein du système excréto-sécréteur salivaire. Ces calculs, de tailles variables et composés principalement de Ca^{2+} , peuvent induire des **accidents mécaniques ou infectieux**. Certains facteurs favoriseraient leur apparition : les infections bactériennes et sialites, une anatomie canalaire particulière (coudures), une dilatation du canal salivaire, un foyer inflammatoire d'origine traumatique, une composition salivaire modifiée, un pH salivaire élevé, certaines maladies systémiques ou métaboliques et le tabagisme.

La lithiase salivaire touche préférentiellement **les hommes**, et les sujets âgés de **30 et 60 ans**. Cette pathologie affecte principalement **les glandes sub-mandibulaires** (~80%), plus rarement les parotides (~10%) et exceptionnellement les glandes sublinguales et accessoires.

Les signes cliniques peuvent être nombreux et évolutifs : douleurs, fièvre, ostium rouge et turgescent voire induré, dysphagie, trismus et écoulement de salive épaisse, opaque voire purulente.

Les traitements sont plus ou moins invasifs selon les techniques utilisées (lithotritie, extraction de calcul, stents pour les sténoses) et peuvent être contrôlés par examens radiographiques (échographie, endoscopie) [63].

1.2.1. Les lithiases Sub-mandibulaires

Elles peuvent être diagnostiquées fortuitement à la palpation ou à l'examen radiographique mais ce sont généralement des manifestations mécaniques ou infectieuses qui sont le motif de consultation.

- Les accidents mécaniques sont les plus fréquemment rencontrés et sont décrits au cours des repas. On distingue **l'hernie salivaire de Garel** et **la colique salivaire de Morestin** [63].
- Les accidents infectieux peuvent survenir en l'absence d'expulsion spontanée du calcul ou de traitement. On distingue la whartonite, l'abcès péricanalaire du plancher ou périwhartonite, la sub-mandibulite.

1.2.2. Les lithiases Parotidiennes

Contrairement aux lithiases sub-mandibulaire, les accidents mécaniques sont plus rares, probablement due à une salive parotidienne plus fluide et moins alcaline. Leur diagnostic est donc, en général, révélé par les accidents infectieux [63].

- Les accidents mécaniques sont similaires à ceux rencontrés pour la glande sub-mandibulaire
- Les accidents infectieux sont : la Stéonite, la Cellulite masséterine et la parotidite.

1.2.3. Les lithiases Sublinguales et Accessoires [63;65;67]

- **Les lithiases sublinguales** sont rares et les accidents mécaniques et infectieux sont proches de ceux décrits précédemment avec une symptomatologie moindre.
- **Les lithiases des glandes salivaires accessoires** sont exceptionnelles.

Lithiases Salivaires Signes Cliniques	Sub-mandibulaires		Parotidiennes	Sublinguales	Accessoires
	Accidents mécaniques	Obstruction partielle	Obstruction complète	Manifestations et signes cliniques similaires à la lithiase sub-mandibulaire	Rares
Tuméfaction indolore		Spasmes douleurs			
Hernie salivaire de Garel		Colique salivaire de Morestin			
Accidents infectieux	whartonite		Stéonite	Signes cliniques proches et moindres	Inflammation et suppuration
	périwhartonite		Cellulite masséterine		
	sub-mandibulite		Parotidite		
	Aiguë	Chronique			

Tableau 5 : Récapitulatif des signes cliniques des lithiases salivaires d'après [63].

1.3. LES SIALOSES [63-67]

Les sialoses correspondent à un ensemble d'affections non inflammatoires et non néoplasiques associant de manière variable **hypertrophie des glandes salivaires** (ou sialomégalie) et **déficit fonctionnel**.

On distingue les sialoses dystrophiques et nutritionnelles appelées sialadénoses et les sialoses systémiques. Les sialoses se manifestent de manières **bilatérales et indolores, sont chroniques voire récidivantes.** Elles touchent préférentiellement **les femmes entre 40 et 70 ans.** Les glandes les plus affectées sont **les parotides,** et plus rarement **les glandes sub-mandibulaires.**

1.3.1. les Sialoses non Systémiques ou Sialadénoses ^[63;65;67]

- **Les sialoses hormonales** sont dues à la modification de la production d'hormones d'origine physiopathologique. Ces modifications peuvent concerner les hormones stéroïdes (notamment sexuelles), l'insuline, les hormones thyroïdiennes, les hormones hypophysaires et corticosurréaliennes.
- **Les sialoses nutritionnelles** sont dues à des carences protéiques ou vitaminiques, un excès de consommation d'amidon, une malabsorption intestinale, ou une dysorexie (anorexie, boulimie, vomissements).
- **Les sialoses dysenzymatiques** sont liées à une perturbation de la production enzymatique d'organes glandulaires comme le foie, le pancréas et les reins. On distingue ainsi les sialoses d'origine hépatique, pancréatique, néphrotique et dysprotéïnémique.
- **Les sialoses neurogènes** proviennent de désordres du système nerveux d'origine neuro-végétative périphérique ou d'origine centrale.
- **Les sialoses médicamenteuses** sont en rapport avec des médicaments ayant des propriétés adrénergiques ou cholinergiques et donc qui interagissent avec les récepteurs du système nerveux autonome.

1.3.2. Les Sialoses Systémiques ^[63-65;67]

Certaines maladies systémiques peuvent entraîner des complications diverses au niveau des glandes salivaires, et une altération de leur production. Il peut également exister une continuité entre les sialites, les sialoses systémiques et les pathologies tumorales. Certains auteurs les considèrent comme des sialadénites qualifiées de myo-épithéliales (MESA) ou lympho-épithéliales (LESA).

- **Le Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie auto-immune, inflammatoire chronique et progressive, caractérisée par une infiltration lympho-plasmocytaire des glandes exocrines.** Les femmes sont particulièrement touchées et les formes de l'enfant ou de l'adulte jeune sont rares. Le SGS peut être **primitif** (isolé) ou **secondaire** (associé à d'autres maladies auto-immunes). Cette maladie entraîne **une destruction glandulaire** régulée par médiation cellulaire lymphocytaire, est qualifiée de **bénigne et peu évolutive** mais peut augmenter un risque relatif de **pathologie tumorale**.

On observe le plus souvent ce que l'on appelle **un syndrome « sec »**, c'est à dire une atteinte des glandes salivaires et lacrymales entraînant **xérophtalmie** et **xérostomie**. On observe parfois des manifestations extra-glandulaires : le plus souvent des polyarthralgies inflammatoires, et plus rarement des atteintes pulmonaires, rénales et neurologiques. Toutes les glandes salivaires sont concernées, mais surtout **les glandes parotides**.

- **La Sarcoïdose** (ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumenn ou lymphogranulomatose bénigne) est une maladie inflammatoire qui serait due à **une réponse immunitaire exagérée à des allergènes divers** ou à **un virus avec une composante génétique héréditaire**. Elle peut se manifester par une atteinte pulmonaire, ganglionnaire, cutanée, oculaire, cardiaque, rénale, hépatique et neurologique. Les glandes salivaires **accessoires** sont fréquemment touchées et plus rarement les glandes salivaires principales. On observe alors **hyposialie et hypertrophie glandulaire**. **Le syndrome de Heerfordt**, spécifique de la maladie se caractérise par une tuméfaction bilatérale et chronique des parotides, une paralysie faciale ainsi qu'une uvéite bilatérale.

- **La Fibrose Kystique** (ou mucoviscidose) est une maladie génétique rare affectant **les épithéliums glandulaires** de nombreux organes. L'anomalie de synthèse d'une protéine membranaire entraîne **une altération des productions exocrines** (modifications de la composition et augmentation de la viscosité). Au niveau des glandes salivaires, on observe une **sialomégalie** d'origine obstructive qui concerne le plus souvent **les glandes sub-mandibulaires** et parfois les parotides. On constate également une stase en amont de la glande et une dilatation des canalicules. Le parenchyme glandulaire peut alors évoluer en atrophie, fibrose ou dégénérescence lipomateuse.

- **L'Amylose** est une maladie rare qui se caractérise par la présence de **dépôts de protéines insolubles** dans les tissus appelée **substance amyloïde**. On distingue l'amylose AL dite primitive, due à une agrégation de chaînes légères d'immunoglobulines et l'amylose AA, secondaire à une maladie inflammatoire sous-jacente. La substance amyloïde se loge dans de nombreux organes et s'agglutine progressivement avec le temps. Au niveau des glandes salivaires, on peut observer des tuméfactions indolores des glandes sub-mandibulaires et parotides.

- **Infections virales, fongiques, bactériennes et parasitaires**

L'infection VIH peut entraîner une hypertrophie bilatérale indolore des glandes salivaires sous-maxillaires et sub-linguales, des adénopathies chroniques et nécrosées et des hyperplasies lymphoïdes kystiques. L'atteinte parotidienne témoigne de la progression de la maladie [63;65;67]. **Le virus de l'hépatite c** peut provoquer une **hyposialie** et des manifestations auto-immunes associées à des tuméfactions exceptionnelles des glandes salivaires. Des hyposialies et tuméfactions peuvent être causées par de nombreux pathogènes en lien avec une sialite. On pourra noter également des **causes parasitaires rares** (l'histoplasmose, la coccidioïdomycose, la maladie des griffes du chat ou l'actinomycose).

- **D'autres maladies à l'origine de sialoses**

Certains maladies rares peuvent être à l'origine d'atteintes des glandes salivaires (la maladie de Wegener, la maladie de Horton, Le syndrome de Kawasaki ou le purpura rhumatoïde, la maladie de Kimura ou la maladie de Rosaï-dorfman).

1.4. LES MALFORMATIONS ET ANOMALIES GÉNÉTIQUES [63-65;67]

- **Les agénésies, aplasies et hypoplasies** des glandes salivaires sont **exceptionnelles** et concernent le plus souvent les parotides.
- **L'atrésie canalaire** se caractérise par une fermeture complète ou non d'un ou plusieurs canaux excréteurs principaux. Elle peut être source de kystes rétentionnels.
- **Les dystopies des glandes salivaires** sont représentées le plus souvent par une situation **ectopique**, une **glande surnuméraire** ou la **présence de choristomes**. Ces derniers peuvent être ganglionnaires, mandibulaires et cervicaux, sous forme de lobules salivaires aberrants ou d'inclusion salivaire mandibulaire ou **lacune de Stafne**.
- **Les kystes salivaires congénitaux** sont des faux kystes rétentionnels qui peuvent être sub-mandibulaires, sublinguaux, parotidiens, gingivaux et intramandibulaires.
- **Les fistules** sont rares et peuvent être faciales ou cervicales, complètes ou incomplètes. Elles peuvent être d'origine traumatique également.
- **Les diverticules** sont des malformations du système canalaire glandulaire retrouvées chez l'enfant et le nouveau-né. Ils peuvent entraîner des sialadénites récidivantes.
- **Les méga-canaux** sont des dilatations canalaire permanentes, retrouvées en général sur les canaux de Sténon, qui sont sujettes aux infections. Leur origine viendrait d'une organisation de dilatations réflexes répétés ou d'une dysplasie constitutionnelle.

1.5. LES ANOMALIES D'ORIGINE TRAUMATIQUE ET MUCOCÈLES [63;65-67]

- **Les plaies parotidiennes**, suite à un accident ou une agression, peuvent évoluer en fistules ou mucocèles.
- **Les fistules salivaires** peuvent être observées dans les suites d'un traumatisme, d'une infection ou d'une irradiation.
- **Les mucocèles ou sialocèles**, appelés également kystes et pseudo kystes mucoïdes ou rétentionnels, sont dus à une accumulation de mucus par rétention et/ou par extravasation. La **grenouillette** (ou ranula), est un mucocèle souvent en lien avec la glande sublinguale et parfois sub-mandibulaire. La thérapeutique consiste en son exérèse complète si elle est possible.
- **Des tuméfactions exceptionnelles** ont été rapportées suite à des endoscopies sous anesthésie locale et générale, chez des enfants phobiques probablement en lien avec une hyperactivité sympathique et chez des sujets ayant des tics de gonflement de la joue, des joueurs d'instruments à vent et des souffleurs de verre en lien avec des insufflations dans le canal de Sténon [67].

2. LES PATHOLOGIES TUMORALES DES GLANDES SALIVAIRES [63-65;68-71]

Le **terme de tumeur ou néoplasie** désigne une prolifération cellulaire excessive anormale au sein d'un tissu normal. Cette prolifération est provoquée par des dysfonctionnements de développement cellulaire, conséquence de succession de modifications génétiques locales, appelées **mutations** qui sont elles-mêmes causées par des agents oncogènes (appelés aussi cancérogènes ou carcinogènes). Il se forme ainsi une excroissance avec une autonomie biologique propre. Une **tumeur bénigne** est caractérisée par un développement local lent et limité, sans altération du tissu voisin. Ces tumeurs connaissent une guérison favorable parfois spontanée avec un faible potentiel récidivant, cependant elles peuvent être la cause de complications et désordres métaboliques. A l'inverse, **les tumeurs malignes** se caractérisent par une croissance rapide avec envahissement et destruction de l'organe de naissance ainsi que d'une altération des tissus voisins. On note un contour irrégulier de la tumeur, des foyers d'hémorragies et de nécroses caractéristiques. Leur dangerosité est notamment due aux potentielles **disséminations tumorales**, par voie lymphatique et sanguine principalement, qui peuvent ainsi donner naissance à des tumeurs secondaires à distance, appelées **métastases**. Ces tumeurs malignes prennent ainsi le caractère de cancéreuses, mais il existe un continuum entre tumeurs bénignes et malignes. On considère ainsi la pathologie tumorale comme évolutive et progressive, on parle d'oncogénèse. On distingue des stades précancéreux : **l'hyperplasie, la dysplasie et le carcinome in situ**. On distingue également des stades cancéreux : **le carcinome invasif et le cancer métastatique**.

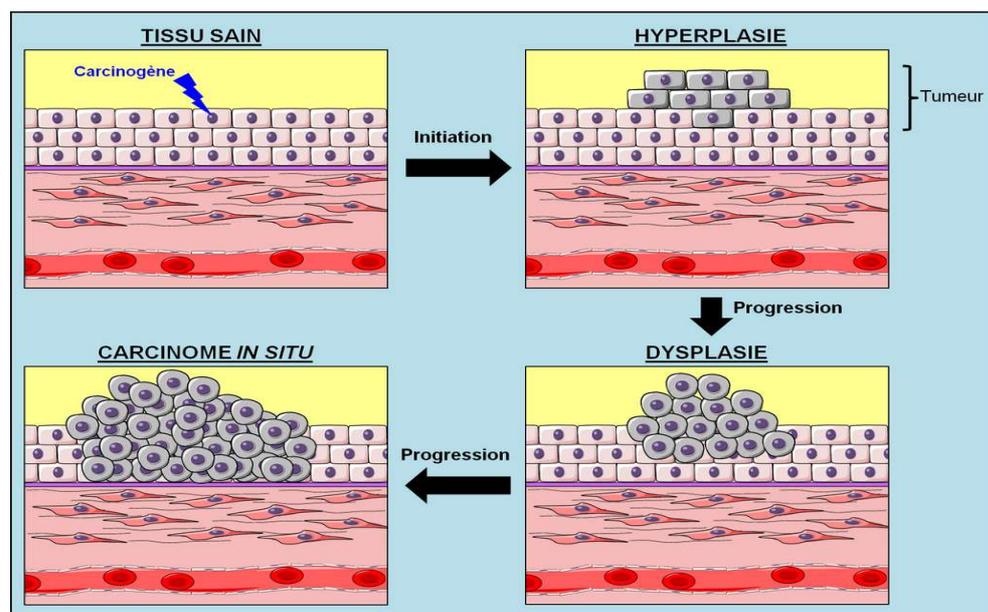


Illustration 11 : Fonctionnement des mécanismes de l'oncogénèse et stades précancéreux [72]

L'Organisation mondiale de la santé reconnaît et classe, en 2005, 12 sous-types de tumeurs bénignes et 24 sous-types de carcinomes des glandes salivaires. Cette classification est **histo-génétique** et on distingue les tumeurs par leur **différenciation** qui peut être à un ou deux contingents (basal/myoépithélial ou épithélial). Cette classification prend également en compte une valeur pronostique dépendante des glandes atteintes, **du stade TNM** (Tumeur, Nodule, Métastase) et du **grade de malignité**. La classification TNM permet d'évaluer le volume de la tumeur initiale, et d'objectiver les atteintes ganglionnaires locales et métastatiques. On classe les carcinomes en sous groupes : bas grade, grade intermédiaire et haut grade de malignité.

Les adénomes pléomorphes et les tumeurs muco-épidermoïdes sont les plus courants, viennent ensuite les carcinomes épidermoïdes kystiques, les tumeurs à cellules acineuses, les carcinomes indifférenciés, les adénocarcinomes... **Les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale** (CECO ou OSCC) représentent environ **25% des cancers de la tête et du cou** (*HNSCC*).

Tumeurs épithéliales malignes	Tumeurs épithéliales bénignes
Carcinome à cellules acineuses	Adénome pléomorphe
Carcinome mucoépidermoïde	Myoépithéliome
Carcinome adénoïde kystique	Adénome à cellules basales
Adénocarcinome polymorphe de bas grade	Tumeur de Whartin
Carcinome épithélial-myoépithélial	Oncocytome
Carcinome à cellules claires SAI	Adénome canaliculaire
Adénocarcinome à cellules basales	Adénome sébacé
Carcinome sébacé	Lymphadénome sébacé ou non
Lymphadénocarcinome sébacé	Papillome canalaire
Cystadénocarcinome	Papillome canalaire inversé
Cystadénocarcinome cribiforme de bas grade	Papillome intracanaire
Adénocarcinome mucineux	Sialadénome papilleferum
Carcinome oncocytaire	Cystadénome
Carcinome canalaire salivaire	Kyste épithélial et lympho-épithélial
Adénocarcinome myoépithélial	
Carcinome ex-adénome pléomorphe	Tumeurs des tissus mous
Carcinosarcome	Hémangiome et malformations veineuses
Adénome pléomorphe métastasant	Lipome
Carcinome épidermoïde	
Carcinome à petites cellules	Tumeurs hématologiques
Carcinome à grandes cellules	Lymphome de hodgkin
Carcinome lymphoépithélial	Lymphome B diffus à grandes cellules
Sialoblastome	Lymphome B extra ganglionnaire de la zone marginale
	Tumeurs secondaires

Tableau 6 : Classification histologique des tumeurs des glandes salivaires - OMS - 2005

Le traitement est, généralement **chirurgical**, avec curetage cervical ganglionnaire couplé à une éventuelle **radiothérapie** en fonction du stade de la tumeur, de son potentiel récidivant et de ses critères pronostiques. La radiothérapie des glandes salivaires présente des complications bucco-dentaires que sont **l'ostéoradionécrose et l'hyposialie**. Une **élimination des foyers infectieux** d'origine dentaire et la recommandation d'une **hygiène bucco-dentaire rigoureuse** sont à réaliser avant radiothérapie de la tête et du cou. Le risque d'ostéoradionécrose est dépendant de la dose d'irradiation et de sa localisation. La chimiothérapie n'est pas préconisée pour la pathologie tumorale des glandes salivaires car son efficacité n'a pas été démontrée par les études cliniques, mais de nouvelles molécules pourraient offrir de nouvelles perspectives pour certains cancers récidivants ou inopérables.

3. LES TROUBLES FONCTIONNELS DE LA SALIVATION

3.1. L'HYPERSIALORRHÉE [63;64]

Appelée également ptyalisme, l'hypersialorrhée désigne une salivation excessive, conséquence d'une hypersécrétion salivaire, d'un défaut de déglutition ou des deux. Il existe de nombreuses étiologies :

- **Des inflammations buccales et pharyngées** : stomatites, éruptions dentaires, pulpites dentaires, ulcérations prothétiques et pelvi-linguales, angines et autres algies buccales.
- **Des troubles digestifs** : gastrites, ulcères, hernie hiatale, lithiases hépatiques, spasmes œsophagiens, corps étrangers.
- **Des désordres neurologiques périphériques ou centraux** : maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, paralysie glosso-labio-pharyngée, névralgies faciales, crises épileptiques, des encéphalites et tumeurs des centres sécréteurs salivaires.
- **Des intoxications** (par ingestion de produits caustiques acides, basiques ou oxydants)
- **Les causes médicamenteuses** sont nombreuses : certains antipsychotiques notamment la Clozapine, anxiolytiques, antidépresseurs, antibiotiques et bien d'autres ont été incriminés.
- **La grossesse** (ptyalisme gravidique).

Le diagnostic repose sur un questionnaire précis qui permet d'établir **un score**, des tests salivaires (test au sucre) et une **éventuelle sialométrie** ou **scintigraphie dynamique**.

La conséquence de cette hypersialorrhée peut être très gênante au quotidien, voire devenir un **handicap social**. On décrit des difficultés pour manger, pour parler, un bavage et parfois une mauvaise odeur, une peau irritée et des infections associées.

La prise en charge de l'hypersialorrhée doit être étiologique lorsqu'elle est possible. Concernant les maladies de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique (ou maladie de Charcot), l'hypersalivation serait liée à un défaut de déglutition. Dans ce cas, on recommande avant tout la prise en charge de ces troubles par un **orthophoniste** et dans un deuxième temps, **des traitements médicamenteux** seront envisagés à l'aide de **sialomodulateurs**. Certains **anticholinergiques** (l'**Atropine** notamment), des **injections de toxine botulique** et certains antidépresseurs ont prouvé leur efficacité pour le traitement de l'hypersialorrhée. L'homéopathie peut être également évoquée. Plus rarement, des traitements chirurgicaux peuvent être proposés.

3.2. LA XÉROSTOMIE

3.2.1. Définitions [4;23;73;74]

La xérostomie désigne **un état de sécheresse buccale** et est donc une notion subjective. Au contraire, on considère l'hyposialie comme un terme objectif même si son diagnostic peut s'avérer difficile en raison d'importantes variations interindividuelles. La xérostomie est principalement due à une diminution de la production salivaire mais la modification salivaire associée pourrait également jouer un rôle.

Il est admis un intervalle de débit au **repos, entre 0,12 ml/min et 0,16 ml/min** à partir duquel on considère qu'il y a hyposialie même si certains l'évaluent à un débit inférieur à 0,1ml/min. Le seuil admis pour **la salive stimulée** est entre **0,5ml/min et 0,7ml/min** selon les auteurs.

3.2.2. Étiologies

On considère que l'étiologie principale de la xérostomie est l'hyposialie. Les causes de l'hyposialie sont nombreuses, on peut citer certains désordres métaboliques ou systémiques (**équilibre hydrique, diurèse, désordres hormonaux, maladies rénales, infectieuses, endocrines, auto-immunes ou inflammatoires, neurologiques et psychiatriques**) [65;75;76-79]. Lors de pathologies loco-régionales des glandes salivaires, l'hyposialie peut également être observée. Cependant, les principales raisons d'un diagnostic d'hyposialie associée à une xérostomie sont **la radiothérapie de la tête et du cou, les causes médicamenteuses et le syndrome de Gougerot-Sjögren** [8;24]. Les médicaments dits **sialoprives** sont extrêmement nombreux et concernent parfois toute une classe ou sous-classe médicamenteuse, et particulièrement lorsqu'ils agissent sur le système nerveux autonome (avec une action anti-cholinergique ou parasymphatico-mimétique) [23;74;80-83].

La radiothérapie de la tête et du cou peut entraîner une sécheresse buccale et le degré d'atteinte est dépendant de l'exposition des glandes salivaires (notamment de la parotide) et de la dose d'irradiation [73;84-88]. On peut observer une récupération de la fonction salivaire au cours du temps qui peut être complète ou partielle. **La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI)** permet de réduire les complications orales par réduction de la dose administrée et la récupération de la fonction salivaire serait améliorée par rapport à la radiothérapie conventionnelle [89;90]. Le tabagisme, l'alcoolisme, la toxicomanie et le port de prothèses amovibles seraient également des facteurs étiologiques et aggravants de la xérostomie [76;78;91-94]. Cette pathologie affecte le plus souvent le sujet âgé, en lien avec la sénescence et une éventuelle polymédication [91;95].

I. Causes physiologiques

1. Troubles nutritionnels
 - Carences – Troubles du comportement alimentaire
2. Désordres hormonaux
 - Grossesse - Ménopause
3. Sénescence - perte du quotient masticatoire

II. Déshydratation et pertes hydriques

1. Réduction de l'apport hydrique et pertes non rénales
2. Pertes rénales et polyurie
 - Hyperhydratation – Polydypsie – Causes iatrogènes
3. Défaut d'hormone anti-diurétique
 - Diabète insipide – Troubles thyroïdiens
4. Absence de réponse à une hormone anti-diurétique
 - Diabète - Maladies rénales – Hypercalcémie
5. trouble de l'équilibre hydrosodé

IV. Médications

Psychotropes - Anti-dépresseurs (tricycliques – IMAO) – Neuroleptiques
Anxiolytiques (Benzodiazépine – Barbituriques) - Anti-parkinsoniens
Anti-hypertenseurs (IECA) – Anti-inflammatoires - Broncho-dilatateurs
Chimiothérapies – Anti-spasmodiques - Anti-épileptiques – Anti-convulsants
Anti-émétiques – Diurétiques – Anti-ulcéreux - Laxatifs – Contraceptifs
Anticoagulants – Coronodilatateurs – Antiarythmiques - Antihistaminiques

III. Hypofonction salivaire

1. Radiothérapie des cancers de la tête et du cou
2. Maladies inflammatoires et auto-immunes
 - SGS – Sarcoïdose – LPE – Amylose – Sclérodémie
 - MICI – Fibromyalgie - MGCH
3. Maladies infectieuses
 - HIV1 et 2 – EBV – Hépatite C
4. Pathologies des glandes salivaires
 - Lithiases – Sialites – Mégacanaux - Tumeurs des glandes salivaires
 - Dysfonctionnements fonctionnels - Anomalies génétiques
5. Perturbations du système nerveux
 - Désordres neuro-psychiatriques
 - Alzheimer – Parkinson – Stress – Anxiété – Dépression
 - Neuropathies autonomes
 - Traumatismes du système nerveux central et périphérique

V. Autres causes

1. Port de prothèses dentaires amovibles
2. Tabagisme – Ethylisme – Toxicomanie
3. Botulisme
4. Idiopathies

Tableau 7 : Récapitulatif des étiologies de la xérostomie d'après [96-98].

3.2.3. Signes cliniques et diagnostic [85;99-107]

Divers symptômes peuvent être associés à la xérostomie et à l'hyposialie, **une dyspraxie orale** (parole, déglutition, mastication), **une halitose** (mauvaise haleine), **une altération de la gustation**, **une sensation de brûlure chronique** (« *Burning Mouth Syndrome* » ou Stomatodynie) et une gêne dans le port de prothèses dentaires adjointes.

A l'examen clinique, on peut observer des **altérations muqueuses** au niveau :

- **des lèvres** qui peuvent apparaître sèches et fissurées avec d'éventuels signes de chéilites angulaires (ou perlèche) [108;109] ;
- **de la langue** qui peut être dépapillée, ridée, collante, rosée voire rouge [110] ;
- **de la muqueuse buccale** qui peut être rouge et vernissée avec la présence de mucites, d'ulcérations et infections fongiques (à *Candida* notamment) [92].

On note une salive rare au plancher buccal et d'aspect mousseux. On peut observer également la présence **d'érosions dentaires et de multiples caries cervicales** (au collet de la dent) et **d'une inflammation gingivale** qui témoigne d'une éventuelle maladie parodontale (MP) [111-112].

3.2.4. Recommandations et Traitements [8;75;91;98;99;102;110;113;114]

Des conseils alimentaires peuvent être pertinents pour améliorer l'état du patient : **une hydratation**

fréquente par petites quantités, **certains aliments à favoriser** (frais, fibreux, eaux pétillantes, agrumes, chewing-gum sans sucre, corps gras), **d'autres à éviter** (trop épicés ou trop acides, l'alcool et les bains de bouche alcoolisés ou agressifs, aliments et boissons cariogènes (sucres fermentescibles). **Une hygiène bucco-dentaire rigoureuse est recommandée** comprenant un brossage minutieux après chaque repas et l'utilisation régulière de brossettes interdentaires et de fil dentaire. L'usage de produits fluorés (dentifrices, gels, vernis) et antiseptiques (bains de bouches) peut être pertinente pour réduire le risque carieux et l'érosion dentaire associé à l'hyposialie [110;115].

La prise en charge étiologique est envisagée pour les maladies et désordres systémiques, et la substitution de médicament en cause est suggérée lorsque c'est possible. Le traitement médicamenteux passe par la prescription de **sialomodulateurs et de sialogogues**. La **Pilocarpine** est le traitement de référence, cependant il possède quelques effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses notables. Elle est utilisée notamment pour les patients atteints du Syndrome de Gougerot-Sjögren car elle possède une action au niveau des glandes lacrymales. Des traitements post-radiothérapeutiques peuvent être à base de Pilocarpine ou d'Anétholtrithione. On peut évoquer également l'Amifostine prescrit cette fois avant radiothérapie. On peut citer également d'autres substances telles que le leucocianidol, la nizatidine, la dihydroergotamine, l'éserine oxyde [8;100;116-120].

De nombreuses **possibilités thérapeutiques alternatives** existent pour stimuler la salivation et prévenir la xérostomie comme l'utilisation de stimulants salivaires, de substituts salivaires, d'appareils stimulateurs de la sécrétion salivaire (pacemaker, neurostimulateur ou implant), l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie, l'électrostimulation ou même le transfert de glande salivaire. **Les substituts salivaires** sont envisagés comme traitement palliatif notamment en présence d'asialie vraie. Ils existent sous plusieurs types (sprays, gels, préparations magistrales) et leur composition est extrêmement variable (carboxyméthylcellulose (CMC) et ses dérivés (Na-CMC, HEC), poly-éthylène-oxyde, mucines, glycérine, sorbitol, xylitol...). Certains aliments et plantes seraient également utilisés comme stimulants ou substituts salivaires (huiles, lait, teinture de jaborandi qui contient de la pilocarpine, certaines huiles essentielles...) [73;97;98;121-127]. On peut également envisager l'usage de **mucorégulateurs ou mucolytiques**.

Sialogogues	Substituts salivaires	Stimulants salivaires	Autres
<ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpine • Anétholtrithione • Amifostine • Leucocianidol • Nizatidine • Dihydroergotamine • Éserine oxyde • Flavonoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> • Sprays – Gels Artisial® Oralbalance® Evodry Spray® Bioextra® Aequasyal® • Préparations magistrales 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimés – Gommages à mâcher – Dentifrices - Bains de bouches • Teinture de jaborandi • Huiles (lin et olive) – Lait - Acide (citrique et malique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Phytothérapie Gentiane jaune – curcuma – Persil – Lavande - Estragon Gingembre - Huiles essentielles • Homéopathie • Électrostimulation • Mucomodificateurs

Tableau 8: Exemples de traitements utilisés dans la xérostomie d'après [98;128].

III. MOYENS DIAGNOSTIQUES D'EXPLORATION DE LA SALIVE ET DES GLANDES SALIVAIRES

1. L'EXAMEN CLINIQUE [31;38;101;110;116;121;129-132]

La recherche des pathologies salivaires commence par un examen clinique approfondi comprenant un questionnaire médical et une anamnèse, un interrogatoire ainsi qu'un examen exo et endo-buccal. Devront être pris en compte toutes les informations relatives au patient, ses antécédents loco-régionaux et généraux, d'éventuels symptômes généraux et locorégionaux.

- **Une inspection exo-buccale et endo-buccale** sera réalisée. On effectuera une observation de l'aspect et la consistance de la salive . On notera enfin l'état dentaire et gingival du patient ainsi que l'existence d'une sécheresse buccale.

- **Une palpation exo et endo-buccale, bidigitale et comparative** est réalisée conjointement avec l'examen de la salive à l'orifice du conduit excréteur pour chaque glande principale :
 - **La palpation des glandes parotides** nécessite un examen de la région parotidienne, de la région auriculaire ainsi qu'un examen des aires salivaires de la région cervicale.

 - Une palpation du plancher buccal sera pratiquée avec un doigt intrabuccal et un doigt sous-maxillaire, ainsi que la palpation des aires ganglionnaires.

 - **La palpation de la glande sub-mandibulaire** est réalisée sous le bord inférieur de la branche horizontale mandibulaire, en avant de l'angle mandibulaire, les doigts en crochet.

 - **La palpation de la glande sub-linguale** est réalisée le long de la crête salivaire (ou crête sublinguale) .

Les caractères suivants d'une tuméfaction doivent être recherchés :

- **le mode d'apparition et d'évolution ;**
- **brutale, rapide, lente, ou progressive ;**
- **son caractère uni ou bilatéral ;**
- **l'aspect inflammatoire ;**
- **la consistance, dure, inhomogène, fluctuante ;**
- **l'indolence ou non, spontanément ou à la palpation ;**
- **la présence d'adénopathies et d'une atteinte du nerf facial.**

2. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES DIAGNOSTIQUES

2.1. LES TESTS SALIVAIRES

- **La technique pondérale** consiste en la mise en place d'une compresse dans le plancher buccal antérieur, celle-ci étant pesée avant le test et 5 minutes après, au repos et après mastication. Le patient a le visage penché en avant, et ne doit pas déglutir. La technique pondérale permet une mesure quantitative et son coût est faible [117].
- **Le test par aspiration** réside en un recueil salivaire par aspiration grâce à une canule d'aspiration maintenue par le patient dans le vestibule inférieur. La salive est recueillie dans un tube gradué et permet une lecture directe du volume. L'épreuve est pratiquée pendant 5 minutes au repos et pendant une minute de stimulation par mastication. La méthode offre cependant une mesure moins précise, l'épreuve de stimulation par mastication sur une canule semble moins physiologique et le matériel est peu disponible sur le marché.
- **La technique du sucre** consiste à chronométrer la durée nécessaire pour la fonte complète d'un morceau de sucre de 5,2 g dans le creux sublingual. Le sujet est assis, la tête penchée en avant et ne doit pas déglutir. Cette technique est aisée, semi-quantitative et mesure le débit salivaire stimulé. Chez un sujet sans pathologie salivaire, le sucre se dissout en 3 minutes environ [132].
- **La mesure du pH intra-buccal** est une méthode simple colorimétrique. Des rubans de papier pH-mètre de tournesol sont successivement appliqués sur le dos de la langue et au niveau de l'ostium de chacun des canaux glandulaires. La mesure se fera à distance, au moins 30 minutes, de tout événement susceptible de modifier le milieu buccal (sommeil, repas, élocution prolongée, brossage des dents, prise d'un médicament). Il est considéré qu'en cas de sécheresse buccale le pH est situé en dessous de 6,5 [132].

2.2. LES EXAMENS BIOLOGIQUES ET CYTOLOGIQUES [132-133]

2.2.1. Examens biologiques

Les examens biologiques sont des outils pour orienter, infirmer ou confirmer un diagnostic (état infectieux ou inflammatoire, défaut sanguin...). On peut citer :

- **L'hémogramme ou numération de la formule sanguine (NFS)** qui donne des informations sur les éléments contenus dans le sang tels que les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.
- **La vitesse de sédimentation (VS)** qui mesure la vitesse à laquelle les globules rouges chutent dans un tube de sang placé à la verticale.
- **Les examens sérologiques ou sérodiagnostics** bactériologiques, viraux, fongiques et parasitaires.

2.2.2. Prélèvements cytologiques

Appelé vulgairement «frottis» buccal, il est réalisé à l'aide d'une spatule mousse ou d'un écouvillon. Il permet de valider un diagnostic pour certaines infections virales, bactériennes, fongiques et bulleuses.

2.3. LES EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

2.3.1. **Biopsie**

La biopsie consiste à prélever un fragment de tissu vivant sous muqueux et à en préserver la morphologie par une fixation immédiate en vue d'une analyse histopathologique en laboratoire. C'est un geste réalisé sous anesthésie locale, parfois sous anesthésie générale, en cas de lésion profonde, dans le cas des glandes salivaires principales, ou lors d'un bilan endoscopique d'extension d'un cancer. **La biopsie est incisionnelle** si elle a pour seul but d'étayer un diagnostic clinique. **La biopsie excisionnelle (ou biopsie exérèse)** consiste en l'élimination complète de la lésion. **La biopsie per-opératoire** appelée aussi **examen extemporané** consiste à l'analyse diagnostique directe lors d'une intervention afin d'orienter au mieux l'acte chirurgical [67;132].

La biopsie est applicable à la plupart des lésions buccales, mais déconseillée en cas de risque de dégénérescence maligne ou d'aggravation d'un processus malin évolutif, d'essaimage et d'extension en tissu sain ou encore en cas de risque hémorragique grave (tumeurs vasculaires ou angiomes).

Une biopsie des glandes salivaires sublinguales, parotides ou accessoires (labiales inférieures) peuvent être réalisée pour le diagnostic de **sialoses systémiques** [63;67;113;114;1131;132;134;135].

2.3.2. **Cytoponction**

La cytoponction à l'aiguille fine (ou fine needle aspiration biopsy (FNAB)) est un prélèvement qui s'effectue en utilisant une seringue sur laquelle est montée une aiguille fine. C'est un geste aisé non invasif, peu coûteux avec des résultats rapides et très peu de complications. Elle est pratiquée pour les tumeurs des glandes salivaires principalement dans les nodules parotidiens mais également dans les glandes sub-mandibulaires[63;67].

2.3.3. **Les techniques médicales d'analyse histologique**

Ces techniques s'avèrent désormais indispensables pour de nombreux diagnostics histopathologiques notamment concernant les tumeurs des glandes salivaires. L'étude se fait au microscope et nécessite plusieurs étapes préliminaires : fixation, inclusion, coupes, colorations et montage, ou contraste pour la microscopie électronique. Ensuite, sont réalisées des techniques de détection in-situ (histochimie, histoenzymologie, immunohistochimie, hybridation in situ [67].

2.4. LES EXAMENS RADIOGRAPHIQUES

Les techniques d'imagerie des glandes salivaires sont nombreuses et variées. Elles peuvent permettre de préciser la nature et la localisation d'une lésion lors d'un diagnostic, d'instaurer un suivi de l'évolution de la lésion, des effets des traitements en cours, et de prévenir l'apparition d'éventuelles complications ou récidives.

2.4.1. Les techniques radiographiques

- **Les Radiographies simples**, comme le film occlusal pour la glande sub-mandibulaire, l'Orthopantomogramme (OPT) et le cliché rétro-alvéolaire au niveau de la joue peuvent mettre en évidence des lithiases salivaires radio-opaques et calcinoses. De plus, ils permettent d'évaluer l'état dentaire et parodontal [131].
- **La Sialographie** ou radiographie avec préparation est l'une des plus anciennes techniques d'imagerie des glandes salivaires et consiste à injecter un produit de contraste dans la glande pour la rendre radio-opaque aux rayons X. On distingue la sialographie par rayon classique ou numérique et peut être interventionnelle et la sialo-IRM [101;132;135;136].
- **L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)** est une technique d'imagerie utilisant la résonance magnétique nucléaire (RMN), basée sur l'excitation et la relaxation des moments magnétiques des noyaux d'hydrogène présents dans les tissus. La claustrophobie, la grossesse, et la présence d'appareils électroniques corporels (pacemaker, certaines valves cardiaques, implants, neurostimulateurs et systèmes d'injection automatisé) contre-indiquent l'utilisation de l'IRM [66;68;69;137].
- **La sialo-IRM** est un examen qui est réalisé sans cathétérisme et sans aucune injection de produit de contraste. Cette technique tend à se développer et commence à prendre place dans l'arsenal thérapeutique. Ses contre-indications sont celles de l'IRM [69;138].
- **La Scintigraphie** est une technique d'imagerie médicale qui consiste en l'administration d'une molécule vectrice et d'un isotope radioactif (T99). Cette technique permet l'étude des glandes sub-mandibulaires et parotides [100;101;131;135;139].
- **L'Échographie** est une technique d'imagerie qui repose sur l'utilisation d'ultrasons émis par une sonde [101;140].
- **La Tomodensitométrie (TDM) ou scanner** est une technique d'imagerie basée sur l'absorption de rayons X par les tissus et qui permet une reconstruction numérique tridimensionnelle en coupes axiales[66;68;69;137].
- **La sialendoscopie** est une technique qui consiste à visualiser directement l'anatomie endocanalaire et son contenu grâce à une sonde munie de fibres optiques, appelé endoscope. Elle peut être à usage diagnostique ou alors thérapeutique, on la qualifie alors d'interventionnelle [141].
- **Le cône Beam ou imagerie par faisceau conique (CBCT)** est une méthode d'acquisition volumique utilisant les rayons X et fournissant une imagerie 3D de l'ensemble du massif facial. Cette technique est moins irradiante que le scanner mais permet une bonne visualisation des tissus durs, corps étrangers et infections. La sialographie 3D en Cône Beam est apparue il y a peu de temps et semble offrir une qualité diagnostique appréciée.

2.4.2. Synthèse des examens radiographiques [67;70;69;71;137;142;143]

Le choix de l'imagerie concernant les glandes salivaires dépend de l'examen clinique et de l'urgence de la situation. **L'échographie est l'examen de première intention pour les affections inflammatoires et infectieuses des glandes salivaires** car permet un diagnostic topographique simple du parenchyme glandulaire et des canaux mais ne permet pas d'accéder aux régions profondes de la face. Cette technique peut également guider une cytoponction de la glande parotide.

Concernant les pathologies canalaire et lithiasiques, les examens les plus pertinents sont les radiographies simples, la sialographie, la scintigraphie et la sialo-IRM. Cette dernière permet un bilan canalaire, parenchymateux et extra salivaire précis de l'ensemble des glandes salivaires dans un même temps opératoire.

L'IRM est un examen de choix pour la pathologie tumorale car permet une approche morphologique satisfaisante des tissus mous. Elle peut également être utilisée en amont d'une intervention chirurgicale ou pour réaliser le bilan d'extension tumorale. L'angio-IRM est parfois intéressante pour l'étude des tumeurs vasculaires.

Le scanner est un examen de choix en cas de pathologie d'urgence. Cette technique permet une cartographie lésionnelle, apprécie le retentissement des pathologies infectieuses et la présence de lithiasés. **Largement dominée par l'IRM à cause de son irradiation importante, la tomodynamométrie peut être utile afin de visualiser l'extension d'une tumeur et ses processus expansifs.**

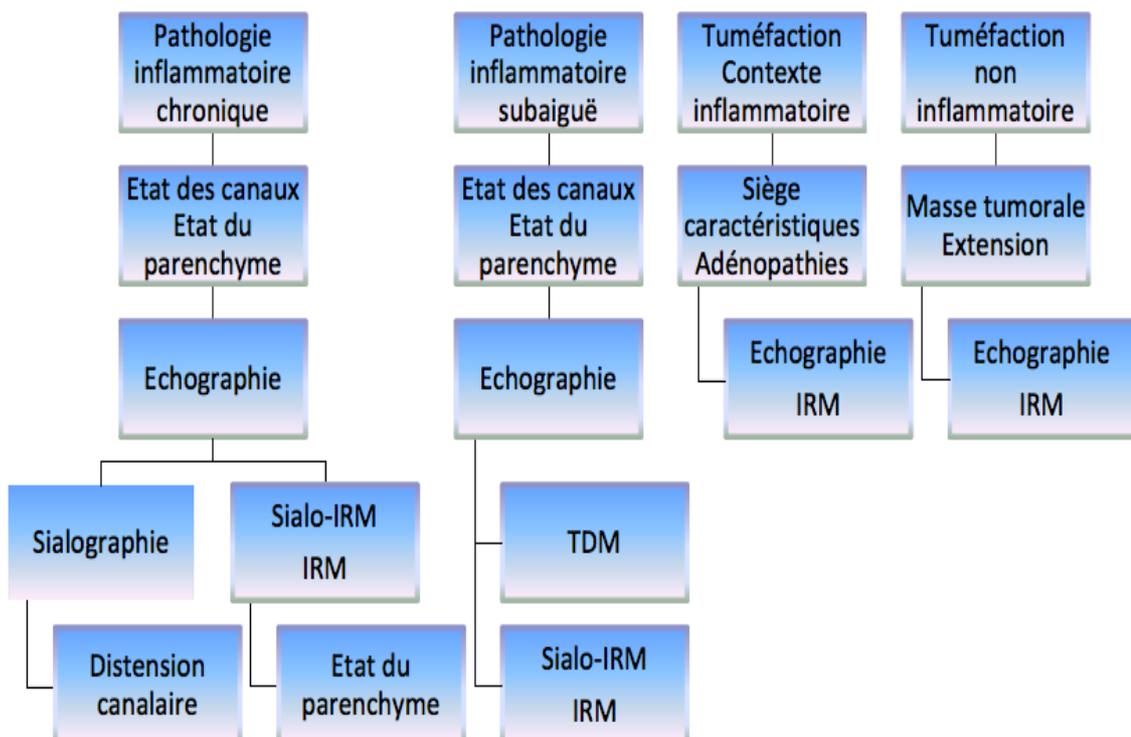


Illustration 12 : Choix de l'imagerie pour les pathologies des glandes salivaires [65;144].

L'ensemble de ces techniques diagnostiques s'appliquent essentiellement aux pathologies des glandes salivaires et dépendent des choix et compétences du praticien ou du service concerné. De nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur l'analyse ou le dosage de marqueurs biologiques salivaires se sont développées et offrent des possibilités inégalées quant à certaines pathologies locales et mêmes systémiques.

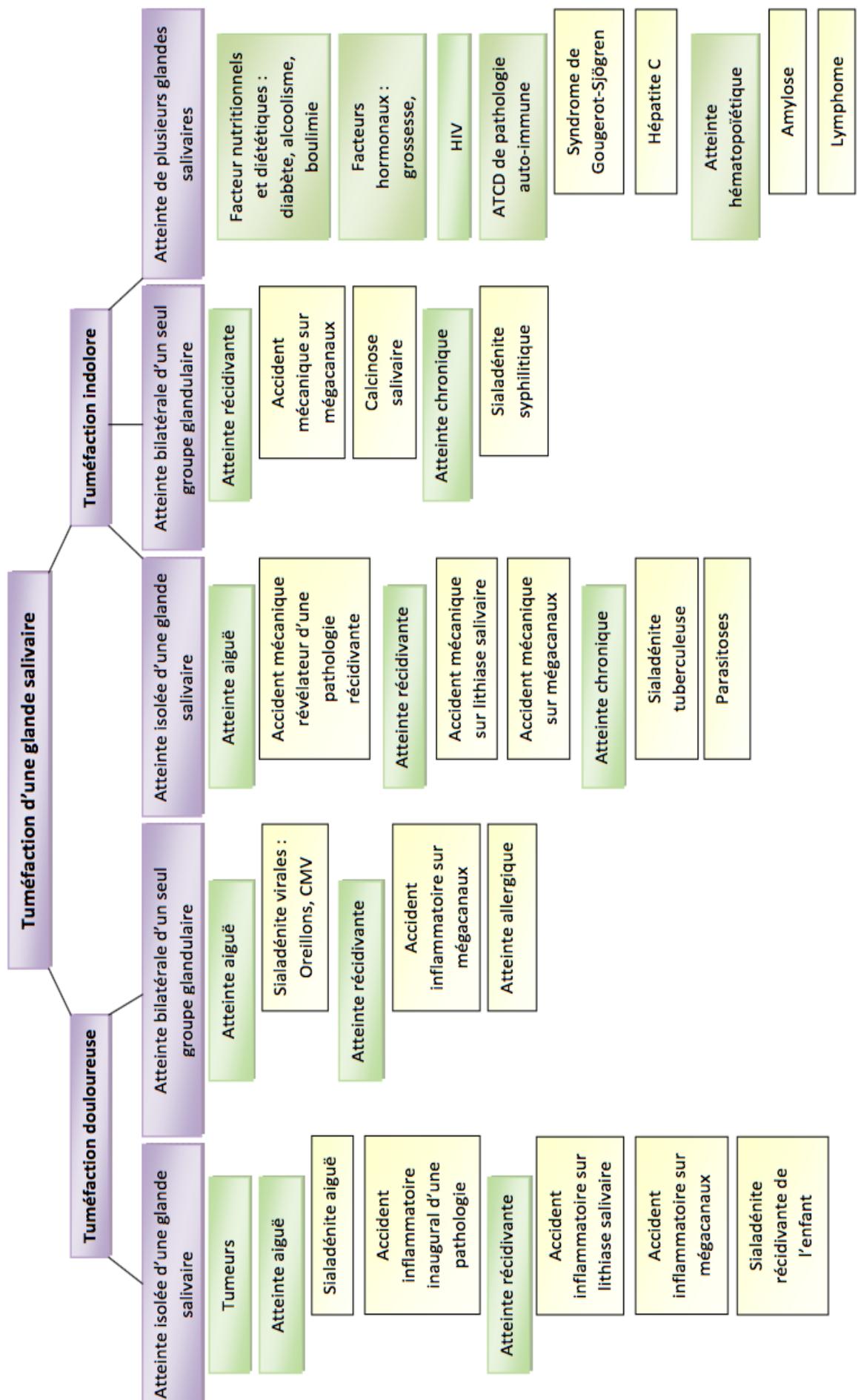


Illustration 13 : Arbre décisionnel diagnostique pour les pathologies des glandes salivaires [63;144].

PARTIE 3 : LES BIOMARQUEURS SALIVAIRES ET LEURS APPLICATIONS MÉDICALES

Avant d'aborder le concept de biomarqueur (BM) et de développer les principes inhérents à ses applications en médecine clinique, il paraît important de définir un certain nombre de prérequis. Ensuite, nous évoquerons l'analyse de BM salivaires avec ses aspects techniques, la pertinence des possibilités actuelles, ses limites et ses perspectives futures.

I. LA CONJONCTURE MÉDICALE ACTUELLE

D'une part, les profondes évolutions de la société (urbanisation, industrialisation) ont provoqué, au niveau des populations, un changement des modes de vie ainsi que l'exposition croissante de potentiels facteurs de risques (pollution, pesticides, antibiotiques, addictions...). La conséquence directe est l'augmentation sans précédent de l'incidence et de la prévalence d'un certain nombre de maladies chroniques (cardiovasculaires, pulmonaires, inflammatoires, auto-immunes, cancéreuses et mentales).

D'autre part, l'acquisition constante de connaissances sur le fonctionnement du corps humain et des maladies ; les innovations scientifiques de la recherche ainsi que leur diffusion, ont bouleversé le domaine de la santé au cours des dernières décennies.

La santé publique et la médecine doivent ainsi faire face continuellement à de nouveaux défis de prévention, de soin et de suivi afin de répondre à une demande grandissante de services médicaux.

1. LA RECHERCHE MÉDICALE ET LA MÉDECINE TRANSLATIONNELLE ^[145-148]

La médecine moderne est en étroite collaboration avec la recherche médicale qui fournit des informations précieuses à l'ensemble de la communauté scientifique sur la prédiction, le diagnostic, le traitement et le pronostic des maladies. On distingue **la recherche fondamentale**, qui s'intéresse aux mécanismes physiologiques et pathologiques ; et **la recherche clinique** (ou appliquée) qui étudie la sécurité et l'efficacité d'un dispositif médical dans un but précis, pratique, voire lucratif, via des « essais cliniques ». La relation croisée entre ces deux types de recherches, à travers des échanges entre laboratoires et pratiques cliniques, permet l'émergence de nouveaux concepts : **la recherche et la science translationnelle**. Ces disciplines visent à réaliser et optimiser des applications concrètes, en utilisant les théories scientifiques et les découvertes de laboratoire, afin de satisfaire des besoins médicaux et pharmaceutiques. Il en découle ainsi une **médecine translationnelle** qui a pour objectif d'améliorer la qualité des essais cliniques et des services de santé.

2. LA MÉDECINE FONDÉE SUR LE NIVEAU DE PREUVE ^[148-150]

L'interprétation de l'ensemble des données scientifiques par essais cliniques contrôlés, études cliniques systématiques et méta-analyses permet une évaluation de l'efficacité et des risques associés des pratiques cliniques, dispositifs médicaux et pharmaceutiques. Ces évaluations statistiques apportent ainsi **une gradation des recommandations et un niveau de preuve**. En s'appuyant sur ces éléments, les institutions de santé gouvernementales et indépendantes élaborent alors des « recommandations de bonne pratique » (RBP) à l'intention des professionnels de santé. En France, c'est la haute autorité de santé (HAS) qui possède une position centrale en matière d'élaboration et de diffusion de ces RBP. En collaboration avec l'assurance maladie et d'autres agences sanitaires, ces RBP sont vouées à orienter et réguler les pratiques médicales par le biais de moyens juridiques, politiques et médico-sociales (conventionnement, accréditations, certifications...).

3. **DE NOUVEAUX TRAITEMENTS PROMETTEURS** [151-158]

Parallèlement au développement de la recherche, la cancérologie, est un domaine en plein essor et les ressources nécessaires à la prise en charge d'une demande croissante de patients, sont considérables. De nouvelles possibilités de traitements voient le jour régulièrement, leurs applications sont spécifiques et souvent complémentaires des thérapeutiques anti-cancéreuses classiques représentées par la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces nouvelles options de soins sont le plus souvent pharmaceutiques et trouvent de nombreuses autres applications comme les maladies génétiques, cardiovasculaires, infectieuses, inflammatoires et auto-immunes. De nombreux termes sont ainsi apparus et il semble important de les définir :

- **Les biothérapies** sont des stratégies thérapeutiques et pharmaceutiques basées sur l'utilisation de molécules produites à partir d'un organisme vivant. Elles incluent les thérapies cellulaires, tissulaires, géniques, et les médicaments copiant des molécules naturelles du corps humain ou biomédicaments.
- **Les biomédicaments** sont synthétisés par des cellules ou bactéries et sont représentés majoritairement par les protéines recombinantes (modifiées par recombinaison génétique) comprenant les vaccins non vivants, les anticorps monoclonaux thérapeutiques, les hormones protéiques et de croissance, les cytokines, les enzymes...
- **Les thérapies ciblées** sont des traitements anti-cancéreux qui, contrairement aux chimiothérapies et leurs effets cytotoxiques, possèdent une plus grande spécificité d'action et une meilleure tolérance. Elles se composent essentiellement de « petites molécules » inhibitrices (au suffixe -nib), d'anticorps monoclonaux (au suffixe -mab), et de protéines de fusion (au suffixe -cept). L'objectif de ces thérapies est de limiter la croissance ou la propagation de tumeurs en bloquant des mécanismes biologiques cellulaires et moléculaires spécifiques. Le terme de thérapie ciblée est utilisé dans le cadre de la cancérologie, mais ces mêmes molécules sont utilisées pour d'autres pathologies sans que « thérapie ciblée » leur soit appropriée.
- **L'immunothérapie** vise à améliorer l'état d'immunité, face à une sensibilisation allergique ou une pathologie qui peut être tumorale, auto-immune ou inflammatoire. Cette thérapie ne désigne pas une classe de médicaments mais englobe une grande variété de thérapeutiques (petites molécules chimiques, allergènes, vaccins vivants ou non, anticorps thérapeutiques, thérapie cellulaire...)

L'ensemble de ces traitements ont pu voir le jour grâce aux progrès réalisés en génétique et biologie moléculaire. L'amélioration et la diffusion des nouvelles technologies de séquençage du génome humain, a permis d'accumuler des données que l'on peut qualifier d'immunogénomiques spécifiques de l'humain, de populations et même d'individus.

4. LA MÉDECINE DE PRÉCISION [147;149;150;157;159]

Cette nouvelle approche désignée par le terme de **médecine de précision** vise à cartographier la population en fonction de **facteurs génétiques constitutionnels** et **acquis** selon un **modèle probabiliste**. On parle également de **médecine stratifiée, de médecine personnalisée ou de médecine prédictive**. Un certain nombre d'informations sont obtenues sur **les prédispositions héréditaires, les influences environnementales, alimentaires et immunologiques, les pathologies, le portrait moléculaire d'une tumeur** voire même **l'efficacité d'un traitement ou d'un médicament**.

Cette médecine peut prétendre, d'une part, à identifier les facteurs de risque plus rapidement afin d'améliorer la prévention et d'autre part, à diagnostiquer les pathologies plus précocement pour accélérer leur prise en charge. D'autant plus que le soin et la surveillance du patient sont abordés de manière plus précise et plus efficace en tenant compte de ses besoins individuels.

5. LA MÉTAOMIQUE [150;152;159-163]

L'ensemble des données individuelles à composante génétique est désignée par « métaomique », qui comprend essentiellement le génome, le transcriptome, le protéome et le métabolome. Le génome, sous forme de molécules d'ADN, est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme ; le transcriptome, sous forme d'ARN, est obtenu par transcription de l'expression de portions du génome ; le protéome est représenté par les protéines obtenues après maturation et traduction des ARN messagers. Enfin, le métabolome correspond à un ensemble de petites molécules appelées métabolites susceptibles d'être trouvées dans un échantillon biologique. On distingue les métabolites endogènes issues du métabolisme ou exogènes lorsqu'il proviennent de l'extérieur. L'analyse de l'ensemble de ces éléments et de leurs concentrations dans un liquide biologique permet ainsi de définir une signature moléculaire qui dépend de nombreux facteurs individuels (génétiques, métaboliques, physiopathologiques et extérieurs). Cette signature moléculaire se caractérise alors par la présence de marqueurs biologiques, qui seront témoins de ces facteurs individuels.

II. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES OU BIOMARQUEURS

1. DÉFINITION [152;157;163-169]

On constate une démocratisation du terme **marqueur biologique** depuis les années 1950 ainsi que son abréviation **biomarqueur** (BM) dans les années 1980 au sein de la communauté scientifique. Ces BM trouvent leurs applications en médecine clinique depuis Hippocrate à Claude Bernard, en passant par Bence Jones, et concernent dorénavant, de nombreux domaines biomédicaux (toxicologie, épidémiologie, biologie cellulaire et moléculaire, pharmacologie, génétique, nutrition, oncologie etc...). Nombre d'institutions scientifiques ont, depuis le début des années 90, proposé une définition par le biais d'ouvrages et monographies et celle qui apparaît la plus pertinente et de fait, la plus acceptée est la suivante : **un biomarqueur est une caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogéniques ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique**. Ces marqueurs peuvent être physiologiques, histologiques, radiographiques ou moléculaires (génomiques, protéomiques, métabolomiques, pharmacologiques...). Récemment, la recherche clinique s'est intéressée de près à ce que ces BM peuvent apporter pour le diagnostic, le traitement et le suivi de nombreuses maladies chroniques.

2. CLASSIFICATIONS [167-169]

De nombreux auteurs ont proposé une classification des BM en fonction de leur type et leur utilité. Initialement, on distinguait les BM d'exposition, d'effet et de susceptibilité.

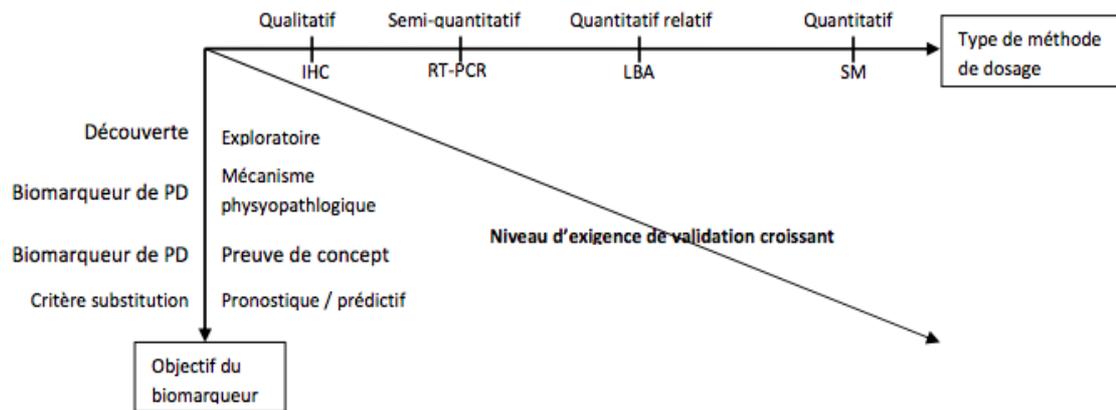
En 2016, la FDA et la NIH proposent conjointement un glossaire nouveau avec cette classification:

- **Un BM de susceptibilité (ou de risque)** indique le potentiel de développement d'une maladie ou d'un état pathologique chez un individu.
- **Un BM diagnostique** permet de détecter ou de confirmer la présence d'une maladie, ou d'identifier un sous-type de la maladie.
- **Le BM de surveillance** permet d'évaluer le statut d'une maladie ou d'un état pathologique, ou l'effet d'une exposition à un produit médical ou un agent environnemental.
- **Le BM pronostique** permet d'évaluer la probabilité de survenue d'un événement clinique, la récurrence de la maladie, ou la progression chez les patients de la maladie ou de l'état médical d'intérêt.
- **Le BM prédictif** permet d'identifier les individus qui sont plus susceptibles que les individus similaires sans le BM, de ressentir un effet favorable ou défavorable de l'exposition à un produit médical ou à un agent environnemental.
- **Le BM de réponse (ou pharmacodynamique)** permet d'évaluer la réponse biologique produite chez une personne qui a été exposée à un produit médical ou à un agent environnemental.
- **Le BM de sécurité** permet d'évaluer la probabilité, la présence ou l'étendue de la toxicité comme effet indésirable d'un produit médical ou agent environnemental.

D'une certaine manière, ces définitions peuvent se confondre mais il est évident que l'usage de ces BM diffère selon la situation en fonction du sujet, de ses caractéristiques, de son environnement, de ses pathologies, de ses traitements... Outre leurs utilisations en toxicologie, leurs intérêts purement cliniques paraissent désormais incontournables.

3. LES BIOMARQUEURS COMME CRITÈRES DE SUBSTITUTION [164;166;167;170-172]

- **Les critères cliniques** (« *clinical endpoint* ») sont les critères de jugement qui correspondent aux objectifs thérapeutiques d'un traitement. Leur nature varie en fonction de l'objectif thérapeutique. **Ils sont le reflet du ressenti du patient, de ses fonctions et de sa survie.**
 - **Un critère intermédiaire** (« *Direct endpoint* » ou « *Primary endpoint* ») est une caractéristique mesurée et évaluée qui potentiellement peut représenter un critère clinique. Un critère intermédiaire peut ainsi devenir un paramètre de substitution, s'il respecte un certain nombre de critères de validité (variabilité, sensibilité, spécificité, reproductibilité, fiabilité, répétabilité, exactitude...).
 - **Le paramètre de substitution** est donc un BM qui se révèle être un élément prédictif d'un risque de la maladie et peut potentiellement être utilisé en tant que ou à la place de mesures cliniques. Il s'avère que ce BM peut prétendre à **prédire un bénéfice ou un préjudice clinique** (ou un manque de bénéfice ou de préjudice clinique) et va donc **influencer la prise de décisions thérapeutiques.**



IHC = Méthode de dosage immunohistochimique ; RT-PCR = Technique de réaction en chaîne par polymérase utilisant une rétrotranscriptase ; LBA = Dosage ligand-récepteur ; SM = Spectrométrie de Masse ; PD= Pharmacodynamie.

Illustration 14 : Niveaux de validation requis en fonction du caractère de la variable biologique reflétée par le biomarqueur [173].

On peut citer plusieurs exemples de paramètres de substitution déjà existants et ancrés dans les pratiques médicales comme le taux de cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité) et la pression artérielle pour les maladies cardiovasculaires (MCV) ; la densité osseuse pour l'ostéoporose ; la résistance à l'insuline et l'hyperglycémie dans le diabète de type 2...

4. LES PRÉLÈVEMENTS ET SPÉCIFICITÉS BIOLOGIQUES [164-269]

Les BM sont mis en évidence par l'analyse d'échantillons biologiques prélevés sur un organisme. Les prélèvements peuvent être issus de milieux liquides (sang, urine, salive...), ou solides (tissus prélevés par biopsie, selles) voire même gazeux (inhalations). La présence de BM et leurs concentrations peuvent être **spécifiques** d'un ou plusieurs tissus ou liquides biologiques. Ainsi, on pourra retrouver des BM communs ou au contraire spécifiques d'organes, de tissus, de cellules, de milieux biologiques ou même de tumeurs.

Les liquides biologiques, notamment le plasma sanguin, présentent l'avantage intéressant d'être **le siège de nombreuses interactions locales et systémiques**, si bien que l'analyse de leurs éléments circulants représente depuis longtemps des **outils diagnostiques** indispensables en médecine moderne. Ces liquides biologiques peuvent refléter **l'état physiologique** du corps et il serait ainsi possible grâce aux BM, d'évaluer **l'influence des variations métaboliques, nutritionnelles, endocrinologiques, pathologiques voire émotionnelles et psychologiques**.

La salive est liquide biologique qui dispose de relativement peu d'interactions systémiques (comparé au plasma et à l'urine par exemple), mais son prélèvement a l'avantage d'être **aisé, peu coûteux et non invasif**. Son utilisation comme détection de la consommation de substances soumises à une interdiction ou à une législation particulière (alcool, cannabis, autres stupéfiants et produits dopants) est bien connue mais d'autres possibilités commencent à apparaître, notamment pour **le dosage d'hormones circulantes, le diagnostic de maladies et le suivi thérapeutique**.^[174-180]

III. LES BIOMARQUEURS SALIVAIRES

L'analyse de BM par la salive présente des avantages non négligeables par rapport à d'autres fluides biologiques, toutefois leur identification et leur quantification exigent des ressources considérables de la part des laboratoires de recherche.

1. ASPECTS TECHNIQUES ET MÉTHODES [159;269;221;222]

- **Les techniques de prélèvement salivaire** varient et dépendent notamment de la nature du BM recherché. On distingue les méthodes de prélèvement par canule, par absorption ou par « crachat salivaire ». Ces analyses peuvent intéresser la salive stimulée ou non stimulée, le type de stimulation pouvant être gustatif par l'acide citrique ou par mastication. Une augmentation du débit se traduit par une diminution de concentration des composants salivaires si bien que les prélèvements portent principalement sur **la salive non stimulée**. On peut évoquer également la commercialisation de dispositifs spécifiques incluant un rinçage, mais la présence d'additifs et le pH de la solution auraient une influence sur certains analytes (par exemple l'acide citrique modifierait la concentration de certaines hormones comme le cortisol et la testostérone).
- **Le conditionnement** de l'échantillon est soumis à centrifugation et à l'utilisation de stabilisateurs et inhibiteurs de protéases bactériennes pour limiter la dégradation de nombreuses molécules.
- **Le stockage** se fait dans un environnement réfrigéré (4°, -20°, -80° selon les BM et le temps de conservation) pour empêcher la contamination bactérienne.
- **L'analyse** de ces BM se fait grâce à des **techniques de biologie moléculaire complexes** pour permettre leur **identification, leur quantification, voire même leurs modifications structurales**. Les méthodes employées font intervenir et combiner des **techniques d'amplification, de séparations et de détection d'immunohistochimie** comme la spectrométrie de masse, l'électrophorèse sur gel, l'immunomarquage couplé à un agent fluorescent ou enzymatique (ELISA), la réaction de polymérisation en chaîne (qui peut être associée à la transcriptase inverse), le transfert ou « *blotting* », la désorption-ionisation laser assistée par matrice, la chromatographie en phase liquide...

	Biomarqueur génomique	Biomarqueur transcriptomique	Biomarqueur protéomique	Biomarqueur métabolomique
Technique à bas débit	Technique de séquençage	PCR Northern blot		RMN Chromatographie en phase gazeuse
Technique à moyen débit	Spectrométrie de masse	SAGE	Spectrométrie de masse ELISA	Chromatographie Liquide/Spectrométrie de Masse
Technique à haut débit	PCR	Puce à ADN	Puce à protéines Puce à anticorps	

SAGE : « Serial Analysis of Gene Expression » ; ELISA : « Enzyme Linked ImmunoSorbant Assay » ; RMN: Résonance Magnétique Nucléaire ; PCR : « Polymerase Chain Reaction »

Tableau 9 : Techniques d'identification et de quantification des biomarqueurs [173].

2. LA STANDARDISATION DES DONNÉES [181-184]

Comme nous l'avons vu, la sécrétion salivaire est influencée par un important panel de **facteurs individuels et situationnels**. La nature des BM recherchés peut être extrêmement variée : **matériel génétique (ADN, ARN, microARN), protéines, métabolites** ; elle va donc influencer sur le choix des techniques de prélèvement, de conditionnement, de stockage mais surtout d'analyses de laboratoire, qui peuvent être également très diversifiées. Par conséquent, la **standardisation de mesure des données et des paramètres intralaboratoires et interlaboratoires** semble à priori délicate et pourra prendre du temps au vu de l'**incroyable variabilité des BM, des procédures et des protocoles**.

3. DES BIOMARQUEURS SALIVAIRES PERTINENTS [184-186]

On distingue les BM par leur origine, ils peuvent être **endogènes** et produits par l'organisme ou par des processus pathologiques internes ou **exogènes** qui peuvent être issu d'autres organismes microbiologiques, de xénobiotiques ou de médicaments.

On remarque que certains BM sont spécifiques de la salive, d'autres sont également retrouvés dans le sang ou les urines et certains ont même **leur concentration salivaire corrélée à leur concentration plasmatique**.

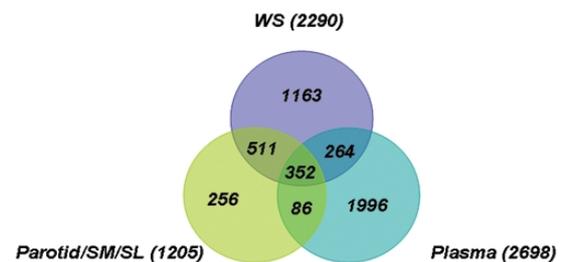


Illustration 15 : Comparaison des protéomes plasmatiques et salivaires [186].
WS : salive totale ; SM : glande sub-mandibulaire ; SL : glande sublinguale.

L'étude des molécules salivaires qu'elles soient spécifiques ou non, et représentatives de la concentration plasmatique ou non, semble une piste intéressante pour le diagnostic et le suivi de nombreuses déficiences et maladies.

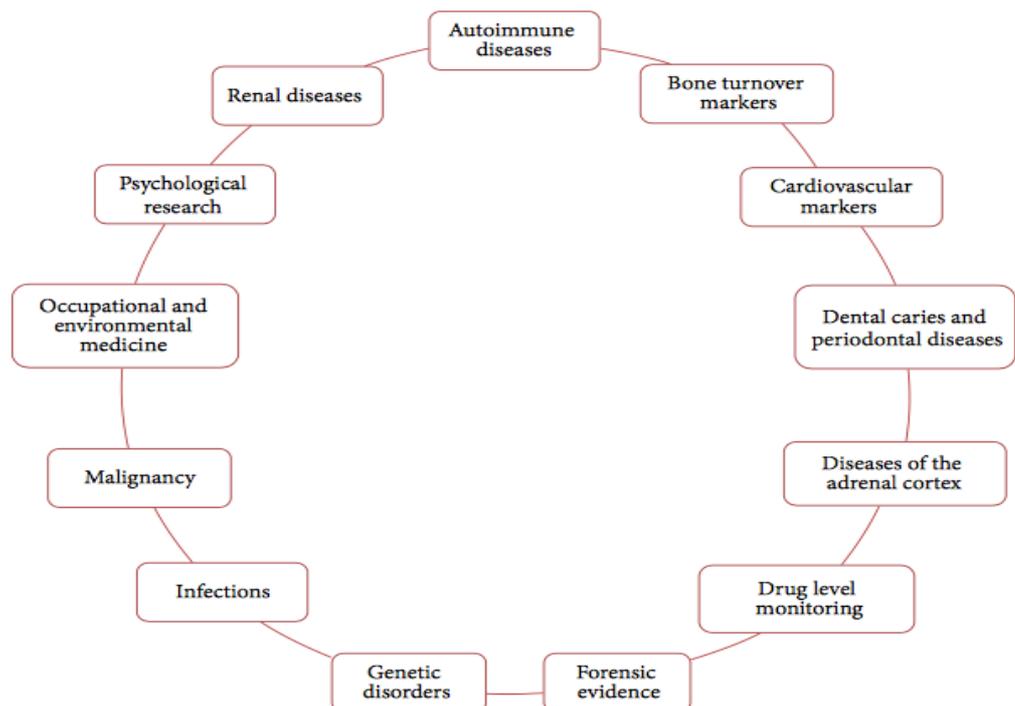


Illustration 16 : Applications médicales potentielles des biomarqueurs salivaires [178].

3.1. **DES BIOMARQUEURS ENDOCRINIENS** [187;188]

Un certain nombre d'hormones salivaires (notamment les hormones stéroïdes) sont issues d'une diffusion passive et peuvent être dosées de manière relativement précise car leurs **concentrations salivaires et plasmatique sont corrélées**.

- **Le cortisol** est un glucocorticoïde dont la sécrétion surrénalienne est dépendante de l'adrénocorticotrophine hypophysaire (ACTH). Une **hypercortisolémie** peut être liée à certaines affections comme la **maladie d'Alzheimer, les risques et maladies cardiovasculaires, le syndrome et la maladie de Cushing, une tumeur d'une ou des glandes surrénales, ou des troubles psychiatriques** (anxiété, dépression, anorexie..). La concentration du cortisol salivaire pourrait également se révéler un BM intéressant dans les **phénomènes inflammatoires** et lors de **corticothérapie au long cours** pour éviter les surdosages et limiter les effets secondaires associés.
- Le dosage des **hormones sexuelles** par la salive (œstrogène, œstradiol, testostérone, progestérone, précurseurs et dérivés) permettrait le diagnostic de diverses anomalies comme **l'hyperandrogénisme** chez la femme (cause d'hirsutisme, d'acné ou conséquence de la maladie de Stein-Leventhal - ou polykystose ovarienne), de **déficience androgénique** chez l'homme et d'**hypogonadisme**. L'équilibre des hormones stéroïdiennes est impliqué dans de nombreux systèmes et mécanismes du corps humain comme **la croissance, le développement et le fonctionnement des organes génitaux** (régulation du cycle menstruel, spermatogénèse, libido, fonction érectile), **la santé cardiovasculaire** (souplesse des parois, formation des globules rouges, métabolisme du cholestérol), **le maintien de l'équilibre osseux**, le fonctionnement cognitif et neurologique (la mémoire, l'humeur, les émotions...), la peau (régulation du collagène et de l'élastine), les muscles, la pilosité...
- D'autres hormones stéroïdiennes peuvent présenter des pistes intéressantes comme la 17-OHP qui peut être évaluée pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de **l'hyperplasie surrénalienne congénitale**.
- Le dosage d'hormones stéroïdiennes demeure intéressant pour évaluer et adapter les entraînements sportifs des athlètes. De plus, un contrôle anti-dopage est fréquent lors des compétitions pour détecter la présence de protéines synthétiques recombinantes comme **certains stéroïdes androgènes anabolisants (SAA) ou cytokines comme l'érythropoïétine (EPO)**.
- Le dosage salivaire de la **mélatonine** pourrait se montrer intéressant au vu de ses implications en chronobiologie et en psychiatrie.

Hormone	Corrélation (r)	conditions	rapport salive/plasma	remarques	références
Cortisol	0.97 (free)	Cushing, Addison, stress, stim. par insuline ou ACTH	< 1.0	Enzym. dégrad.?	Peters, 1982; Vining, 1983
(Cortisone)	(mauvaise)		(> 1.0)	(prod. par 11 β HSD2)	Vining & McGinley, 1986
17-OH Prog	0.97 (tot)	Hyperplasie surrénalienne			Price, 1979
Aldostérone	0.92 - 0.96	Conn	~ 0.3	Nécessite une extraction préalable	McVie, 1979, Hubl, 1983, Atherden, 1985
Testostérone	0.79 - 0.97 (free) 0.70 - 0.87 (tot)	Hyperandrogénisme, PCOS	1.0 - 4.0 (free) 1.5 - 7.5 % (t)	Variabilité interlaboratoire	Gaskell, 1980; Baxendale, 1982; Vittek, 1985; Riad, 1982; Rey, 1988
DHEA (DHEAS)			1.5 - 7.5 % 1% (free)	Dépend du flux saliv.	Gaskell, 1980 Vining & McGinley, 1986
Androstènedione DHT	0.92 (free) 0.82 (free)			Transf en testo par cell. épithéliales	Baxendale, 1983
Estradiol Estriol	0.78 (f); 0.82 (t) 0.98 (f)	Cycle menstruel Grossesse	~1.0 (free) (1-2% (tot))		Wang, 1986; Evans 1980; Kundu, 1983, Vining, 1983
Progestérone	0.47 - 0.88 (tot)	Cycle menstruel Accouchement prém.			Luisi, 1981; Choe, 1983; Lu, 1999; De Boever, 1986
Insuline	0.50 - 0.91	Obésité, OGT		Cinétique retardée (30 min)	Marchetti, 1986, 1988; Fekete, 1993; Pasic, 1988 Vining, 1983
hCG	0.56				

Tableau 10 : Corrélation des concentrations d'hormones plasmatiques et salivaires [189].

3.2. DES BIOMARQUEURS DU STRESS OXYDATIF [190-195]

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et celles de l'azote (ERN) constituent l'ensemble des molécules dites **pro-oxydantes**. Ces éléments sont produits par l'organisme lors de **nombreux mécanismes cellulaires et moléculaires** (inflammation, ischémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, équilibre ferrique...) et peuvent être également influencés par des événements extérieurs tels que les radiations ionisantes, les ultraviolets, les toxiques (métaux lourds, tabac, xénobiotiques, toxines bactériennes...). Ces molécules pro-oxydantes sont neutralisées par des mécanismes cellulaires et enzymatiques physiologiques divers, par l'apport nutritionnel d'antioxydants ainsi que par l'exercice. **Le stress oxydatif (SO)** correspond à un **déséquilibre de l'oxydoréduction**, se traduisant par des dommages au niveau moléculaire, cellulaire et tissulaire.

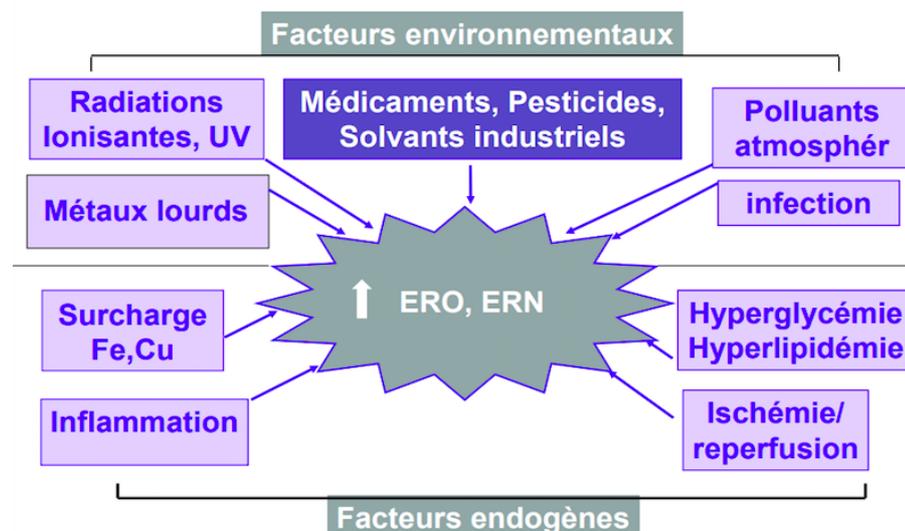


Illustration 17 : Facteurs influant sur le stress oxydatif par augmentation de production d'ERO et ERN [196].

ERO: espèces réactives de l'oxygène ; ERN : espèces réactives de l'azote.

Le SO est impliqué dans les phénomènes de **l'inflammation, du vieillissement, ainsi que dans de nombreuses affections** (stomatites, diabète gestationnel, intoxications fœtales (drogues, alcool, tabac), infections, maladies chroniques (les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales, le Diabète, les troubles neuropsychiatriques, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le syndrome métabolique, les maladies auto-immunes et inflammatoires...) et cancéreuses.

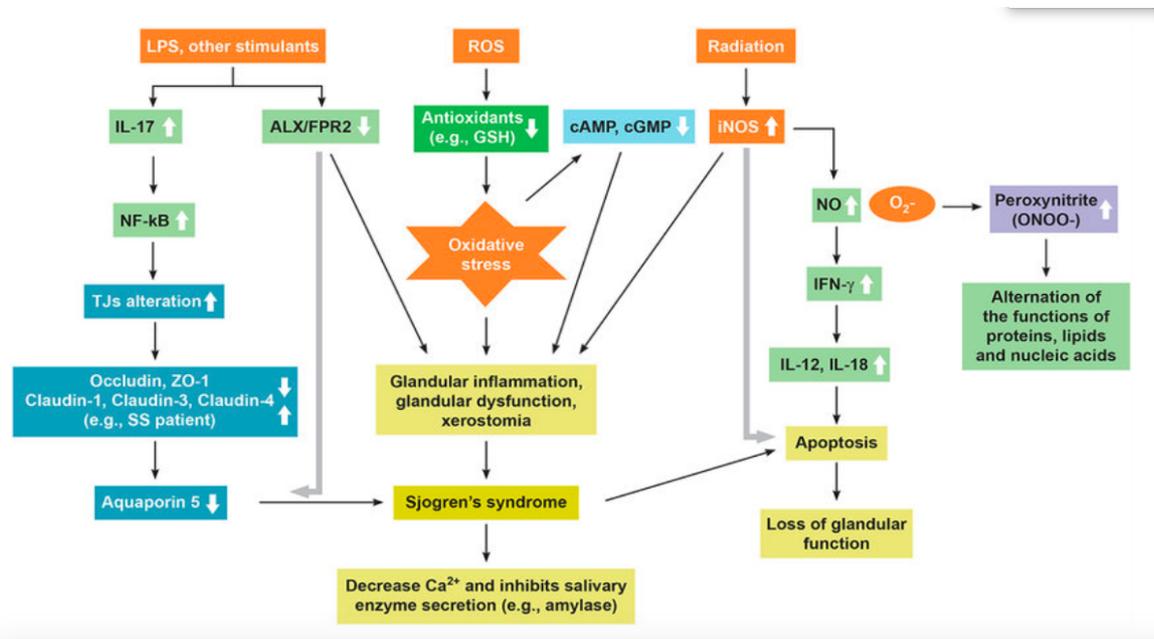


Illustration 18: Un possible lien entre inflammation glandulaire et hyposialie [47].

De nombreuses molécules impliquées dans ces mécanismes pourraient potentiellement être étudiées pour améliorer l'état de santé général, la prévention, le suivi et le pronostic de maladies. Comme BM du SO, on peut citer certaines enzymes comme la superoxyde dismutase, la catalase, celles qui permettent l'équilibre d'oxydoréduction du glutathion ; d'autres non-enzymatiques : le malondialdéhyde (MDA), les protéines thiols (notamment les TBARS), le taux de carbonylation de protéines et de lipides, certains marqueurs de l'inflammation (les cytokines, VEGF, HGF), les produits de glycation avancée (AGE) et bien d'autres... **Plusieurs combinaisons de BM appelées « Total oxydant capacity »** (TAC) ont été étudiées et certaines s'avèrent être de bons indicateurs du SO. Il a été montré une corrélation entre ces TAC et l'hygiène bucco-dentaire, la présence de carie, de maladie parodontale, d'infections et de maladies orales sévères.

Marqueurs enzymatiques	Marqueurs non-enzymatiques	Combinaisons de biomarqueurs TAC Total antioxydant capacity
superoxyde dismutase - catalase glutathione peroxydase glutathione reductase	MDA protéines thiols (TBARS) taux de carbonylation acide urique Cytokines - VEGF - HGF produits de glycation avancée isoprostanes (8-epi-PGF2alpha) 8-oxodG	

Tableau 11 : Quelques biomarqueurs du stress oxydatif d'après [190].

3.3. DES BIOMARQUEURS COMMUNS [7;177;192;197-199]

On observe ainsi la présence de molécules, de modification de leur concentration ou de leur structure comme **témoins de conditions physiopathologiques** comme pour les marqueurs du SO, les hormones (cortisol et SAA). **De nombreuses protéines sont retrouvées dans la salive chez des sujets atteints de différentes pathologies et semblent être témoins de réactions immuno-inflammatoires caractéristiques.**

Il a été établi par exemple une corrélation entre l'augmentation du taux de **lysozyme salivaire** et la présence de caries, de maladie parodontale (MP), d'infections orales (sialadénites notamment) et générales, du SGS, de sarcoïdose, de conditions inflammatoires de manière générale et de maladies et syndromes systémiques (MCV, hyperglycémie, syndrome métabolique, obésité).

Les MPs et MCV sont en corrélation avec une augmentation du taux de **protéine C-réactive salivaire (CRPS)** ainsi que **d'autres molécules pro-inflammatoires** comme certaines **métalloprotéases (MMP) (8, 9 et 13), et leurs inhibiteurs (TIMPs), l'interleukine (IL) 1 β , la prostaglandine E2, TNF- α ...**

Une augmentation de la **CRPS** a également été retrouvée chez des patients **en état de stress post-traumatique (ESPT) et dans les maladies rénales chroniques.**

MMP et TIMPs se retrouvent également augmentés lors **d'état infectieux (VIH), dans le diabète (de type 1 et 2), dans de nombreux cancers et dans le myélome multiple.**

L'IL-1 β se voit augmenté également dans de nombreux cancers et dans les affections musculo-articulaires.

L' α -2 macroglobuline a été retrouvée augmentée dans la **MP, l'ESPT, dans les MCV et dans les maladies rénales chroniques.**

De nombreuses molécules bactériennes (lipopolysaccharides, enzymes et produits métaboliques) et microARNs sont retrouvés dans la MP et les HNSCC.

Molécules dont la présence ou la concentration est modifiée	Maladies ou syndromes associés
Lysozyme	Maladie parodontale – états infectieux – Syndrome de gougerot-sjogrën – maladies cardiovasculaires – Sarcoïdose – syndrome métabolique - obésité
Protéine c-réactive	Maladie parodontale - maladies cardiovasculaires maladies rénales chroniques Etat de stress post-traumatique
Métalloprotéases MMPs (8 et 9) et inhibiteurs TIMPs	Maladie parodontale- maladies cardiovasculaires états infectieux - Diabète - cancers
Interleukine- β	Maladie parodontale - maladies cardiovasculaires - Affections musculo-articulaires
α -macroglobuline	Maladie parodontale maladies cardiovasculaires - maladies rénales chroniques - Etat de stress post-traumatique
Facteur de nécrose tumorale α (TNF- α)	Maladie parodontale - maladies cardiovasculaires - cancers
Éléments du métabolisme bactérien (LPS, enzymes, produits, miARNs)	Maladie parodontale - cancers de la tête et du cou
Lactoferrine – anhydrase carbonique amylase – acide urique – défensines cystatines calprotectine histatines peroxydase – lactate déshydrogénase albumine...	Divers

Tableau 12 : Biomarqueurs communs et pathologies associées d'après [7].

3.4. LA MALADIE PARODONTALE [200]

La MP correspond à une maladie multifactorielle d'origine bactérienne qui inclut un ensemble d'affections que sont **la gingivite et la parodontite** (dans sa forme chronique ou agressive). Le facteur étiologique principal réside dans la **perturbation de l'équilibre entre les agressions du microbiote oral et la réponse immunitaire de l'hôte**. Ces MPs se traduisent par une altération des structures supports des dents (ou parodonte), objectivée par **l'inflammation gingivale, la perte progressive de l'attache épithélio-conjonctive, la migration apicale de la poche épithéliale, la présence de récessions gingivales, la destruction osseuse par résorption, des mobilités dentaires**. La MP représente la première cause d'édentement dans les pays industrialisés.

3.4.1. Le microbiome buccal [7;197-204]

L'étude du microbiote buccal a permis d'établir que **certaines espèces bactériennes** sont plus souvent retrouvées dans la MP et seraient ainsi **parodontopathogènes**. *Socransky* a défini des **complexes** pour **cartographier** les souches bactériennes selon leurs **interrelations** ainsi que leur caractère parodontopathique. Les bactéries des complexes **orange** (notamment *prevotella intermedia*, *p. nigerescens* et les sous-espèces de *fusobacterium nucleatum*), **rouge** (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella Forsythia* et *Treponema denticola*) et *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* formant un complexe à lui seul, sont les plus caractéristiques de la MP. **Leur identification et leur quantification**, grâce aux techniques de RT-PCR notamment, permettent de donner des informations sur la susceptibilité des patients, l'activité de la MP selon les sites et l'efficacité de la stratégie thérapeutique. **L'ensemble des produits bactériens, notamment certaines enzymes protéolytiques et les immunoglobulines spécifiques** (A surtout, G et M également) sont des BM avérés de la MP et sont déjà utilisés depuis de nombreuses années.

3.4.2. Les biomarqueurs moléculaires de la maladie parodontale [7;174-176;181;197;205-213]

Comme nous l'avons vu précédemment, certaines molécules impliquées dans les mécanismes du SO et de l'immuno-inflammation voient leur concentration modifiée et représentent des BM potentiels de la MP. **Il a été montré que leurs analyses diffèrent selon la forme de la MP, son activité et sa sévérité**. Certains BM ont même été corrélés avec certains signes cliniques de la MP notamment **l'inflammation gingivale, la profondeur de poche et la perte d'attache**. Comme on l'a vu précédemment, de nombreuses molécules impliquées dans les mécanismes du SO et de l'immuno-inflammation représentent des biomarqueurs de la MP. Ce sont principalement des **cytokines, chimiokines, enzymes et immunoglobulines** (les aminotransférases, certaines MMP (8, 9 et 13) et TIMP (1 et 4), l'adrénomédulline, la MIP1, l'IL-1 β , 6, et 18, la TLR4, la β -glucuronidase, cathepsin G et neutrophile élastase, gélatinases, collagenases) et de nombreux microARNs...

La sévérité de l'atteinte osseuse et la résorption de l'os alvéolaire pourraient également être évaluées grâce à différentes molécules impliquées dans **le remaniement osseux** (l'alkaline phosphatase, le RANKL, l'ostéoprotégerine, l'ostéocalcine, l'ostéonectine, le facteur de croissance hépatocytaire(HGF), le propeptide C-terminal du collagène type I et les autres telopeptidases du collagène, les MMPs 9 et 13 ou la pyridinoline). Certains BM de la MP (notamment MMP-8) semblent être également indicateurs de **la péri-implantite et de l'ostéoporose**. **Les composants soufrés volatils** comme le sulfure d'hydrogène, le méthyl-mercaptan, la pyridine et la picoline seraient indicateurs d'une **halitose**.

3.5. **BIOMARQUEURS DU RISQUE CARIEUX** [7;181;197;203;210;214-217]

Il a été montré que **certaines souches bactériennes** seraient liées à un **risque carieux individuel** (RCI) augmenté, cela concerne certaines espèces du genre *Streptococcus* (*mutans*, *sobrinus*, *mitis* et *salivarius*), les espèces du genre *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Actinomyces* et *Veillonella* ainsi que la levure *Candida Albicans*.

De nombreux électrolytes s'avèrent être des éléments hautement protecteurs face aux processus carieux comme Ca^{2+} , F^- , PO_4^{3-} , HCO_3^- .

Les IgA, G et M, les agglutinines, l'amylase, les peptides antimicrobiens, les lyzozymes, la lactoferrine, les glycoprotéines muqueuses, la concentration totale des protéines, le débit salivaire, le pH, le pouvoir tampon et la clairance du sucre ont été corrélés au RCI.

Certaines protéines (l'histatine-5, la peroxydase, sIgA, la β défensine-2) ont vu leur concentration augmenter chez des patients polycariieux et seraient d'excellents indicateurs du RCI.

3.6. **RELATIONS ENTRE FLORE ORALE ET MALADIES** [7;208;213;218;219]

La présence locale de bactéries buccales peut être en lien avec des affections diverses et variées souvent en rapport avec **la sphère ORL et le microbiote gastro-intestinal**.

Tout d'abord, **les herpèsvirus ont un caractère parodontopathique** et peuvent être en relation avec des encéphalites, pneumonies et différents cancers. **Le papillomavirus** aurait également un rapport étroit avec la MP et certains cancers oraux et de la tête et du cou. De nombreuses bactéries orales (*Haemophilus influenza*, *pseudomonas spp*, *acinetobacter spp*, *s. pyogènes*, *neisseria meningitida*, *streptococcus pneumoniae*) peuvent provoquer méningites, pathologies respiratoires, fièvres, septicémies, cellulites. Certaines infections sexuellement transmissibles (la blennorragie, la syphilis) sont en lien avec des infections orales aiguës et chroniques.

La présence d'*Helicobacter pylori* est impliquée dans **certaines pathologies chroniques de l'estomac** (gastrites, ulcères et adénocarcinome gastrique).

Staphylococcus spp a été mis en cause concernant la **péri-implantite**.

Capnocytophaga gingivalis, *Prevotella melaninogenica* et *Streptococcus mitis* sont en étroite relation avec les **carcinomes épidermoïdes oraux**.

Le microbiote oral serait également impliqué dans la **maladie de Crohn, la pancréatite chronique, le cancer du pancréas, le syndrome métabolique et l'obésité et, notamment, les cancers oraux et ceux de la tête et du cou**.

Inversement, **des infections systémiques auraient une influence sur la MP, les glandes salivaires, la présence de mucosites**. Par exemple, l'**Hépatite C** en plus d'induire insuffisance rénale, cirrhose et carcinomes hépatocellulaires, serait en cause de **MP, SGS et sialadénites**.

3.7. LES MALADIES SYSTÉMIQUES

3.7.1. Les maladies infectieuses [7;178;180;197;208;218]

Le **diagnostic des maladies infectieuses** se fait depuis un certain temps via la **détection d'antigènes, d'anticorps ou de matériel génétique spécifique** de l'agent en cause. Ainsi, **l'HIV (1et 2), les hépatites A, B et C, la rougeole, la rubéole, les oreillons**, la dengue, la malaria, Ebola, **les herpèsvirus** (HSV, EBV, CMV, VZV, HHV-6), **la bacille de Koch** et certains pneumocoques peuvent être diagnostiqués par la salive. Les tests sont parfois caractérisés par une **moindre validité intrinsèque** mais ont l'avantage évident de **réduire le risque de contamination sanguine**, même si certaines infections se transmettent par la salive.

3.7.2. Les maladies cardiovasculaires [7;165;175;178;181;186;208;214;218;220]

Il existe nombre de BM des MCV qui ont été corrélés à **l'hypertension artérielle ou l'athérosclérose**, et certains sont mêmes **prédictifs d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral**. Les troponines cardiaques I (TnI) et T (TnT), la créatine kinase MP (CK-MB), la CK totale, la myoglobine et la lactate déshydrogénase seraient des BM de l'ischémie myocardique et de la nécrose associée. A ceux déjà cités auparavant (TNF- α , CRP, MMP8-9, l' α -2 macroglobuline, la prostaglandine E2, l'IL-1 β), on peut ajouter la MPO, la cystatine C, le GDF-15 et bien d'autres.

3.7.3. Les maladies rénales [7;197;178;218]

Il a été mis en évidence un certain nombre de BM en relation avec les **maladies rénales chroniques** comme la **créatinine salivaire** qui pourrait remplacer les tests sanguins, **l'acide urique** qui pourrait être indicateur de **l'efficacité des dialyses**, les nitrites (NO), la clairance de la caféine. Les IgA et G et la CRP semblent augmentés après traitement d'hémodialyse. On pourrait ainsi envisager que certains de ces BM seraient utiles pour le monitoring des maladies rénales chroniques.

3.7.4. Les maladies auto-immunes

3.7.4.1. Le diabète et résistance a l'insuline [7;221;222]

Le diabète est une maladie chronique qui peut se présenter sous deux formes, la première est caractérisée par une **production insuffisante d'insuline par le pancréas** et la seconde par une **impossibilité d'utilisation de l'insuline produite**. L'hyperglycémie peut se traduire par de sérieux dommages au niveau du corps humain, notamment les nerfs et vaisseaux sanguins et peut être en cause de MP, de MCV, d'insuffisance rénale, de troubles sensitifs, d'atteinte rétinienne...Une différence significative des concentrations de protéines salivaires impliquées dans le **métabolisme, la réponse immunitaire et la médiation cellulaire** a été constaté. L' α -2macroglobuline et l'HbA1c représente des BM corrélés, et le premier reflète le contrôle de la glycémie. La mélatonine et glucose salivaire seraient également des indicateurs pertinents de la maladie. On pourra citer également l' α -hydroxybutyrate, les MMP(8-9), la cathepsine D, la CRP, l'insuline salivaire, la leptine...Les concentrations d'urée, de potassium et de sodium sont également modifiées pour les patients atteints du diabète de type 1.

3.7.4.2. Le syndrome de Gougerot-Sjogr en [7;177;192;197;199;223;224]

Dans le SGS, certaines protéines salivaires voient leur concentration augment e, mais de nombreux ARNm s'avèrent être des BM de la maladie. **19 gènes impliqu es dans l'induction d'interférons, de l'osmose lymphocytaire et la présentation d'antigènes ont été incrimin es dans le SGS.** L'analyse de ces ARNm permet un diagnostic avec des sensibilités et spécificités élevées. On peut citer trois protéines (cathepsin D, α -enolase et β -2 microglobuline) et trois ARNm (MNDA, GBP-2 et FCGR3B). La chimiokine CXCL13 pourrait permettre une surveillance thérapeutique.

3.7.4.3. Autres maladies auto-immunes [7;197;219;225;226]

Certaines molécules immunitaires, témoins d'une activité auto-immune seraient retrouvées de manière commune dans le SGS, **la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux...** (comme les thyrosines β 4 et β 10).

3.7.5. Les maladies neurologiques [7;227;228]

La maladie d'Alzheimer voit également un certain nombre de BM émerger, on peut citer la concentration de la **protéine tau**, son taux de phosphorylation, l'apo-lipoprotéine E et les peptides A β 40 et A β 42. Certaines molécules ont retrouv e leurs concentrations augmentées de manière commune dans les **troubles bipolaires et la schizophrénie.**

3.7.6. Autres [7-181-197-208-214]

Une quantité importante de recherches li es à d'eventuels BM candidats ou av er es a été effectuée concernant des **maladies génétiques (Le syndrome de Down, la maladie de Wilson), la dermatite atopique** (  ses stades précoces), **la maladie du greffon contre l'hôte, la phénylcétonurie, la mucoviscidose, la sarcoïdose, certaines sialoses et sialadénites.**

3.8. LES MALADIES TUMORALES ET CANCÉREUSES [7;177;178;181;192;197-199;207;229-236]

Les mutations génétiques à l'origine des processus tumoraux engendrent des conséquences à l'échelle du génome, du transcriptome, du protéome et du métabolome. La détection de potentiels changements à tous ces niveaux est donc possible : mutations (délétions, translocations, amplifications), présence de séquences **génomiques virales**, d'ARNm, de microARNs et de protéines **aberrantes** et/ou impliqu es dans les mécanismes immuno-inflammatoires. L'analyse des éléments salivaires permet le diagnostic de **lésions bénignes et malignes**, que ce soit à des **stades précoces ou avancés**, avec pour certains BM une bonne valeur pronostique.

De nombreux BM s'avèrent avoir **une sensibilité et une spécificité élevées** notamment pour les **OSCC et HNSCC, certains cancers du pancréas, de la prostate, du sein, des poumons, de l'estomac, certaines tumeurs ovariennes malignes et leucémies orales.**

D'autres BM seraient également utiles pour le **monitorage** en lien avec la **charge tumorale** (cancers du sein, carcinome hépatocellulaire), **la présence de métastases** ou même de bons indicateurs pour **la chirurgie.** On peut citer quelques biomarqueurs génétiques : **la perte allélique 9p**, la **mutation du gène p53** dans les OSCC, les mutations de **l'ADN mitochondrial** dans les HNSCC ; et moléculaires comme la choline, la b ta ne, l'acide pipercolinique, la L-carnitine dans **les carcinomes**, les protéines M2BP, MR14, CD59, la catalase, la profiline, la L-phénylalanine, la L-leucine.

3.9. PHARMACOVIGILANCE ET PHARMACOGÉNOMIQUE [71;178;184;197]

L'analyse salivaire est également indicatrice de la consommation de **médicaments, drogues et xénobiotiques** divers. La pertinence de la détection et de la quantification est bien entendue dépendante de **caractéristiques physico-chimiques et biologiques** des molécules recherchées (taille, solubilité lipidique, degré d'ionisation, degré d'association des protéines, interaction avec les glandes salivaires, métabolisme extravasculaire, les effets sur le pH salivaire, le mécanisme de passage dans la salive, le débit salivaire et la stabilité moléculaire...). En plus de pouvoir **monitorer la fraction plasmatique** par la salive de molécules consommées, il est possible d'évaluer **la susceptibilité et la résistance à l'agent pharmaceutique et d'identifier les risques potentiels** de manière individuelle et stratifiée (famille, ethnies...). On définit ainsi des **profils de risque, d'activité et de réponse**.

On peut citer différentes molécules dont la concentration peut être surveillée de manière relativement précise via la salive comme les barbituriques, les benzodiazépines, certains composants de la cigarette (nicotine, thiocyanates et bien d'autres...), les cannabinoïdes, les amphétamines, la cocaïne et leurs métabolites, les opioïdes comme la morphine, la méthadone et l'héroïne...

Antipyrine	Phencyclidin
Carbamazepine	Paracetamol
Caffeine	Phénytoin
Cisplatine	Primidone
Cyclosporine	Quinine
Diazepam	Procainamide
Digoxin	Sulfanilamide
Ethosuximide	Theophylline
Irinotecan	Tolbutamide
Lithium	Drug Abuse/Recreational Drugs
Methadone	Amphétamines
Metoprolol	Benzodiazépines
Oxprenolol	Barbiturates
Ethanol	Cocaine
Marijuana	Nicotine
Opioïdes	Phencyclidine

Tableau 13 : Substances pharmacologiques et psychoactives pour lesquelles le monitoring salivaire est possible [257].

4. QUELQUES PROJETS ET PLATE-FORMES DE BIO-BANQUES

Des organismes universitaires de recherche et consortiums ont mis en place des **plates-formes collaboratives** pour stocker toutes les informations accumulées sur le polymorphisme génomique, le protéome, la pharmacogénétique et la microbiologie. On peut citer l'*Human Protéome Organisation* (HUPO) qui englobe et supporte nombre de projets parallèles. L'*Empirical Proteomic Ontology Knowledge Base* (EPO-KB) étudie les interactions et liaisons protéiques. Le *Pharmacogenomics knowledge base* (pharma-GKB) s'intéresse à la pharmacogénomique ; l'*Open Biomedical Ontologies* (OBO) *Foundry* aux données biomédicales en général ; l'*expanded Human Oral Microbiome Database* (eHUMO) voué aux espèces bactériennes.

L'université de Californie à Los Angeles (UCLA), dispose d'un service, dirigé par le Pr. Wong et voué à l'étude des protéomes et transcriptomes salivaires : c'est le *Saliva Proteome Knowledge Base* (SPKB) et le *Saliva Ontology* (SALO). On peut citer également la *Data bank of Saliva Specimens* de l'université McGill du Québec, le projet *Salivalz* du CHU de Montpellier qui s'intéresse au diagnostic de la maladie d'Alzheimer ou *SalivaTec* du centre de de recherche en santé de l'université catholique de Viseu au Portugal.

CONCLUSION

Au sein de la sphère orale, les sécrétions salivaires produisent un liquide biologique riche, complexe et d'une étonnante variabilité qui partage une relation constante et réciproque avec d'autres éléments et milieux qu'ils soient endogènes ou exogènes. Un défaut de production de salive entraîne des conséquences catastrophiques pour l'environnement buccal du patient et de sa qualité de vie au quotidien. En outre, les avancées scientifiques et technologiques dans le monde de la santé nous permettent de mieux concevoir que la salive offre un éventail de possibilités que l'on peut aisément imaginer comme infini. Le défi de la médecine est de mettre en place ces possibilités de manière adéquate afin d'améliorer la prévention, le diagnostic de maladies ainsi que les stratégies thérapeutiques proposées. L'avantage majeur de l'étude de la salive est une faible invasivité pour le patient. Il apparaît évident que les applications les plus pertinentes sont principalement locales (risque carieux, maladie parodontale, syndrome de Gougerot-Sjögren, cancers oraux...). Cependant, des applications semblent émerger pour de nombreuses pathologies chroniques loco-régionales et systémiques (maladies inflammatoires, infectieuses, cardiovasculaires, rénales, neuropsychiatriques et tumorales). La présence de biomarqueurs et leurs quantifications dans la salive représentent désormais un outil formidable pour évaluer des profils de risque, diagnostiquer une maladie, établir une valeur pronostique ou permettre une stratégie et une surveillance thérapeutique adaptée. Les innombrables incidences physiologiques, pathologiques et pharmacologiques sur la salive, sa composition et les conséquences associées ont été abordées de manière globale et succincte par ce document. Les relations étroites et régulières qu'entretiennent les chirurgiens-dentistes à l'égard de la salive nous amènent à des hypothèses pour le moins manifestes qui restent à éclaircir. Le chirurgien-dentiste aura-t-il un rôle à endosser dans la prévention, le diagnostic et le suivi des pathologies chroniques et cancéreuses ? Quelles seront ses possibilités et ses responsabilités vis-à-vis du patient ? Et enfin, lesquelles de ces nouvelles et futures perspectives seront réellement applicables de manière systématique ?

DOCUMENTS ANNEXES

Real saliva compositions		Normal range		
		Saliva	Other biological fluids	
1. Inorganic compounds	Na ⁺	20-80 mmol/L	Plasma 145 mmol/L	
	K ⁺	20 mmol/L	4 mmol/L	
	Ca ²⁺	1-4 mmol/L	2.2 mmol/L	
	Cl ⁻	30-100 mmol/L	120 mmol/L	
	HCO ₃ ⁻	15-80 mmol/L	25 mmol/L	
	Phosphate	4 mmol/L	1.2 mmol/L	
	Mg ²⁺	0.2 mmol/L	1.2 mmol/L	
	SCN ⁻	2 mmol/L	< 0.2 mmol/L	
2. Organic compounds (non-protein and lipids)	NH ₃	3 mmol/L	0.05 mmol/L	
	Uric acid	3.38 ± 0.21 mg/dL 217.2 ± 110.3 mol/L 0.1-7.5 mg/dL	Serum 6.31 ± 0.24 mg/dL	
	Bilirubin	0.5-5.0 µmol/L	Serum 0.2-1.2 mg/dL	
	Creatinine	0.12 ± 0.06 mg/dL 0.05-0.2 mg/dL	Serum 0.89 ± 0.17 mg/dL Serum 0.6-1.5 mg/dL	
	Glucose	91.3 ± 10.1 mg/dL 4-13 mg/dL	Plasma 80-120 mg/dL	
	Cholesterol	0.02-5.46 µmol/L	Serum <5 mmol/L	
	Lactate	0.3-1.8 mM 0.1 to 2.5 mmol/L	Serum 0.5-1.0 mM	
	3. Protein/Polypeptide compounds	a-Amylase	19-308 U/mL* 93 ± 62 U/L* 2.64 ± 1.8 mg/mL	Serum 0.05-0.125 U/mL*
		Albumin	0.2 ± 0.1 mg/mL	Serum 3.5-5.5 g/dL
		Secretory-IgA	80-717 mg/dL 124.3-333.5 µg/mL	Serum 70-400 mg/dL
Mucins group		MUC5B: 2.4 ± 1.7 U/mL 1.19 ± 0.17 mg/mL	Serum 9.9 ± 0.8 ng/ml	
Lysozyme		3-50 µg/mL 59.7 to 1062.3 µg/ml	Serum 7.4 ± 1.8 mg/mL Serum 4-9 µg/mL	
Total proteins		7.1-223.2 mg/dL 0.9 ± 0.2 mg/mL	Serum 6-8 g/dL	
4. Hormones		Cortisol	3.5-27.0 mg/dL	Serum 2-25 mg/dL
	Testosterone	32-55 pg/mL	Serum 320-600 ng/dL	
	Progesterone	Luteal phase 436 ± 34 pmol/L	Serum Male: < 1 ng/mL	
		Follicular phase 22.1 ± 2.7 pmol/L	Serum Female: 0.1-20 ng/mL	
	Estrogen(Estradiol)	Luteal phase 20.6 ± 0.4 pmol/L	Serum Male: 15-60 pg/mL	
		Serum Female: 15-370 pg/mL		

*U/mL: enzymatic activity per unit (mL) of saliva

Tableau annexe 1 : Corrélation des concentrations salivaires et plasmatiques de quelques éléments électrolytiques et moléculaires [237].

Forme galénique	Spécialités	Composition
Spray	Aequasyl® (laboratoire Carilène)	TGO, dioxyde de silicium, aspartam.
	Artisial® (laboratoire Biocodex)	Na-CMC, KCl, NaCl, MgCl ₂ , CaCl ₂ , parahydroxybenzoate, Phosphate dipotassique, phosphate monopotassique, sorbitol.
	BioXtra® (laboratoire Tradiphar)	HEC, extrait de colostrum, lactoferrin, lactoperoxydase, lysozyme, sodium monofluorophosphate (150 ppm), MgCl ₂ , CaCl ₂ , parahydroxybenzoate, Phosphate dipotassique, Na-benzoate, Na-saccharinate, KCl, NaCl, methyl paraben, sodium propylparaben, xylitol, sorbitol, maltitol.
	Elgydium® Clinic bouche sèche (laboratoire Pierre Fabre)	glycérol, povidone, copovidone, gomme xanthane, eau purifiée, hydroxystéarate de macroglycérol, extrait de guimauve, alcool benzyle, phosphate disodique, phosphate monopotassique, sorbate de potassium, xylitol, KCl.
	GUM® Hydral spray humectants (laboratoire Sunstar)	Citrate de sodium, bétaïne, taurine, acide hyaluronique, eau, hydrolysat d'amidon hydrogéné, propanediol, polyvidone, huile de ricin hydrogénée PEG-40, gluconolactone, xylitol, benzoate de sodium, acide citrique.
Gel	BioXtra® gel (Laboratoire Tradiphar)	HEC, lysozyme, lactoferrine, xylitol, polyglycerol methacrylate, sorbitol, aloe barbadensis.
	GUM® Hydral gel humectant (laboratoire Sunstar)	Citrate de sodium, bétaïne, taurine, acide hyaluronique, eau, hydrolysat d'amidon hydrogéné, propanediol, polyvidone, gluconolactone, gomme xanthane, poudre de Chondrus crispus (carraghénane), xylitol, huile de ricin hydrogénée PEG-40, benzoate de sodium, acide citrique, hydroxyde de sodium.

CMC: Carboxyméthylcellulose ; Na-CMC: Carboxyméthylcellulose de sodium ; HEC: Hydroxyéthylcellulose ; TGO : Triesters de glycerol oxides.

Tableau annexe 2 : Composition de différents substituts salivaires disponibles sur le marché en France [97].

Company	Device
Salimetrics	Saliva collection aid Salimetrics oral swab Salimetrics children's swab Salimetrics infant's swab
Oasis Diagnostics	DNA-SAL UltraSal-2 Super-SAL
Malvern Medical Developments	Oracol
DNA Genotek	ORAc collect · DNA Oragene · DNA Oragene · RNA
Immunoanalysis Norgen	Quantisal Saliva DNA collection and preservation device
Biomatrica	DNAgard

Tableau annexe 3 : Quelques dispositifs de prélèvement salivaire [228].

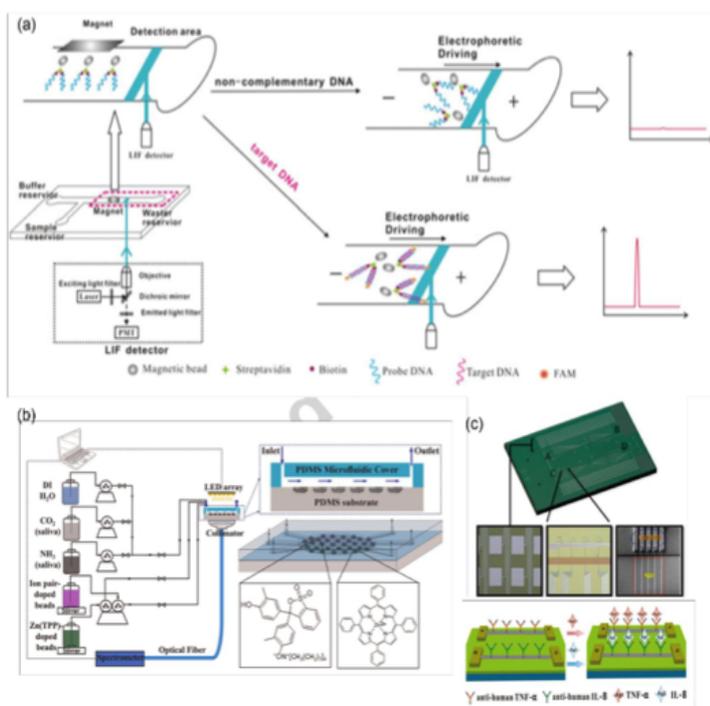


Illustration annexe 1 : Exemples de dispositifs d'analyse bio-électronique ou bio-capteur [238].

Product (company details)	Condition	Analyte	Principle	References
Strand Germline Cancer Test	Cancer risk assessment	DNA	Targets entire coding regions of the <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , and <i>TP53</i> genes for breast and ovarian cancer predisposition.	http://sapienbio.com/product/speciality-genomic-panels/
CTGT connective tissue gene test	Achondroplasia (ACH) / Hypochondroplasia (HCH)	DNA	Sanger Sequencing or Deletion / Duplication or Sanger / Del Dup Comprehension	http://ctgt.net/disorder/achondroplasia-ach-hypochondroplasia-hch
Ambry Genetics™	Familial Hypercholesterolemia	DNA	Deletion/Duplication Analysis Gene Sequence Analysis Specific Site Analysis	http://www.ambrygen.com/tests/familial-hypercholesterolemia
JScreen	Tay Sachs screening	DNA	Gene Sequencing	https://jscreen.org/learn-more/diseases/tay-sachs/
Sickle Cell Anemia Mutation Detection Test	Sickle Cell Anemia detection	DNA	Sanger Sequencing	http://www.xcelrisdiagnostics.com/PDF/Hereditary-Diseases/Sickle%20Cell%20Anemia.pdf
Oral Fluid NanoSensor Test (OFNASET)	Determination of various diseases	Nucleic acids and protein	Polymer Micropatterned electrodes Electric-induced deposition	http://hspp.dent.ucla.edu/about.html
Ora Quick ADVANCE Rapid HIV-1/2 Antibody Test (OraSure Technologies, Bethlehem, Pa.)	Screening and risk assessment test for HIV	Protein	Detects antibodies to HIV-1 and HIV-2	http://www.orasure.com/products-infectious/products-infectious-oraquick.asp
VigilantBIO	Oral cancer screening	Hyaluronic acid, hyaluronidase and CD44	Detects specific protein markers	http://vigilantbiosciences.com/oncalert-technology/#assessmenttest
SaliMark™ OC (PeriRx LLC)	Oral cancer risk assessment	Certain discrete biomarkers and proteins	Elevation of combinations of biomarkers which are consistent with an increased risk of oral cancer	http://perirx.com/products/oral-cancer-salivary-diagnostic-test/
MyPerioPath*	Periodontal disease	Bacteria	Identifies the type and concentration of specific perio-pathogenic bacteria that are known to cause periodontal disease	http://www.oraldna.com/Resources/MyPerioPathCutSheet.pdf
OraRisk* HPV	Oral Human Papillomavirus	Viral	Identifies the type(s) of oral HPV	http://www.oraldna.com/Resources/OraRiskHPVCutSheet.pdf

Tableau annexe 4 : Kits salivaires diagnostics existants, leurs principes et applications [7].

Malignancies	
Transcriptomics	Cyclin 1↑, Epidermal growth factor receptor↑, Fibroblast growth factor 19↑, Fibroblast growth factor substrate 2↑, Growth regulation by estrogen in breast cancer 1↑, 1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase alpha↓, Beta-2-microglobulin↓, Brain acid-soluble protein 2↓, Immediate early response 3↓, IL1B↓, IL-8↑, IL-1β↑, Spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1↑, S100 calcium binding protein P↑
Proteomics	Maspin↑, Stathmin↑, Transketolase↑, Dimethyladenosine transferase↑, v-Ha-ras oncogene↑, Type I collagen pro alpha↓, Tumor necrosis factor↓, Alpha-1-B-glycoprotein*, Complement factor B proteins*, Beta fibrin↑, S100 calcium binding protein↑, Transferrin↑, Immunoglobulin heavy chain constant region γ 2↑, Cofilin-1↑, Transthyretin↓, IL-8↑, IL-1β↑, Mac-2-binding protein↑
Metabolomics	Choline↑, Betaine↑, Pipecolinic acid↑, L-carnitine↓, L-leucine↓, L-phenylalanine↓
Dental conditions	
Proteomics	Proline-rich glycoprotein↓, Secretory immunoglobulin A↑, Histatin-5↑, Lactoperoxidase↑, Statherin↓, Truncated cystatin S↓, Cystatins↓, Lysozyme↓

↑ - increased concentration; ↓ - decreased concentration; *parameters appearing only in the defined condition; IL – interleukin.

Tableau annexe 5 : Quelques biomarqueurs moléculaires classés selon l'échelle "omique" [7].

S. number	Diseases	Biomarkers	Source of biomarkers
(1)	Autoimmune diseases (1) Sjogren's syndrome (2) Multiple sclerosis (3) Sarcoidosis	Lactoferrin, beta 2 microglobulin, lysozyme C, cystatin C, salivary amylase, and carbonic anhydrase IgA production Alpha-amylase and kallikrein	Saliva
(2)	Bone turnover markers	Body mass index, D-PYR, OC concentration, calcaneus T scores, hepatocyte growth factor, interleukin-1 beta, salivary osteonectin, and ALP activity	Serum and saliva
(3)	Cardiovascular markers	Cardiac troponins, C-reactive protein, myoglobin, myeloperoxidase, ICAM-1, CD 40, and salivary lysozyme	Serum and saliva
(4)	Dental caries and periodontal diseases	<i>Streptococcus mutans</i> and lactobacilli count, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, uric acid, albumin, pIgR, Arp 3, CA VI, IL-1Ra, PLS-2, LEI, and IGJ	Saliva
(5)	Diseases of the adrenal cortex	Salivary cortisol	
(6)	Drug level monitoring	Nicotine, cannabinoids, cocaine, phencyclidine, opioids, barbiturates, diazepam, amphetamines, ethanol, cotinine, methamphetamine, endogenous γ -hydroxybutyric acid, and 3,4-methylenedioxymethamphetamine	Serum and saliva
(7)	Forensic evidence	Blood group antigens and DNA testing	Saliva
(8)	Genetic disorders (1) Cystic fibrosis (2) Ectodermal dysplasia	Cathepsin-D, sodium, potassium, chloride, calcium, magnesium, and lactate dehydrogenase Inorganic constituents, total protein	Saliva
(9)	Infections (1) Viral infections (2) Bacterial infections (3) Fungal infections	Measles virus-specific IgM HIV—HIV-1, HIV-2—antibodies, salivary proteins <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , MUC 5B, and MUC 7 Candidiasis immunoglobulins, Hsp 70, and calprotectin, histatins, mucins, basic proline rich proteins, and peroxidases	Serum and saliva
(10)	Malignancy	lnc RNA, miRNA, CCNI, EGFR, FGF19, FRS2 and GREB1, AGPAT1, B2M, BASP2, IER3, and IL1B, p53, CA15-3, C-erb2, CA 125, FGF 2, PSA, cortisol, lactate dehydrogenase, silver nitrate and nitrite, and salivary adenosine deaminase	Serum and saliva
(11)	Occupational and environmental medicine	Salivary cortisol, IgA, lysozyme, chromogranin, alpha-amylase, lead, and cadmium	Serum and saliva
(12)	Psychological research	Salivary amylase, cortisol, substance P, lysozyme, secretory IgG, and testosterone	Saliva
(13)	Renal diseases	Cortisol, nitrite, uric acid, sodium chloride, pH, alpha-amylase, and lactoferrin. Salivary phosphate, serum creatinine, and glomerular filtration rate	Serum and saliva

Tableau annexe 6 : Différents biomarqueurs classés selon leurs utilisations médicales [178].

Disease	Saliva	Stimulation	Proteomics approach	Biomarkers	Verification methods
HNSC	Whole	Stim	LC-MS/MS	•Complement factor B	•Western blot
Gastric cancer	Whole	Unstim	MALDI-TOF/MS	•1472.78 Da •2936.49 Da •6556.81 Da •7081.17 Da	–
Type-1 Diabetes	Whole	Stim	2-DE MALDI-TOF/MS	• α -amylase •Cystatin •PIP	–
OSCC	Whole	Unstim	2-DE/MS LC-MS/MS	•M2BP •MRP14 •CD59 •Profiling1 •Catalase	•ELISA •Western blot
Graft versus host disease	SM/SL	Stim	SELDI-TOF/MS MALDI-TOF/MS	•Lactoferrin •SLPI •IgA •b2-microglobulin	•ELISA
Type-2 diabetes	Whole	Unstim	LC-MS/MS	•A1AT •Cystatin C • α -2-macroglobulin •Transthyretin	•ELISA
Caries	Whole	Unstim	2-DE/MS	•Statherin 5 •Cystatin	•Western blot
Breast cancer	Whole	Stim	SELDI-TOF/MS	•c-erbB-2	•ELISA •Western blot
Pulmonary disease	Whole	Unstim	2-DE/MS	•Lipocalin •Apolipoprotein A1	–
Oral lichen planus	Whole	Unstim	2-DE MALDI-TOF/MS	•Urinary prokallikrein •PLUNC	–

Abbreviations: stim, stimulated; unstim, unstimulated; P, parotid; SM, submandibular; SL, sublingual; HNSC, head and neck squamous carcinoma; OSCC, oral squamous cell carcinoma; SS, Sjögren's syndrome.

Tableau annexe 7 : Sommaires des techniques basées sur la spectrométrie de masse pour l'analyse de biomarqueurs salivaires [182].

Condition	Specific salivary markers
Malignancies	SA [↑] , Long non-coding RNA [↑] , p53 antibodies*, CA15-3 [↑] , Cellular erythroblastosis oncogene B-2 [↑] , Cancer antigen 125 [↑] , Fibroblast growth factor 2 [↑] , Fibroblast growth factor receptor 1 [↑] , Prostate specific antigen [↑] , Cortisol [↑] , LD [↑] , Nitrate [↑] , Adenosine deaminase [↑] , Alpha-defensins [↑] , Beta-defensins [↑] , Endothelins [↑] , Statherins [↓] , Interleukin-8 [↑] , Thioredoxin [↑]
DM	Glucose [↑]
Renal condition	Cortisol [↑] , Nitrite*, UA*, Alpha-amylase*, Lactoferrin*, Creatinine [↑]
Sjogren's Syndrome	Lactoferrin [↑] , Beta-2-microglobulin [↑] , Lysozyme C [↑] , Cystatin C [↑] , Amylase [↓] , Carbonic anhydrase [↓]
Multiple sclerosis	IgA [↓]
Sarcoidosis	Alpha-amylase [↓] , Kallikrein [↓]
Bone turnover markers	Deoxypyridinium [↑] , Osteocalcin [↑] , Hepatocyte growth factor [↑] , Interleukin-1-beta [↑] , Alkaline phosphatase [↑]
Cardiovascular diseases	C-reactive protein [↑] , Myoglobin [↑] , Creatinine kinase myocardial band [↑] , Cardiac troponins [↑] , Myeloperoxidase [↑] , Tumor necrosis factor α [↑] , Matrix metalloproteinase-9 [↑] , Intercellular adhesion molecule-1 [↑] , Soluble CD40 ligand [↑] , Lysozyme [↑]
Dental caries and periodontal diseases	Aspartate aminotransferase [↑] , Alkaline phosphatase [↑] , UA [↓] , Albumin [↓] , Polymeric immunoglobulin receptor [↓] , Actin-related protein 3 [↓] , Carbonic anhydrase VI [↓] , Interleukin 1 Receptor antagonist [↓] , Plastin-2 [↑] , Leukocyte elastase inhibitor [↑] , Immunoglobulin J [↑] , Immunoglobulin [↑] , Cystatin S [↑] , Amylase*, Calprotectin*, Histatins*, Lysozyme [↑] , Lactoferrin [↑] , Defensins*, Peroxidases*, PRPs*, MUC*, Prostaglandin E(2)*, Albumin [↑] , LD [↑]
Diseases of the adrenal cortex	Cortisol [↑]
Psychological conditions	SAA [↑] , Cortisol*, Substance P*, Lysozyme [↑] , Secretory IgA [↓] , Testosterone [↑]
Occupational and environmental medicine	Cortisol [↑] , IgA [↓] , Lysozyme [↓] , Chromogranin [↑] , SAA [↑] , Lead [↑] , Cadmium [↑]
Infections (bacterial, fungal, viral)	Measles virus-specific IgM [↑] , HIV—HIV-1*, HIV-2—antibodies*, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> [↑] , MUC 5B [↑] , MUC 7 [↑] , Candidiasis immunoglobulins*, Hsp 70*, Calprotectin*, Histatins*, MUC*, Basic PRPs*, Peroxidases*, IgM [↑] , IgG (dengue) [↑]
Cystic fibrosis	Cathepsin-D [↑] , LD [↑]
Ectodermal dysplasia	Inorganic constituents [↑] , Total protein [↑]
Obesity	CRP [↑] , Leptin [↑] , Insulin [↑] , Adiponectin [↓]
Metabolic Syndrome	UA [↑]

↑ – increased concentration; ↓ – decreased concentration; *parameters appearing only in the defined condition.
SA – sialic acid; Hsp – heat shock proteins; SAA – salivary alpha amylase; HIV – human immuno deficiency virus, MUC – mucins; PRPs – proline-rich proteins; LD – lactate dehydrogenase; UA – uric acid.

Tableau annexe 8 : Biomarqueurs salivaires pour différents syndromes, maladies et affections [7].



Illustration annexe 2 : Un échantillon de tests commercialisés pour le dosage salivaire d'hormones [7].

Proteins	Immunoglobulins	Enzymes	Others
He lactoferrin	IgA	Elastase	PAF
TIMP	IgG	Amylase	8-OHdG
VEGF	IgM	Dipeptidylpeptidase	Urate
HGF		Alanine aminopeptidase	Ascorbate
Fibronectin		Arginase	Cortisol
Albumin		β -Glucuronidase	Nitrite
Cystatins C, S, A, SN		Myeloperoxidase	Glycosaminoglycans ⁶¹
Neopterin		Lysozyme	Cytokine TNF ⁶²
α -2-Macroglobulin		MMP-1	Hyaluronic acid
α -1-Antitrypsin		MMP-8(collagenase-2)	Chondroitin sulphate
Keratin		MMP-9 ⁶⁰	Aspartate aminotransferase (AST)
C-reactive protein		Chitinase	Alkaline phosphatase (ALP) ⁶³
Complement C3		Cathepsin G	Salivary sCD44 ⁶⁴
IL-6			MRP8 and MRP14 ⁶⁵
EGF			8-Oxo-7,8-dihydro-2-deoxyguanosine (8-oxodG) ⁶⁶
Defensin-1			Cysteine ⁶⁷
			3-Hydroxy fatty acids ⁶⁸
			Protein carbonyl (PC) ⁶⁹

Tableau annexe 9 : Quelques possibles biomarqueurs de la maladie parodontale [180]

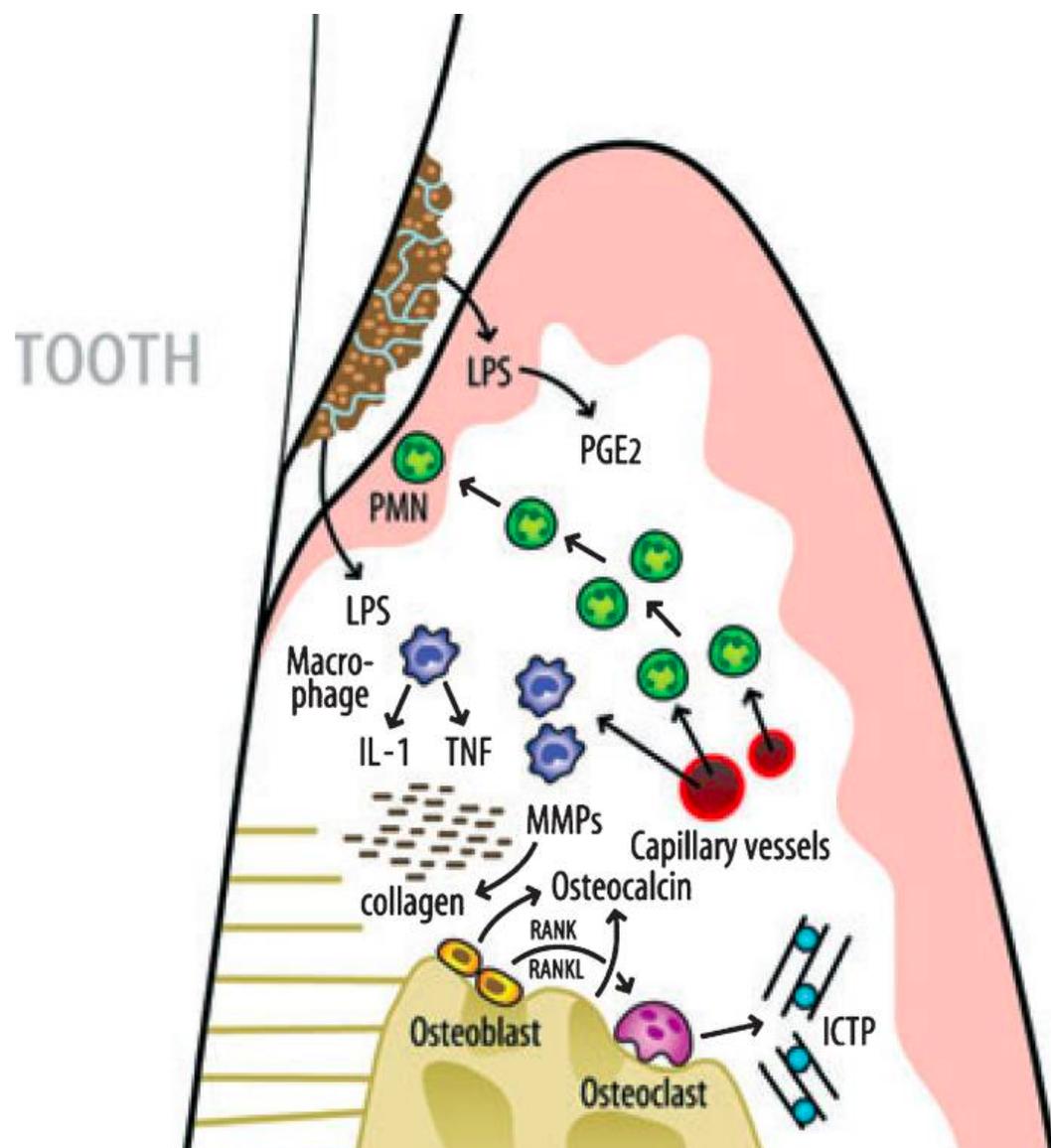


Illustration annexe 3 : Représentation schématique des processus moléculaires et cellulaires de la maladie parodontale [239].

Marker	Relationship with periodontal disease	Type of periodontal disease
Specific		
Immunoglobulins (IgA, IgM, IgG)	Interfere in adherence and bacterial metabolism / increased concentration in saliva of periodontal patients	Chronic and aggressive
Nonspecific		
Mucins	Interfere with the colonization of <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Aggressive
Lysozyme	Regulates biofilm accumulation	Chronic
Lactoferrin	Inhibits microbial growth / increased correlation with <i>A. actinomycetemcomitans</i>	Aggressive
Histatin	Neutralizes lipopolysaccharide and enzymes known to affect the periodontium	Chronic and aggressive
Peroxidase	Interferes with biofilm accumulation / increased correlation with periodontal patients	Chronic
Systemic		
C-reactive protein	Increased concentration found in serum and saliva of periodontal patients	Chronic and aggressive

Tableau annexe 10 : Quelques biomarqueurs salivaires protéomiques de la maladie parodontale et leur rôles [239].

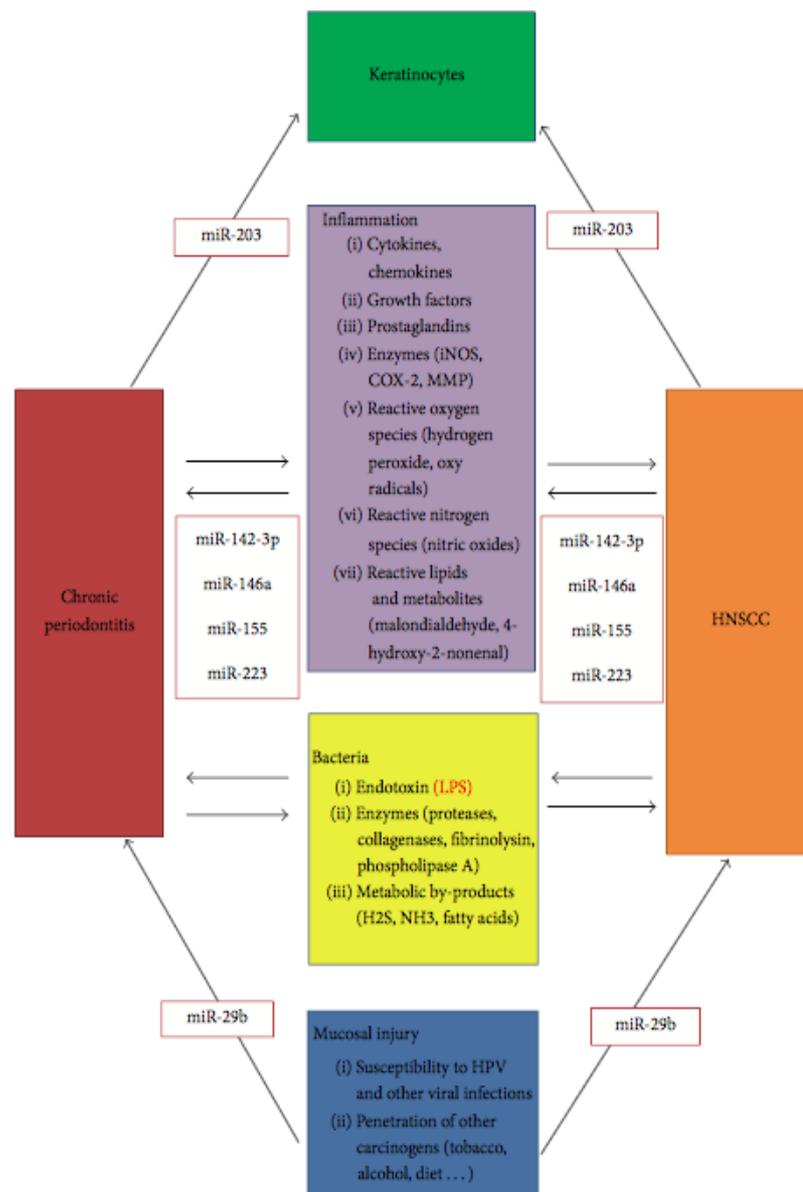


Illustration annexe 4 : Modèle pour la relation entre maladie parodontale et cancers de la tête et du cou, processus et microARNs impliqués [240].

Disease	Oral microbial biomarkers investigated
Oral cancer	<i>Capnocytophaga gingivalis</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>Streptococcus mitis</i>
Crohn's disease	<i>Fusobacteria</i> , <i>Firmicutes</i>
Pancreatic cancer	<i>Neisseria elongata</i> , <i>Streptococcus mitis</i>
Chronic pancreatitis	<i>Granulicatella adiacens</i> , <i>Streptococcus mitis</i>
Periodontal disease	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Campylobacter rectus</i> , <i>Treponema denticola</i>
Dental caries	<i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus</i> spp.
Obesity	<i>Selenomonas noxia</i>

Tableau annexe 11 : Biomarqueurs salivaires bactériens pour différentes affections systémiques et buccales [208]

Pathogen(s)	Biomarker(s) investigated	IVD status
HIV-1 and -2	IgG	Yes
Hepatitis A virus	IgM, IgA, IgG, and RNA	No
Hepatitis B virus	HbsAg, HbsAb, HbcAb, and DNA	No
Hepatitis C virus	IgG, RNA	No ^b
<i>Plasmodium falciparum</i>	IgG	No
Dengue virus	IgA	No
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	DNA	No
Ebola virus	IgG, RNA, and antigen	No
Herpes simplex virus	DNA	No
Epstein-Barr virus	DNA	No
Human herpesvirus	DNA	No
Cytomegalovirus	DNA	Yes

Tableau annexe 12 : Biomarqueurs pour la détection de pathogènes et IVD statut (in vitro diagnostic) [208].

Biomarkers	Diagnostic uses	Bodily fluid(s)	Correlation	Detection method
Chemicals				
Cotinine	cigarette usage	saliva / plasma	strong correlation ($r=0.99$)	GC
	cigarette usage	saliva / serum	strong correlation	HPLC/ MS
Nicotine	cigarette usage	saliva / urine	-	single-drop microextraction / GC-FID
	nicotine skin patch users	stimulated saliva / plasma	strong correlation ($r=0.82$)	-
Anabasine	cigarette usage	saliva / urine	-	single-drop microextraction / GC-FID
Nitrates and nitrites	gastric cancer	saliva	-	colorimetric
	periodontal disease	stimulated / unstimulated saliva	-	colorimetric
Caffeine	caffeine clearance: liver function	saliva / serum	strong correlation ($r>0.98$)	enzyme immunoassay
	probe for CYP1A2	saliva / plasma / urine	strong correlation with plasma ($r=0.97$)	-
	drug monitoring	saliva / plasma	strong correlation ($r=0.98$)	HPLC
SCN ⁻	smoking status	saliva / plasma / urine	-	colorimetric
	cystic fibrosis	saliva	-	colorimetric
Anti-oxidants				
Glutathione (GSH, GSSG)	head and neck squamous cell carcinoma (GSH)	stimulated saliva	-	HPLC
	oral squamous Cell carcinoma (GSH)	unstimulated saliva	-	colorimetric
	health monitoring (GSH + GSSG)	stimulated saliva / whole blood	weak correlation ($r=0.43$)	colorimetric
	diabetic / parenteral drug addict (GSH, GSSG)	stimulated saliva	-	fluorometric
Ascorbic acid	correlation studies	parotid saliva / plasma / white blood cell (WBC)	significant correlation with WBC ($p<0.001$)	-
Uric acid	oral cavity cancer	saliva	-	colorimetric
	gout	saliva / blood	-	colorimetric
	diabetes	saliva / serum	-	colorimetric
	metabolic syndrome	saliva	-	colorimetric
Therapeutic drugs				
Anticonvulsants / antiepileptic	drug monitoring	saliva / plasma	strong correlation	GLC, immunoassay
	drug monitoring	saliva / plasma / cerebrospinal fluid	strong correlation	GC-FID
Theophylline	drug monitoring	stimulated saliva / plasma	strong correlation ($r>0.9$)	HPLC, immunoassay
	drug monitoring	unstimulated (U), stimulated (S) saliva / plasma	strong correlation (U: $r=0.97$) (S: $r=0.88$)	immunoassay
Acetaminophen (paracetamol)	drug monitoring	whole saliva / plasma	strong correlation ($r=0.95$)	colorimetric
Lithium	drug monitoring	saliva / serum	strong correlation ($r=0.83$)	-
	drug monitoring	stimulated saliva / plasma / RBC	strong correlation	flame photometry

Tableau annexe 13 : Quelques biomarqueurs salivaires, intérêts médicaux, présences et corrélations avec d'autres liquides biologiques et techniques d'analyses [237].

Biomarkers	Diagnostic uses	Bodily fluid(s)	Correlation	Detection method	[Ref]
Drugs of abuse					
Ethanol	drug monitoring	saliva / serum, whole blood / urine	strong correlation	GC-FID, colorimetric	95-98
Cocaine	drug monitoring	saliva / plasma	significant correlation (p≤0.05)	-	99, 100
Heroin	drug monitoring	saliva / plasma	-	GC-MS, immunoassay	101-103
Marijuana	drug monitoring	saliva	-	fluorometric, immunoassay	104, 105
Prohibited doping substances					
Amphetamine, methamphetamine, etc.*	detection	saliva / urine	-	GC-MS	106
Hormones					
Cortisol	chronic fatigue syndrome, depression	saliva / plasma	strong correlation	immunoassay	107, 108
	evaluation of adrenal function	saliva / plasma / serum	strong correlation	immunoassay	109, 110
	correlation studies	saliva / serum	strong correlation (r=0.89)	immunoassay	111
Aldosterone	correlation studies	saliva / plasma	strong correlation (r=0.84, ¹¹² 0.93 ¹¹³)	dialysis, immunoassay	112
Testosterone	correlation studies	saliva / plasma	strong correlation (r>0.7)	dialysis, immunoassay	114, 115
	correlation studies	saliva / serum	strong correlation (r>0.8)	immunoassay	116, 117
17-hydroxyprogesterone	assessing endocrine function	saliva / plasma / parotid fluid	strong correlations (r>0.9)	immunoassay	118
	21-Hydroxylase deficiency	saliva / serum	strong correlation (r=0.93)	immunoassay	119
Progesterone	correlation during late pregnancy	saliva / serum	weak correlation	immunoassay	120
	correlation during the menstrual cycle	saliva / plasma	significant correlation (r=0.58, p=0.001)	-	121
Estradiol	correlation studies in postmenopausal women	saliva / serum	strong correlation in users on estrogen therapy (r=0.81)	immunoassay	122
	monitoring follicular stimulation	saliva / serum	strong correlation (r=0.77)	immunoassay	123
Estriol	correlation during normal pregnancy	saliva / plasma	strong correlation (r≥0.79)	-	124, 125
	correlation during third trimester pregnancy	saliva / serum	strong correlation (r=0.99)	immunoassay	126
Insulin	normal and Type I diabetic subjects	saliva / serum	strong correlation (r=0.81)	immunoassay	127
Melatonin	correlation studies	saliva / serum	strong correlation (r=0.95, ¹²⁸ r=0.81 ¹²⁹)	immunoassay	128, 129
	circadian phase marker	saliva / plasma	strong correlation of time of onset (r=0.70)	immunoassay	130
Antibodies / Antigens					
HIV antibody	HIV infection	saliva / serum		immunoassay	131, 132
Immunoglobulin A (IgA)	systemic sicca syndrome and rheumatoid arthritis	saliva / serum	strong correlation (p<0.001)	immunoassay	133
pH					
pH	dental caries	saliva	-	-	134

* Prohibited doping substances that have been demonstrated to be detectable in saliva include amphetamine, methamphetamine, noreselegiline, ephedrine / norephedrine, ephedrine-d3, selegiline, pentetrazol, crotetamide, cropropamide, sibutramine, codeine / dihydrocodeine, modafinil, ISTD1, cocaina, cocaine-d3, BEG, BEG-d3, EME, EME-d3.¹⁰⁶

Detection methods:

FID: flame ionization detector, GC: gas chromatography, GLC: gas-liquid chromatography, HPLC: high performance liquid chromatography, MS: mass spectrometry

Tableau annexe 14 : Quelques biomarqueurs salivaires, intérêts médicaux, présences et corrélations avec d'autres liquides biologiques et techniques d'analyses (2) [237].

Salivary component	a-Amylase Carbonic anhydrase VI	Proline-rich Proteins (PRPs) Prolactin-Inducible Protein Precursor (PIP)	Lactoferrin β -2-microglobulin	Ig k light chain Polymeric Ig receptor
Change	Decreased	Decreased	Increased	Increased
Salivary component	(1) Lipocalin 1precursor (2) Calgranulin B (3) Phosphatidyl ethanolamine binding protein	Cystatins (S,SN)	Lysozyme C Cystatin C	MMP-9/TIMP-1 Immunoglobulin A,G
Change	Increased	Decreased	Increased	Increased
Salivary marker	Prostaglandin E2 ThromboxaneB2 [TxB2]	Interleukin-6 (IL-6) Hyaluronic acid (HA)	Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) ⁷³ Protein-conjugated acrolein ⁷⁴	
Change	Increased	Increased	Increased	
Salivarymarker	Neopterin ⁷⁵ IFN- α ⁷⁶	Gamma-glutamyl-transferase (GGT) ⁷⁷		
Change	Increased	Increased		
Change	Increased	Increased		

Tableau annexe 15 : Biomarqueurs altérés dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif [180].

Biomarker	Biological function
IAP	Apoptosis inhibitor
SCC	Squamous cell carcinoma associated antigen
CEA	Carcinogenic embryonic carcinogen
CA19-9	Carcino-antigen
CA125	Serum tumor marker
Cyfra 21-1	Intermediate filament protein
TPS	Tissue polypeptide specific antigen
RNS	Reactive nitrogen species
8-OHdG	DNA damage marker
IgG	Immunoglobulin
Sec IgA	Mucosal immunoglobulin
IGF	Growth factor
MMP-2, MMP-11	Metalloproteinase
LOH	Loss of heterozygosity-loss of specific chromosomal regions
DNA hypermethylation	Gene inactivation
IL8, IL 1B	
DUSP1	Chemokine-mediator of inflammatory response
HA3	Cell proliferation regulator
OAZ1	Oncogene
S100P	Polyamine synthesis regulator
SAT	Calcium binding protein, cell cycle and differentiation regulator
Others (salivary mRNA)	Polyamine metabolism B2M,FTH1,GOS2,GADD45B,H3F3A,HSPC016, IER3,MAP2K3,PRG1,RGS2 ⁵⁷
Biomarker	Change
Carbonyls, lactate dehydrogenase, metalloproteinase-9 (MMP-9) Ki67, Cyclin D1 (CycD1) ⁵⁸	Increased
8-Oxoguanine DNA glycosylase, Phosphorylated-Src, mammary serine protease inhibitor (Maspin)	Decreased

Tableau annexe 16 : Quelques biomarqueurs altérés de manière significative chez des patients atteints de cancers oraux ainsi que certaines de leurs fonctions biologiques [180].

Biomarker	Up/down	Biomarker	Up/down
Complement factor B	Up-regulation	Calgranulin A	Up-regulation
Truncated cystatin SA-I	Up-regulation	Transcription 3	Up-regulation
M2BP	Up-regulation	Calgranulin B	Up-regulation
CD59	Up-regulation	CD44	Up-regulation
Profilin 1	Up-regulation	Cyfra21-1	Up-regulation
MRP14	Up-regulation	Tissue polypeptide antigen	Up-regulation
Catalase	Up-regulation	Cancer antigen 125	Up-regulation
Insulin growth factor I	Up-regulation	ZNF510 peptide	Up-regulation
Metalloproteinases MMP-9	Up-regulation	miR-31	Up-regulation
Cyclin D1	Up-regulation	TPS	Up-regulation
Interleukin 1 β	Up-regulation	Endothelin-1	Up-regulation
Interleukin 6	Up-regulation	PIGR	Down-regulation
Interleukin 8	Up-regulation	Immunoglobulin A	Down-regulation
Transferrin	Up-regulation	8-Oxoguanine DNA glycosylase	Down-regulation
Thioredoxin	Up-regulation	Phosphorylated-Src	Down-regulation
OAZ-1	Up-regulation	Maspin	Down-regulation
SAT	Up-regulation		

Tableau annexe 17 : Biomarqueurs de cancers oraux vérifiés par immunohistochimie [182].

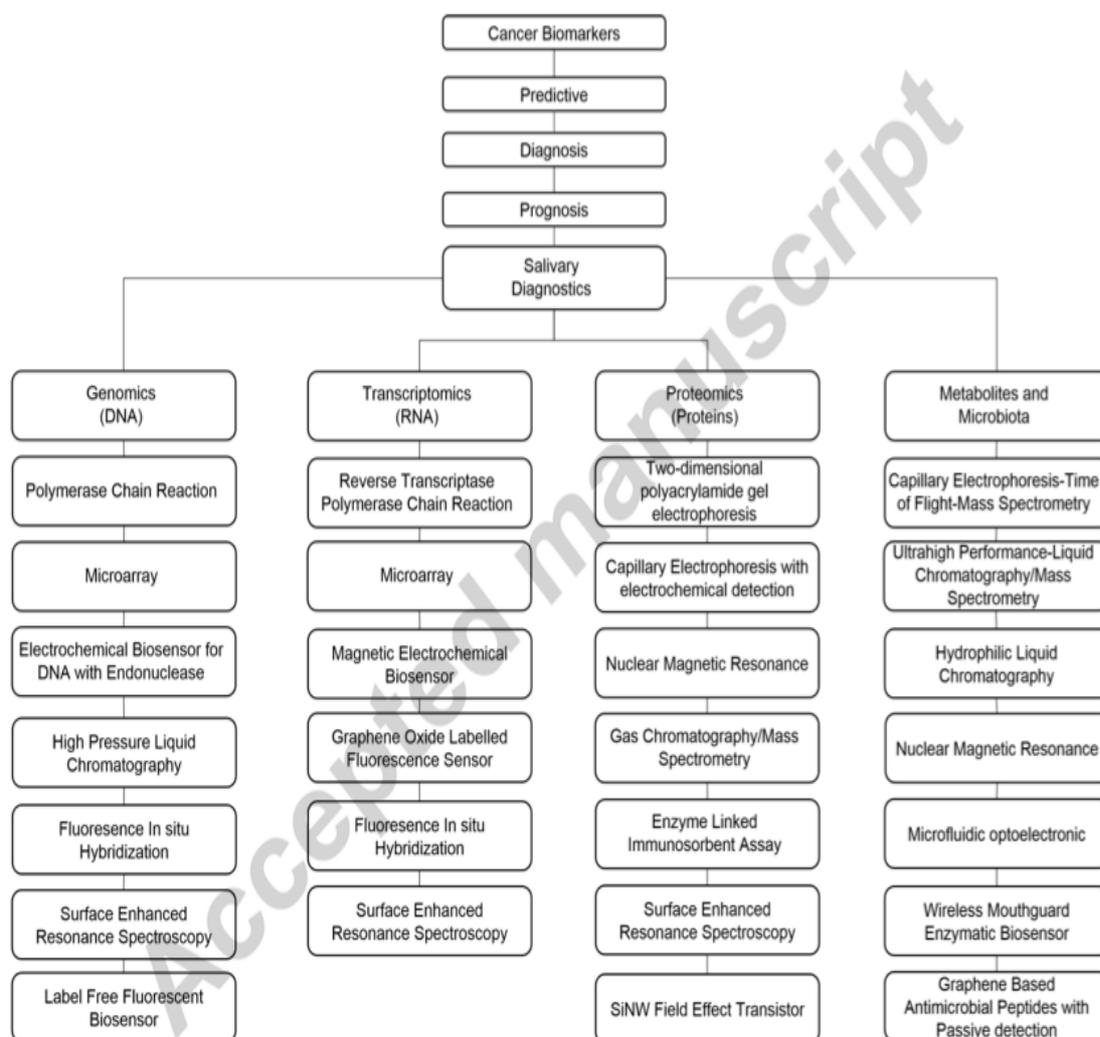


Illustration annexe 5 : Techniques d'analyses des biomarqueurs salivaires en fonction de leur échelle "omique" [182].

Wilcoxon test for each salivary protein (mean ± SD) (ng/ml)

	Healthy controls	Cancer patients	p-Value
VEGF	2.1 ± 1.2	3.7 ± 1.6	<0.0001
EGF	2.1 ± 1.3	3.7 ± 1.7	<0.0001
CEA	66.1 ± 27.1	83.0 ± 31.0	0.0106

ROC curve analysis on the logistic regression models

	AUC (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
VEGF	80	74	73
EGF	7765	78	68
CEA	84	70	56
VEGF + EGF		83	74

AUC, area under the curve.

Tableau annexe 18 : Concentration salivaire de différentes protéines et combinaisons prédictives de cancer du sein [182]

Biomarker	Control subjects	Benign	Carcinoma
CA15-3 (U/mg protein)	2.27 ± 1.54	2.22 ± 1.95	5.26 ± 4.12
c-erbB-2 (units/mg protein)	-	-	51.3 ± 43.96
P53 (pmol/mg protein)	177.1 ± 61.3	180.7 ± 70.78	134.6 ± 63.8
Cathespine-D (pmol/mg protein)	26.29 ± 17.22	0.57 ± 13.05	34.5 ± 27.95
Epidermal growth factor (fmol/mg protein)	1.03 ± 0.69	0.37 ± 0.31	0.92 ± 0.8

Tableau annexe 19 : Valeurs significatives de biomarqueurs salivaires pour le cancer du sein [182].

Drug category	Drug (Reported levels where available) (Technique used)	Category	Specific analytes	Principle methods	Minimum detectable level
Antiepileptic	Levetiracetam (5.6–27.6 µg/mL) (High performance liquid chromatography -electrospray tandem mass spectrometry)	Metabolites of substance abuse	Cotinine (major nicotine metabolite)	ELISA / EIA	0.15 ng/mL
	Carbamazepine (Fluorescence polarization immunoassay)		Thiocyanate (cigarette smoking)	Fourier transform infrared spectroscopy	0.83 mmol/liter
	Phenobarbital and phenytoin (Fluorescence polarization immunoassay)		D9-Tetrahydrocannabinol (a major psychoactive component of marijuana)	Qualitative YES or NO assay	25 ng/mL
Immuno-suppressant	Cyclosporine (8.3 ± 5.2 µg/mL) (Radioimmunoassay)	Recreational drugs	Cocaine	Qualitative YES or NO assay	20 ng/mL
Respiratory	Theophylline (Apoenzyme reactivation system and fluorescence polarization immunoassay)	Pharmaceutical drugs used as recreational drugs	Amphetamines	Qualitative YES or NO assay	25 ng/mL
	Cisplatin and Carboplatin (0.13 and 1.15 mg/L) (Platinum levels by atomic absorption spectrometry)		Barbiturates	Gas chromatography	0.1–1 µg/mL
Anti-cancer			Benzodiazepines	High performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	1.5 ng/mL
			Lorazepam		1.5 ng/mL
		Clonazepam	1.5 ng/mL		
		Alprazolam	2.2 ng/mL		
		Midazolam			
		Opioids	Qualitative YES or NO assay	25 ng/mL	
		Phencyclidine	High performance LC-MS/MS	1 ng/mL	

Tableau annexe 21 : La salive comme outil pour la surveillance pharmacologique [7]

Tableau annexe 20 : La salive comme test de dépistage de substances psychoactives et stupéfiants [7]

BIBLIOGRAPHIE

1. Rouvière H, Delmas A. Anatomie humaine. Descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 1 Tête et cou. 15ème édit. Paris : Masson; 2002. 654 p.
2. Kamina P. Anatomie clinique - Tome 2, Tête, Cou, Dos. 4ème éd. Paris : Maloine; 2013.
3. [En ligne]. Braccini F. Docteur Frédéric Braccini ORL Nice - Les glandes salivaires; avr 2007 [cité le 29 mai 2018]. Disponible : http://www.braccini.net/les_domaines_activites/glande_salivaire.php
4. L. Devoize, R. Dallel. Salivation. Encyclo Méd Chir (Paris), Chirurgie orale et maxillo-faciale 2011:1-18 [Article 22-008-A-05].
5. Netter FH, Kamina P, Richer J-P. Franck Netter - Atlas d'anatomie humaine. 6ème éd. Elsevier Masson; 2015. 608 p.
6. Département de Médecine, Unité d'Anatomie; Université de Fribourg [En ligne]. Adé-Damilano M. Glandes exocrines - Classification d'après la modalité de sécrétion; 2006-2005. Disponible : <http://www.unifr.ch/anatomy/elearning/fr/epithel/epithel11.html>
7. Nunes LAS, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. Biochem Med (Zagreb). juin 2015; 25(2):177-92.
8. B. Vidailhet, O. Robin, A. Polo, P. Bravetti, P. Mahler. Salivation. Dans : Encyclo Méd Chir (Paris), Médecine buccale 2008; 3(1):1-8 [Article 28-150-M-10].
9. Dadoune J-P, Hadjiisky P, Siffroi J-P, et al. Histologie. Paris : Médecine-sciences Flammarion; 2000. 480 p.
10. Coujard R. Précis d'histologie humaine. Paris : Masson; 1980. 752 p. (Précis de Médecine). Bradley R. Salivary secretion. Dans: Getchell TV ed Smell and taste in health and disease . Raven Press. New-York; 1991. p. 127-44.
11. Laudenbach P. Glandes salivaires et pathologies. Dans: Encyclo Méd Chir (Paris), Stomatologie; 1979.
12. Université catholique de Louvain - Faculté de médecine [En ligne]. Deneff J-F. Histologie spéciale - le système digestif (cours 7) - les glandes salivaires; 1996. Disponible : <http://www.isto.ucl.ac.be/safe/dig7.htm>
13. Embryologie générale et Foetopathologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2 [En ligne]. Carles D, Darboux R. Embryologie spéciale - la face; 1997.
14. B. Pellat. Salives et milieu buccal. Dans : Encyclo Méd Chir, Chirurgie orale et maxillo-faciale 2011:1-10 [Article 22-008-A-10].
15. De Almeida PDV, Grégio AMT, Machado MAN, De Lima AAS, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. J Contemp Dent Pract. mars 2008; 9(3):72-80.
16. Pellerin C, Pellat B. Biochimie Odonto-Stomatologique (Collection des abrégés d'odontologie et de stomatologie). Paris : Masson; 1986. XII-263 p.
17. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. The Journal of Prosthetic Dentistry. févr 2001; 85(2):162-9.
18. Chauncey HH, Levine DM, Kass G, Shwachman H, Henriques BL, Kulczycki LL. Composition of human saliva. Archives of Oral Biology. Nov 1962; 7(6):707-13.

19. Dodds MWJ, Johnson DA, Yeh C-K. Health benefits of saliva: a review. *J Dent. mars 2005*; 33(3):223-33.
20. González-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. *Int J Antimicrob Agents. avr 2009*; 33(4):301.e1-8.
21. Ambudkar IS. Ca²⁺ signaling and regulation of fluid secretion in salivary gland acinar cells. *Cell Calcium. juin 2014*;55(6):297-305.
22. Hunter L. Saliva and oral health, 4th edition. *British Dental Journal. avr 2013*;214(8):425.
23. Jehl-Pietri C, Monteil R, Madinier I, Raybaud H, Bracco M. Sécheresse buccale, xérostomie et mesure de l'activité sécrétoire salivaire. Dans: *Annales de médecine interne. Paris; 1997. p. 209-16.*
24. Maladière E, Vacher C, Lezy JP. Débitimétrie salivaire globale. Evaluation de 3 techniques de mesure. *Rev Stomatol Chir Maxillofac. oct 1999*;100(5):226-9.
25. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *J Dent Res. août 1994*; 73(8):1416-20.
26. Smith DJ, Joshipura K, Kent R, Taubman MA. Effect of age on immunoglobulin content and volume of human labial gland saliva. *J Dent Res. déc 1992*; 71(12):1891-4.
27. Waterhouse JP, Chisholm DM, Winter RB, Patel M, Yale RS. Replacement of functional parenchymal cells by fat and connective tissue in human submandibular salivary glands: an age-related change. *J Oral Pathol. 1973*; 2(1):16-27.
28. Ragot J-P, Auriol M, Bertrand J-C. Vieillesse des glandes salivaires : bouches sèches des personnes âgées. *Actual Odonto-Stomatol 2001*;215 :345-365.
29. Dawes C, Dong C. The flow rate and electrolyte composition of whole saliva elicited by the use of sucrose-containing and sugar-free chewing-gums. *Arch Oral Biol 1995*;40(8):699-705.
30. Dawes C. The effects of flow rate and duration of stimulation on the concentrations of protein and the main electrolytes in human parotid saliva. *Archives of Oral Biology. mars 1969*; 14(3):277-94.
31. Szpirglas H, Ben Slama L. Pathologies de la muqueuse buccale (Atlas en stomatologie). Paris : Éd. scientifiques et médicales Elsevier; 1999. 308 p.
32. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *The Journal of the American Dental Association. mai 2008*; 139:18S-24S.
33. Sewón LA, Karjalainen SM, Söderling E, Lapinleimu H, Simell O. Associations between salivary calcium and oral health. *J Clin Periodontol. nov 1998*;25(11 Pt 1):915-9.
34. Shaila M, Pai GP, Shetty P. Salivary protein concentration, flow rate, buffer capacity and pH estimation: A comparative study among young and elderly subjects, both normal and with gingivitis and periodontitis. *J Indian Soc Periodontol. janv 2013*; 17(1):42-6.
35. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc. août 1989*; 119(2):298-304.
36. Principe de la bio-électronique de Vincent [En ligne]. Vincent LC. Principe de la bio-électronique de Vincent. Disponible: <http://www.omhega.fr/Omhega/Liens/Principes-BEV.pdf>
37. Aps JKM, Martens LC. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int. 10 juin 2005*; 150(2-3):119-31.
38. Fehrenbach MJ, Popowics T. *Illustrated Dental Embryology, Histology, and Anatomy. 4th éd. Philadelphia:Saunders Elsevier; 2015. 352 p.*

39. Amerongen AVN, Veerman ECI. Saliva--the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* janv 2002; 8(1):12-22.
40. Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol.* juin 2015; 60(6):863-74.
41. Matsuo R, Yamauchi Y, Morimoto T. Role of submandibular and sublingual saliva in maintenance of taste sensitivity recorded in the chorda tympani of rats. *J Physiol.* févr 1997; 498(Pt 3):797-807.
42. Kawai T, Fushiki T. Importance of lipolysis in oral cavity for orosensory detection of fat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* août 2003; 285(2):R447-454.
43. Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil.* oct 2007;34(10):711-23.
44. Morris-Wiman J, Segó R, Brinkley L, Dolce C. The effects of sialoadenectomy and exogenous EGF on taste bud morphology and maintenance. *Chem Senses.* févr 2000; 25(1):9-19.
45. Cano J, Rodríguez-Echandía EL. Degenerating taste buds in sialectomized rats. *Acta Anat (Basel).* 1980;106(4):487-92.
46. Azerad J. *Physiologie de la manducation.* Paris : Masson; 1992. VIII-175 p.
47. Bhattarai K, Junjappa R, Handigund M, Kim HR, Chae H-J. The imprint of salivary secretion in autoimmune disorders and related pathological conditions. *Autoimmunity Reviews.* 1 févr 2018; 17:376-90.
48. Coudert JL, Parret J. *Physiopathologie salivaire. 1ère partie: Physiologie de la secretion salivaire (notions pratiques).* *Inf Dent.* 3 févr 1983;65(5):371-6.
49. Delmas A, Rouvière H. *Anatomie humaine. Descriptive topographique et fonctionnelle. Tome 3 Membres, système nerveux central.* 14 éd. Paris : Elsevier Masson; 1991. 608 p.
50. Woda A. *Abrégé de physiologie oro-faciale.* Paris : Masson; 1983. X-229 p. (Collection des abrégés d'odontologie et de stomatologie).
51. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *British Dental Journal.* avr 1992; 172(8):305-12.
52. Baum BJ. Age-related vulnerability. *Otolaryngol Head Neck Surg.* juin 1992; 106(6):730-2.
53. J. Lacau St Guily, S. Périé, M. Bruel, B. Roubeau, B. Susini, C. Gaillard. Troubles de la déglutition de l'adulte. Prise en charge diagnostique et thérapeutique. Dans : *Encyclo Méd Chir (Paris), Oto-rhinolaryngologie* 2005:1-17 [Article 20-801-B-10].
54. Vissink A, Spijkervet FK, Van Nieuw Amerongen A. Aging and saliva: a review of the literature. *Spec Care Dentist.* juin 1996; 16(3):95-103.
55. Dawes C. The effects of exercise on protein and electrolyte secretion in parotid saliva. *J Physiol.* 1981; 320:139-48.
56. Inoue H, Ono K, Masuda W, Morimoto Y, Tanaka T, Yokota M, et al. Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. *Archives of Oral Biology.* déc 2006;51(12):1055-60.
57. Windeler AS, Shannon IL. Effect of flow rate on parotid fluid calcium, magnesium, and protein concentrations in man. *Archives of Oral Biology.* sept 1967; 12(9):1063-9.
58. Wu KP, Ke J-Y, Chung C-Y, Chen C-L, Hwang T-L, Chou M-Y, et al. Relationship between Unstimulated Salivary Flow Rate and Saliva Composition of Healthy Children in Taiwan. *Chang Gung Med J.* 2008; 31(3):281-6.

59. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res.* fév; 66 Spec No:648-53.
60. Dawes C. The effects of flow rate and duration of stimulation on the concentrations of protein and the main electrolytes in human submandibular saliva. *Archives of Oral Biology.* oct 1974; 19(10):887-95.
61. Dawes C., Jenkins G. N. The effects of different stimuli on the composition of saliva in man. *The Journal of Physiology.* 1 janv 1964; 170(1):86-100.
62. Dawes C. Effects of Diet on Salivary Secretion and Composition. *J Dent Res.* juin 1970; 49(6):1263-72.
63. Bourgeois B, Masseur A, Hamidou M, DE Montreuil CB Pathologie salivaire médicale. Dans : *Encyclo Méd Chir (Paris), Oto-rhino-laryngologie* 2006:1-14 [Article 20-628-A-10].
64. Vergez S, Vairel B, Bonneau GD, Astudillo L. Pathologies salivaires médicales. Dans: *Encyclo Méd Chir (Paris), Oto-rhino-laryngologie* 2014;9(1):1-15 [Article 20-628-A-10].
65. Katz P, Héran F. Pathologie des glandes salivaires. Dans : *Encyclo Méd Chir (Paris), Radiologie et imagerie médicale : Cardiovasculaire - Thoracique - Cervicale* 2007 [Article 32-800-A-30].
66. Laudenbach P, Le Charpentier Y, Szpirglas H. Pathologie salivaire médicale. Dans : *Encyclo Méd Chir (Paris), Oto-rhino-laryngologie* 1994:1-22 [Article 20-628-A-10].
67. M. Auriol, Y. Le Charpentier. Pathologie non tumorale des glandes salivaires : anatomie pathologique. *Encyclo Méd Chir (Paris), Médecine buccale* 2008; 3(1):1-9 [Article 28-275-C-10].
68. Marsot-Dupuch K, Doyon D, Maulat I, Quillard J, Katz P, Tassart M. Imagerie des glandes salivaires. Dans : *Encyclo Méd Chir (Paris), Radiologie et imagerie médicale : Abdominale - Digestive* 2003;1-24 [Article 33-020-A-10].
69. Kahn J-L, Bourjat P. Imagerie des glandes salivaires. Dans : *Encyclo Méd Chir (Paris) Radiologie et imagerie médicale : Cardiovasculaire - Thoracique - Cervicale* 1995:1-11 [Article 32-800-A-20].
70. Bouyon A, Hans S, Durdux C, Housset M. Tumeurs malignes de la parotide : prise en charge multidisciplinaire, rôle de la radiothérapie. *Cancer / Radiothérapie.* 17 déc 2007; 11(8):465-75.
71. Bonfils P. Tumeurs des glandes salivaires. Dans : *Encyclo Méd Chir (Paris), Oto-rhino-laryngologie* 2007:1-18 [Article 20-628-B-10].
72. [En ligne] Futura. Ségala G. Cancer : stades précancéreux et stades cancéreux; [cité le 29 mai 2018]. Disponible: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/4/>
73. Meyer-Luekel H, Kielbassa AM. Utilisation des succédanés salivaire chez les patients souffrants de xérostomie. *Rev Mens Suisse Odontostomatol* 2002; 112(10) :1037-1058.
74. Madinier I, Jehl-Pietri C, Monteil RA. Les hyposialies d'origine médicamenteuses. *Ann Méd Interne, Paris* : édition Masson 1997; 148:398-405.
75. Hockers T, Lamy M. La sécheresse buccale en gériatrie. *Rev Belg Med Dent,* 1999; 54(1):41-50.
76. Munster D. Vitamines en odontologie. Dans : *Encyclo Méd Chir (Paris), Stomatologie,* 1983:1-4 [Article 22050-C-10].
77. Laudenbach P. Glandes salivaires et pathologies. Dans : *Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie,* 1987b:1-28 [Article 22057-B-10].
78. Chevaux JM, Nanel C, Brocker P. Candidose oropharyngées et prothèses amovibles chez les sujets âgés : diagnostic et traitements. *Inf Dent* mars 2002; 11:673-678.

79. Lin AL, Johnson DA, Stephan KT, YEH C.K. Alteration in salivary function in early HIV infection. *J Dent Res* sept 2003; 82(9) :719-724.
80. Daniels TE., Wu AJ. Xerostomia : clinical evaluation and treatment in general practice. *J Calif Dent Assoc* déc 2000; 28(12) :933-941.
81. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* janv 2004; 97(1):28-46.
82. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth, 2ème éd *Gerodontologie* juill 1997; 14(1) :33-47.
83. Gibson G. identifying and treating xerostomia in restorative patients. *J Esthet Dent*. 1998; 10(5) :253-264.
84. Coppes RP, Vissinik A, Konings AW. Comparison of radiosensitivity of rat parotid and submandibular glands after different radiation schedules. *Radiother Oncol* 2002; 63 :321-328.
85. Merigot A, Chatel C. Irradiation cervicofaciale (1ère partie) : répercussion sur le milieu buccal. *Revue Odonto-stomatologiques* 2005; 34(4) :155-169.
86. Bergonie J. Sur quelques formes de réactions précoces après des irradiations. *Arch Elect Med*. 1911; 19 :241-245.
87. Guinand N, Dulguerov P, Giger R. Xérostomie radio-induite : prévention, traitement, perspectives. *Revue Médicale Suisse* oct 2007; 3(127) :2225-2229.
88. Nebot D, Dupas C. Les soins conservateurs chez nos aînés. *Réal Clin* 2007; 18(2) :129-144.
89. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* avr 2003; 11(4) :207-225.
90. Maingnon P, Mammari V, Peignaux K, Truc G, Barillot I. Les contraintes aux organes à risques en radiothérapie par modulation d'intensité des cancers ORL. *Cancer Radiother* août 2004; 8(4) :234-247.
91. Arpin S, Kandelman D, Lalonde B. La xérostomie chez les personnes âgées. *J Dent du Québec*. 2005; (42):263-71.
92. Brocker P, Chevaux JM, Alix E. Candidoses oropharyngées : formes cliniques et modalités thérapeutiques chez le sujet âgé. *La revue de gériatrie* nov 2001; 26(9) :731-736.
93. Monteil RA, Fafet A, Raybaud H. La stomatite prothétique. *Le chirurgien-dentiste* sept 2000; 999 :39-43.
94. Schubert MM, Izutsu KT. Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. *J Dent Res* 1987; 66 :680-688.
95. El-Hajj G., Eltoum S. La sécheresse buccale: étiologies et examens salivaires. *Actual Odontostomatol (Paris)* 1998; 204:517-524.
96. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J*. juin 2000;50(3):140-61.
97. Davy C. Hyposialie et xérostomie : le point sur les étiologies, les conséquences bucco-dentaires et la prise en charge. Rôle du pharmacien d'officine [Thèse d'exercice]. Nantes : Université de Nantes; 2016.
98. Riou D. Les troubles de la salivation et leurs prises en charge à l'officine [Thèse d'exercice]. Rennes : Université de Rennes 1; 2014.

99. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology*. Déc 2003; 20(2):64-7.
100. Coudert JL, Lair JM., Fortin T, Metrop D, Lissac M. Hyposialie et bouche sèche provoquées par des médicaments sialoprives. *Inform. Dent. Paris* 1993 a; 33 : 2425-2429 2435-2247.
101. Papo T. Syndrome sec. Dans : *Encyclo Méd Chir, AKOS (Traité de Médecine)*, 1998:1-2 [Article 1-1020].
102. Guggeheimer J., Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134(1) :61-69.
103. Nebot D., Pelat B. Salive et sénescence. *Le Chir Dent Fr* 1997; 861 :1635-1641.
104. Sreebny LM, Valdiny A. Xerostomia, a neglected symptom. *Arch Intern Med* 1987; 7:1333-1337.
105. Aalmstahl A, Wikstrom M. Oral microflora in subjects with reduced salivary secretion. *J Dent Res* 1999; 78(8) :1410-6.
106. Leuenberger S. Hyposialie et asialie. 1995. 96f. : ill. *Th. Chir. Dent : Marseille*.
107. Atkinson JC, Wu AJ. Salivary gland dysfunction: causes, symptoms and treatment. *J Am Dent Assoc* 1994; 125(4) :409-416.
108. Baudet-Pommel M, Deschaumes C, Sauvezie D, Sauvezie B. Syndrome de Gougerot Sjögren. Complications bucco-dentaires. *Actualités Odonto-Stomatologiques* mars 2001; 213:65-77.
109. Ireland R. *Clinical textbook of dental hygiene and therapy*. Blackwell Munksgaard, 2006, 522 p.
110. Fox PC. Management of dry mouth. *Dent Clin North Am* 1997; 41(4):863-875.
111. Gandara BK, Truelove EL. Diagnosis and management of dental erosion. *The Journal Of Comptemporary Dental Practice* 1999; 1(1):1-17.
112. Zambon JJ, Kasprzak SA. The microbiology and histopathology of human root caries. *Am J Dent* 1995; 8(6):323-328.
113. Kaplan G. Syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de diagnostic et modalités thérapeutiques. *Presse Med* juin 1999; 28(22):1202-1208.
114. Sauvezie B, Tournadre A, Chamard C, Dubost JJ. Syndromes de Gougerot- Sjögren secondaires. *Rev Prat* janv 2001; 51(2):171-176.
115. Nguyen JF, Baranger PL. Les principaux médicaments locaux prescriptibles. *Réalités Cliniques* 2006; 1 :65-74.
116. Bonnefoy C. Les xérostomies : approche clinique et thérapeutique. *Actualités odonto-stomat.* 1994; (185):91-105.
117. Laudenbach P, Huynh D. Pour une débimétrie salivaire pratique, une technique pondérale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1994; 95(2):130-133.
118. Nieuw Amerongen AV, Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* avr 2003; 11(4):226-231.
119. Prescrire Rédaction, Amifostine et radiothérapies ORL, une place à confirmer pour lutter contre la sécheresse buccale. *Rev Presc* sept 2000; 20(209):579-582.
120. Kawai T, Fushiki T. Importance of lipolysis in oral cavity for orosensory detection of fat. *Am. J. Physiol.* 2003; 285 :447-454.

121. Daniels TE. Evaluation, differential diagnosis, and treatment of xerostomia. *J Rheumatol Suppl.* déc 2000;27(suppl.61):6-10.
122. Friedlander AH, Norman DC. Late-life depression: psychopathology, medical interventions, and dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 94(4):404-412.
123. Weerkamp AH, Wagner K, Vissink A. Effect of the application of a mucin based saliva substitutes on the oral microflora of xerostomic patients. *J Oral Pathol* 1987; 16:474-478.
124. Davies AN, Singer J. A comparaison of artificial saliva and chewing-gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliative Medecine*, 2000; 14, pp 197-203.
125. Olson H, Axell H. Objective and subjective efficacy of saliva substitutes containing mucin and carboxyméthylcellulose. *Scand J Dent Rs* 1991; 99 :316-319.
126. Smatt V, Briere M, Cornebise-Drouhet F. Approche thérapeutique de la xérostomie post-radique. Prothèse réservoir et glande salivaire artificielle. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1989; 90(5):325-329.
127. Smatt V, Briere M, Brunet M. La glande salivaire artificielle. Indications - Note technique de mise en place. *Ann Chir* 1989; 43(7) :575-579.
128. Liebaut L. Xérostomie et implications odonto-stomatologiques [Thèse d'exercice]. Nancy : Académie Nancy-Metz Université Henri Poincare; 2011.
129. Baeteman C, Guyot L, Bouvenot J, Chossegras C, Cheynet F, Loudot C, et al. Faut-il encore effectuer des biopsies des glandes salivaires accessoires ? *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale.* juin 2008; 109(3):143-7.
130. Bado F, Maladière E, Guilbert F. Lithiase salivaire. Dans: *Encyclo Méd Chir (Paris), Chirurgie orale et maxillo-faciale - Stomatologie*, 2001:1-8 [Article 22-057-A-15].
131. Szpirglas H, Guedj A., Auriol M., Le Charpentier Y. Pathologie des glandes salivaires. Dans : *Encyclo Méd Chir (Paris), Chirurgie orale et maxillo-faciale - Stomatologie*, 2001:1-13 [Article 22-057-A-10].
132. Duquenne B, Demanez JP, Crestani V. Asialia : diagnosis and treatment. *Rev. Med Liege* 1995; 50(5):213-216.
133. Petissier A, Bournigault A . Radiothérapie et séquelles bucco-dentaires. *Prat Dent* 1988; 5:85-91.
134. Atig A, Khalifa M, Alaoua A, Bahri F. Apport de la biopsie des glandes salivaires accessoires dans le diagnostic du syndrome sec. *La Revue de Médecine Interne.* juin 2010; 31(S1):S85.
135. Vidal E, Liozon E, Soria P. Bouche sèche. *Rev Prat.* janv 2001; 51(2):148-154.
136. Youinou P, Le Toux G, Pennec YL, Roncin S, Abjean J. Une cause fréquente de xérostomie : le syndrome de Gougerot Sjögren. *Act Odonto-Stomat* déc 1992; (180) :757-772.
137. Héran F, Katz P. Imagerie des glandes salivaires. Paris : Sauramps Medical; 2011. 289 p.
138. Tassart M, Zeitoun D, Iffenecker C, Bahlouli F, Bigot JM, Boudghène F. Sialo-IRM. *Journal de radiologie.* mars 2008; 84(1):15-26.
139. Ragot JP, Auriol M, Bertrand JC. Vieillesse des glandes salivaires. Bouches sèches des personnes âgées. *Act Odonto Stomatol* 2001; (215):345-366.
140. Szpirglas H, Guedj A, Coulibaly C. Xérostomie: données actuelles et perspectives. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1994; 95(2) :115-118.
141. Katz P. Nouvelles techniques de traitements des lithiases salivaires : sialoendoscopie et lithotripsie extra-corporelle. Dans : *Annales Française d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale.* juin 2004; 121(3):123-32.

142. Katz P. Imagerie normale des glandes salivaires. Dans: Encyclo Méd Chir (Paris), Radiologie et imagerie médicale : Cardiovasculaire - Thoracique - Cervicale, 2006:1-14 [Article 32-800-A-20].
143. Michel Z, Antoine G. Pathologie tumorale des glandes salivaires. Paris : Edk Dufour Krief Eds, 2010.
144. Georges D. Pathologies générales et salive [Thèse d'exercice]. Nancy, France : Académie Nancy-Metz Université Henri Poincaré; 2012.
145. DocThom - Vocabulaire médical [En ligne]. Recherche clinique / Recherche fondamentale - Encyclopédie médicale, 2014. Disponible: <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedia/242-recherche-clinique-recherche-fondamentale>
146. InnoviSCOP [En ligne]. Recherche appliquée - Définition, 2009-2016 [cité le 1 mai 2018]. Disponible: <http://www.innoviscop.com/definitions/recherche-appliquee>
147. Agence nationale de la recherche (ANR) [En ligne]. Programme de Recherche Translationnelle en Santé (PRTS), 2013 [cité le 1 mai 2018]. Disponible: <http://www.agence-nationale-recherche.fr/suivi-bilan/editions-2013-et-anterieures/biologie-sante/programme-de-recherche-translationnelle-en-sante-prts/>
148. Marquet P, Longera P-H, Barlesi F, Ameye V, Augé P, Cazeneuve B, et al. Recherche translationnelle : médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées : marketing ou science ? Thérapie. janv 2015; 70(1):1-10.
149. Rolland C, Sicot F. Les recommandations de bonne pratique en santé, Best practice recommendations in health. Gouvernement et action publique. 11 oct 2012; (3):53-75.
150. Scheen A. Médecine personnalisée : nouveaux défis pour le praticien. Rev Med Liège. 2015; 70(5-6):242-6.
151. Scheen AJ. Médecine conventionnelle, médecine factuelle, médecine personnalisée : trois approches complémentaires. Rev Med Liège. 2015; 70(7-8):349-50.
152. Semeraro M. Principe de biothérapies : Classification & mécanismes d'action [En ligne]. URC-CIC Paris Descartes Necker Cochin Hôpital Necker, 2016 [cité le 1 mai 2018]. Disponible: <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2016/03/Cours-Commun-BIOTHERAPIE-04-03-16-M.-Semeraro.pdf>
153. Watier H. Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... : De quoi faut-il parler ? Médecine/sciences. Mai 2014; 30(5):567-75.
154. Hughes PE, Caenepeel S, Wu LC. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy Combinations for the Treatment of Cancer. Trends Immunol. 2016; 37(7):462-76.
155. Ratain MJ. Targeted therapies: redefining the primary objective of phase I oncology trials. Nat Rev Clin Oncol. sept 2014; 11(9):503-4.
156. Tran T-H, Amiji MM. Targeted delivery systems for biological therapies of inflammatory diseases. Expert Opin Drug Deliv. mars 2015; 12(3):393-414.
157. Flippot R, Massard C, Auclin E, Azria D, Bourien H, Rochigneux P, et al. Quelle vision des biomarqueurs en 2017 ? Promesses et défis de la médecine personnalisée en oncologie. Bulletin du Cancer. sept 2017; 104(9):735-43.
158. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. Nat Rev Cancer. 22 mars 2012; 12(4):237-51.
159. Eupati [En ligne]. Médecine translationnelle; juill 2015 [cité le 1 mai 2018]. Disponible: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medecine-translationnelle/>
160. Cheng J, Lan W, Zheng G, Gao X. Metabolomics: A High-Throughput Platform for Metabolite Profile Exploration. Methods Mol Biol. 2018; 1754:265-92.

161. Dan Wilson A. Biomarker Metabolite Signatures Pave the Way for Electronic-nose Applications in Early Clinical Disease Diagnoses. *Current Metabolomics*. 20 juin 2017; 5(2):90-101.
162. Walsh MC, Brennan L, Paul J, Malthouse G, Roche HM, Gibney MJ. Effect of acute dietary standardization on the urinary, plasma, and salivary metabolomic profiles of healthy humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 531–539.
163. Horgan Richard P, Kenny Louise C. ‘Omic’ technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 18 juill 2011; 13(3):189-95.
164. Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. nov 2010; 5(6):463-6.
165. National Research Council (US) Subcommittee on Reproductive and Neurodevelopmental Toxicology. *Biologic Markers in Reproductive Toxicology*. Washington (DC) : National Academies Press (US); 1989.
166. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharmacol*. mai 2005; 59(5):491-4.
167. Institute of Medicine (US) Committee on Qualification of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease. *Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease*. Micheel CM, Ball JR, rédacteurs. Washington (DC) : National Academies Press (US); 2010.
168. Organisation Mondiale de la Santé. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles [En ligne]. Genève : ICPS INCHEM; 1993. Rapport n° Environnemental health criteria 155; Disponible: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm#SectionNumber:1.1>
169. Organisation Mondiale de la Santé. Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation [En ligne]. Genève : ICPS INCHEM; 2001. Rapport n° Environmental Health Criteria 222; Disponible: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>
170. Chieng D, Pang J, Ellis KL, Hillis GS, Watts GF, Schultz CJ. Elevated lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol as predictors of the severity and complexity of angiographic lesions in patients with premature coronary artery disease. *J Clin Lipidol*. avr 2018.
171. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*. avr 1989; 8(4):431-40.
172. Goldberg R, Gore JM, Barton B, Gurwitz J. Individual and Composite Study Endpoints: Separating the Wheat from the Chaff. *Am J Med*. mai 2014; 127(5):379-84.
173. Romanetto J. Intérêts des marqueurs biologiques dans les essais cliniques [Thèse d'exercice]. Nancy : Académie Nancy-Metz Université Henri Poincaré; 2011.
174. Spielmann N, Wong DT. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Dis*. mai 2011; 17(4):345-54.
175. Giannobile WV, McDevitt JT, Niedbala RS, Malamud D. Translational and clinical applications of salivary diagnostics. *Adv Dent Res*. oct 2011; 23(4):375-80.
176. Zhang A, Sun H, Wang X. Saliva metabolomics opens door to biomarker discovery, disease diagnosis, and treatment. *Appl Biochem Biotechnol*. nov 2012; 168(6):1718-27.
177. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, et al. Salivary biomarkers for detection of systemic diseases. *PLoS ONE*. 2013; 8(4):e61356.
178. Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary Diagnostics: A Brief Review. *ISRN Dent*. 29 janv 2014; 2014.
179. Zhang Y, Sun J, Lin C-C, Abemayor E, Wang MB, Wong DTW. The emerging landscape of salivary diagnostics. *Oral Health Dent Manag*. juin 2014; 13(2):200-10.

180. Liu J, Duan Y. Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring. *Oral Oncology*. juill 2012; 48(7):569-77.
181. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med*. févr 2010; 4(1):171-89.
182. Wang Q, Yu Q, Lin Q, Duan Y. Emerging salivary biomarkers by mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 1 janv 2015; 438:214-21.
183. Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb S, Zafar MS, Slowey PD, Almas K. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. *Int J Mol Sci*. 6 juin 2016; 17(6).
184. Gröschl M, Köhler H, Topf H-G, Rupprecht T, Rauh M. Evaluation of saliva collection devices for the analysis of steroids, peptides and therapeutic drugs. *J Pharm Biomed Anal*. 15 juill 2008; 47(3):478-86.
185. Yan W, Apweiler R, Balgley BM, Boontheung P, Bundy JL, Cargile BJ, et al. Systematic comparison of the human saliva and plasma proteomes. *Proteomics Clin Appl*. 1 janv 2009; 3(1):116-34.
186. Loo JA, Yan W, Ramachandran P, Wong DT. Comparative Human Salivary and Plasma Proteomes. *J Dent Res*. oct 2010; 89(10):1016-23.
187. Faassen M van, Bischoff R, Kema IP. Relationship between plasma and salivary melatonin and cortisol investigated by LC-MS/MS. *Clin Chem Lab Med*. 20 déc 2016.
188. Gröschl M. Current Status of Salivary Hormone Analysis. *Clinical Chemistry*. 1 nov 2008; 54(11):1759-69.
189. Rossier M. Hormones salivaires: intérêt diagnostique et limitations techniques [En ligne]. Serv Med Lab, HUG Genève; 2007.
190. Wang J, Schipper HM, Velly AM, Mohit S, Gornitsky M. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radic Biol Med*. août 2015; 85:95-104.
191. Peluso I, Raguzzini A. Salivary and Urinary Total Antioxidant Capacity as Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Pathology Research International* [En ligne]. 2016 [cité le 9 mai 2018]; Disponible: <https://www.hindawi.com/journals/pri/2016/5480267/>
192. Buczko P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. *J Physiol Pharmacol*. févr 2015; 66(1):3-9.
193. Centre de recherche de l'Institut Curie [En ligne]. Stress oxydant, régulation Rédox et destin cellulaire; [cité le 27 mai 2018]. Disponible: <https://science.curie.fr/recherche/biologie-et-chimie-des-radiations-cellulaires-et-cancer/u934-umr3215-genetique-et-biologie-du-developpement/equipe-huang/>
194. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J*. 13 janv 2012; 5(1):9-19.
195. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metab Clin Exp*. févr 2000; 49(2 Suppl 1):3-8.
196. Cillard J. Physiopathologie du Stress Oxydant [En ligne]. Faculté de Pharmacie Université de Rennes; 2011 [cité le 1 mai 2018]. Disponible: http://www.acadpharm.org/dos_public/J.Cillard_23_03_11.pdf
197. Shankar AA, Dandekar RC. Salivary biomarkers - an update. *Dent Update*. oct 2012; 39(8):566-8, 571-2.
198. Castagnola M, Scarano E, Passali GC, Messana I, Cabras T, Iavarone F, et al. Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. Avr 2017; 37(2):94-101.

199. Slavish DC, Graham-Engeland JE, Smyth JM, Engeland CG. Salivary markers of inflammation in response to acute stress. *Brain Behav Immun.* févr 2015; 44:253-69.
200. Bouchard P. Parodontologie et dentisterie implantaire.(Coll. Dentaire; vol 1 : médecine parodontale). Paris : Lavoisier; 2014. 682 p.
201. Hassona Y, Scully C. Salivary changes in oral mucosal diseases. *Periodontol 2000.* févr 2016; 70(1):111-27.
202. Sun H, Chen Y, Zou X, Li Q, Li H, Shu Y, et al. Salivary Secretory Immunoglobulin (SIgA) and Lysozyme in Malignant Tumor Patients. *Biomed Res Int.* 2016.
203. Belstrøm D, Holmstrup P, Nielsen CH, Kirkby N, Twetman S, Heitmann BL, et al. Bacterial profiles of saliva in relation to diet, lifestyle factors, and socioeconomic status [En ligne]. *J Oral Microbiol.* 2014; 6.
204. Lira-Junior R, Åkerman S, Klinge B, Boström EA, Gustafsson A. Salivary microbial profiles in relation to age, periodontal, and systemic diseases. *PLoS ONE.* 2018; 13(3):e0189374.
205. Xiao H, Wong DT. Proteomics and its applications for biomarker discovery in human saliva. *Bioinformatics.* 6 janv 2011; 5(7):294-6.
206. Siqueira WL, Dawes C. The salivary proteome: challenges and perspectives. *Proteomics Clin Appl.* déc 2011; 5(11-12):575-9.
207. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, et al. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* févr 2013; 40(2):140-7.
208. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DTW. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev.* oct 2013; 26(4):781-91.
209. Rathnayake N, Gieselmann D-R, Heikkinen AM, Tervahartiala T, Sorsa T. Salivary Diagnostics-Point-of-Care diagnostics of MMP-8 in dentistry and medicine [En ligne]. *Diagnostics (Basel).* 20 janv 2017; 7(1).
210. Zhang C-Z, Cheng X-Q, Li J-Y, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci.* 29 sept 2016; 8(3):133-7.
211. Zhang L, Li X, Yan H, Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [En ligne]. *Medicine (Baltimore).* janv 2018; 97(3):e9642.
212. Nagarajan R, Al-Sabbagh M, Dawson D, Ebersole JL. Integrated biomarker profiling of smokers with periodontitis. *J Clin Periodontol.* mars 2017; 44(3):238-46.
213. Galloway JW, Keijser BJB, Williams DM. Saliva in studies of epidemiology of human disease: the UK Biobank project. *Periodontol 2000.* févr 2016; 70(1):184-95.
214. Javaid MA, Ahmed AS, Durand R, Tran SD. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2016; 6(1):66-75.
215. Lira-Junior R, Åkerman S, Gustafsson A, Klinge B, Boström EA. Colony stimulating factor-1 in saliva in relation to age, smoking, and oral and systemic diseases. *Sci Rep.* 4 août 2017; 7(1):7280.
216. Gornowicz A, Tokajuk G, Bielawska A, Maciorkowska E, Jabłoński R, Wójcicka A, et al. The assessment of sIgA, histatin-5, and lactoperoxidase levels in saliva of adolescents with dental caries. *Med Sci Monit.* 29 juin 2014; 20:1095-100.
217. Jurczak A, Kościelniak D, Papież M, Vyhouskaya P, Krzyściak W. A study on β -defensin-2 and histatin-5 as a diagnostic marker of early childhood caries progression. *Biological Research.* déc 2015; 48(1).

218. Mittal S, Bansal V, Garg S, Atreja G, Bansal S. The diagnostic role of saliva - A Review [En ligne]. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2011;e314-20.
219. Said HS, Suda W, Nakagome S, Chinen H, Oshima K, Kim S, et al. Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers. *DNA Res*. févr 2014; 21(1):15-25.
220. Podzimek S, Vondrackova L, Duskova J, Janatova T, Broukal Z. Salivary Markers for Periodontal and General Diseases[En ligne]. *Dis Markers*. 2016.
221. Mascarenhas P, Fatela B, Barahona I. Effect of diabetes mellitus type 2 on salivary glucose--a systematic review and meta-analysis of observational studies [En ligne]. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e101706.
222. Naing C, Mak JW. Salivary glucose in monitoring glycaemia in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review [En ligne]. *J Diabetes Metab Disord*. 2017; 16:2.
223. Delaleu N, Mydel P, Kwee I, Brun JG, Jonsson MV, Jonsson R. High fidelity between saliva proteomics and the biologic state of salivary glands defines biomarker signatures for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. avr 2015; 67(4):1084-95.
224. Deutsch O, Krief G, Konttinen YT, Zaks B, Wong DT, Aframian DJ, et al. Identification of Sjögren's syndrome oral fluid biomarker candidates following high-abundance protein depletion. *Rheumatology (Oxford)*. mai 2015; 54(5):884-90.
225. 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 (Maywood)*. 2016; 241(8):783-99.
226. Unver N, McAllister F. IL-6 family cytokines: Key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets [En ligne]. *Cytokine Growth Factor Rev*. 18 avr 2018.
227. Wormwood KL, Aslebagh R, Channaveerappa D, Dupree EJ, Borland MM, Ryan JP, et al. Salivary proteomics and biomarkers in neurology and psychiatry. *Proteomics Clin Appl*. oct 2015; 9(9-10):899-906.
228. Galiana-Simal A, Muñoz-Martinez V, Calero-Bueno P, Vela-Romero M, Beato-Fernandez L. Towards a future molecular diagnosis of autism: Recent advances in biomarkers research from saliva samples. *Int J Dev Neurosci*. juin 2018; 67:1-5.
229. Markopoulos AK, Michailidou EZ, Tzimagiorgis G. Salivary Markers for Oral Cancer Detection. *Open Dent J*. 27 août 2010; 4:172-8.
230. Shah FD, Begum R, Vajaria BN, Patel KR, Patel JB, Shukla SN, et al. A Review on Salivary Genomics and Proteomics Biomarkers in Oral Cancer. *Indian J Clin Biochem*. oct 2011; 26(4):326-34.
231. Pernot E, Cardis E, Badie C. Usefulness of saliva samples for biomarker studies in radiation research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. déc 2014; 23(12):2673-80.
232. Ramya AS, Uppala D, Majumdar S, Surekha C, Deepak KGK. Are salivary amylase and pH - Prognostic indicators of cancers? *J Oral Biol Craniofac Res*. août 2015; 5(2):81-5.
233. Lim PW, Garssen J, Sandalova E. Potential Use of Salivary Markers for Longitudinal Monitoring of Inflammatory Immune Responses to Vaccination [En ligne]. *Mediators Inflamm*. 2016.
234. Sivadasan P, Gupta MK, Sathe GJ, Balakrishnan L, Palit P, Gowda H, et al. Human salivary proteome - a resource of potential biomarkers for oral cancer. *J Proteomics*. sept 2015; 127(Pt A):89-95.
235. Pusztaszeri MP, García JJ, Faquin WC. Salivary gland FNA: New markers and new opportunities for improved diagnosis. *Cancer Cytopathol*. mai 2016; 124(5):307-16.

236. Santosh ABR, Jones T, Harvey J. A review on oral cancer biomarkers: Understanding the past and learning from the present. *J Cancer Res Ther.* juin 2016; 12(2):486-92.
237. Ngamchuea K, Chaisiwamongkhon K, Batchelor-McAuley C, Compton RG. Correction: Chemical analysis in saliva and the search for salivary biomarkers - a tutorial review. *Analyst.* 7 févr 2018; 143(3):777-83.
238. Mishra S, Saadat D, Kwon O, Lee Y, Choi W-S, Kim J-H, et al. Recent advances in salivary cancer diagnostics enabled by biosensors and bioelectronics. *Biosens Bioelectron.* 15 juill 2016; 81:181-97.
239. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol 2000.* 2009; 50:52-64.
240. Schmalz G, Li S, Burkhardt R, Rinke S, Krause F, Haak R, et al. MicroRNAs as Salivary Markers for Periodontal Diseases: A New Diagnostic Approach? *Biomed Res Int.* 2016; 2016:1027525.
241. M. Goldberg. Histologie des glandes salivaires. *Encyclo Méd Chir (Paris), Chirurgie orale et maxillo-faciale* 2014; 9(2):1-23 [Article 22-007-M-40].
242. Sixou M, Diouf A, Alvares D. Biofilm buccal et pathologies buccodentaires. *Antibiotiques.* sept 2007; 9(3):181-8.
243. Gârban Z. The fundamental problems regarding the relative hydrogen (rH) score in biochemistry Note I. Theoretical bases of rH determination. *Journal of agroalimentary processes and technologies.* janv 2008; 14(1):50-7.
244. Pollock, J.J.; Goodman-Bicker, H.; Katona, L.I.; Cho, M.I.; and Iacono, V.J. Lysozyme Bacteriolysis. In: *Proceedings, Saliva and Dental Caries*, I. Kleinberg, S.A. Ellison, and I.D. Mandel, Eds., Sp. Supp. *Microbiol Abstr*, New York: Information Retrieval 1979:429-448.
245. Bodineau-Mobarak A, Folliguet M. 5/6 – Prise en charge d’une hyposialie. *Soins Gériatrie.* oct 2008; 13(73):43-4.
246. Kleinegger CL. Dental management of xerostomia-opportunity, expertise, obligation. *J Calif Dent Assoc* juin 2007; 35(6) :417-424.
247. Barnes VM, Kennedy AD, Panagakos F, Devizio W, Trivedi HM, Jönsson T, et al. Global metabolomic analysis of human saliva and plasma from healthy and diabetic subjects, with and without periodontal disease. *PLoS ONE.* 2014; 9(8).
248. Field EA. The establishment of a xerostomia clinic : a prospective study. *Br. J. of Oral and Max. Surg.* 1997; 35 :96-103.
249. Gilbert Y, Soulet H, Blandin M. Phénomènes rétentifs en prothèse adjointe complète. Dans : *Encyclo Méd Chir (Paris, France), Stomatologie*, 1987:1-6 [Article 23325-B-056], 1987.
250. Scully C, Flint S. Maladies de la bouche et maladies générales à manifestations buccales. *Les Grands Atlas Médicaux Paris : Medsi/Mac Graw-Hill*, 1989, 266p.
251. Gentric A. Syndromes secs du sujet âgé. *Revue Prat.* janv 2001; 51(2) :177-180.
252. Malicka B, Kaczmarek U, Skośkiewicz-Malinowska K. Prevalence of xerostomia and the salivary flow rate in diabetic patients. *Adv Clin Exp Med.* avr 2014; 23(2):225-33.
253. Penoni DC, Leão ATT, Fernandes TM, Torres SR, Penoni DC, Leão ATT, et al. Possible links between osteoporosis and periodontal disease. *Revista Brasileira de Reumatologia.* mai 2017; 57(3):270-3.
254. Chiang SH, Thomas GA, Liao W, Grogan T, Buck RL, Fuentes L, et al. RNAPro•SAL: a device for rapid and standardized collection of saliva RNA and proteins. *BioTechniques.* févr 2015; 58(2):69-76.
255. Lin AL, Johnson DA, Patterson TF, Wu Y, Lu DL, Shi Q, Yeh CK. Salivary anticandidal activity and saliva composition in an HIV infected cohort. *Oral Microbiol Immunol* oct 2001; 16(5) :270-8.

256. Little FF, Delgado DM, Wexler PJ, Oppenheim FG, Mitchell P, Feldman JA, et al. Salivary inflammatory mediator profiling and correlation to clinical disease markers in asthma [En ligne]. PLoS ONE. 2014; 9(1):e84449.
257. Saarilahti K, Kouri M, Collan J, Hämäläinen T, Atula T, Joensuu H, et al. Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function. *Radiother Oncol.* mars 2005; 74(3):251-8.
258. Williamson S, Munro C, Pickler R, Grap MJ, Elswick RK. Comparison of Biomarkers in Blood and Saliva in Healthy Adults. *Nursing Research and Practice.* 2012; 4.
259. Tsimberidou A-M. Targeted therapy in cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* déc 2015; 76(6):1113-32.
260. Cauliez B. Hormones salivaires : application au dosage des stéroïdes – Salivary hormones and steroids analysis. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition.* 2010; XIV(6):6.
261. Tribout B, Gras-Champel V, Pannier M, Andréjak M. [Physiology and pharmacology of lacrymal and salivary secretions]. *Rev Prat.* 31 janv 2001;51(2):133-9.
262. Nittayananta W, Chanowanna N, Pruphetkaew N, Nauntofte B. Relationship between xerostomia and salivary flow rates in HIV-infected individuals. *J Investig Clin Dent.* août 2013; 4(3):164-71.
263. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A, Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol,* 1998; 25(5):911-915.
264. Gentric-Tilly A. Sjogren's syndrome in the ederly. *Ann Méd Interne Paris* 2002; 153(6) :378-382.
265. Poon R, Su N, Ching V, Darling M, Grushka M. Reduction in unstimulated salivary flow rate in burning mouth syndrome. *Br Dent J.* oct 2014; 217(7):E14.
266. Streckfus CF, Wu AJ, Ship JA, Brown LJ. Comparison of stimulated parotid salivary gland flow rates in normotensive and hypertensive persons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* juin 1994; 77(6):615-9.
267. Streckfus CF, Bigler LR. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis.* mars 2002; 8(2):69-76.
268. Sinha P, Nagaraj T, I. P M, D. N S. Submandibular gland sialolithiasis with chronic sialadenitis: A case report. *International Journal of Medical and Dental Case Reports.* 2014; 1:1-4.
269. Shi M, Sui Y-T, Peskind ER, Li G, Hwang H, Devic I, et al. Salivary tau species are potential biomarkers of Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis.* 2011; 27(2):299-305.
270. Nagler RM, Marmary Y, Golan E, Chevion M. Novel protection strategy against X-ray induced damage to salivary glands. *Radiat Res* mars 1998; 149(3):271- 276.
271. *Pathologies maxillo-faciales et stomatologie. G. Princ.* 3ème éd, Liège, Paris : Masson, 2003, 207p.
272. Diaz-Arnold AM, Marek CA. The impact of saliva on patient care: A literature review. *J Prosthet Dent.* sept 2002;88(3):337-43.
273. Pailhes D, Fortin T, Coudert JL. La xérostomie du sujet âgé : étude des facteurs de diminution qualitative et quantitative de la sécrétion salivaire. *Rev Odonto- stomatologique* 1997; 26(1):35-48.
274. Sodek J, Overall CM. Matrix metalloproteinases in periodontal tissue remodelling. *Matrix Suppl.* 1992; 1:352-62.
275. Atkinson JC, Grisius M, Massey W. Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment. *Dent Clin N Am,* 2005; 49 :309-326.

276. Arnaud S, Batifol D, Goudot P, Yachouh J. Prise en charge non chirurgicale des plaies de la glande parotide et du canal de Stenon : intérêt de la toxine botulinique. *Annales de chirurgie plastique esthétique*. déc 2007; 53(1):36-40.
277. Massad JJ., Cagna DR. Removable prosthodontic therapy and xerostomia. Treatment considerations. *Dentistry today*, juin 2002; 21(6) :80-2, 84, 86-7.
278. Osborn V, Givi B, Lee A, Sheth N, Roden D, Schwartz D, et al. Characterization, treatment and outcomes of salivary ductal carcinoma using the National Cancer Database. *Oral Oncol*. août 2017; 71:41-6.
279. Nosratzahi T. Salivary Chemical Factors in Relation with Oral Cancer in Smokers and Non-Smokers: a Literature Review. *J Dent (Shiraz)*. déc 2017; 18(4):237-43.
280. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Kaczor T, Tu M, Wei F, Garcia-Godoy F, et al. Emerging technologies for salivaomics in cancer detection. *J Cell Mol Med*. Avr 2017; 21(4):640-7.
281. Ferran P, Albin H, Miquel JL. A propos des hyposialies médicamenteuses chez le patient âgé. *Gérontologie* 1987; 402 :95-97.
282. Bruce SD. Radiation-induced xerostomia: how dry is your patient?. *Clin J Nurs* fév 2004; 8(1) :61-67.
283. Gupta SC, Tripathi YN. Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: From biomarkers to therapeutic targets. *Int J Cancer*. 1 mai 2017; 140(9):1955-67.
284. Sazanov AA, Kiselyova EV, Zakharenko AA, Romanov MN, Zaraysky MI. Plasma and saliva miR-21 expression in colorectal cancer patients. *J Appl Genetics*. 2017; 58(2):231-7.
285. Giusti L, Baldini C, Ciregia F, Giannaccini G, Giacomelli C, De Feo F, et al. Is GRP78/BiP a potential salivary biomarker in patients with rheumatoid arthritis? *Proteomics Clin Appl*. mars 2010; 4(3):315-24.
286. Rabiei M, Masooleh IS, Leyli EK, Nikoukar LR. Salivary calcium concentration as a screening tool for postmenopausal osteoporosis. *Int J Rheum Dis*. avr 2013; 16(2):198-202.
287. Dimitrov DV, Hoeng J. Systems approaches to computational modeling of the oral microbiome. *Front Physiol*. 2013; 4(172).
288. Gubbins PO, Klepser ME, Dering-Anderson AM, Bauer KA, Darin KM, Klepser S, et al. Point-of-care testing for infectious diseases: opportunities, barriers, and considerations in community pharmacy. *J Am Pharm Assoc (2003)*. avr 2014; 54(2):163-71.
289. Yakob M, Fuentes L, Wang MB, Abemayor E, Wong DTW. Salivary biomarkers for detection of oral squamous cell carcinoma - current state and recent advances. *Curr Oral Health Rep*. 1 juin 2014; 1(2):133-41.
290. Malon RSP, Sadir S, Balakrishnan M, Córcoles EP. Saliva-based biosensors: noninvasive monitoring tool for clinical diagnostics [En ligne]. *Biomed Res Int*. 2014.
291. Totan A, Miricescu D, Parlatescu I, Mohora M, Greabu M. Possible salivary and serum biomarkers for oral lichen planus. *Biotech Histochem*. 2015; 90(7):552-8.
292. Majem B, Rigau M, Reventós J, Wong DT. Non-coding RNAs in saliva: emerging biomarkers for molecular diagnostics. *Int J Mol Sci*. 17 avr 2015;16(4):8676-98.
293. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 867:247-60.
294. Van Stegeren A, Rohleder N, Everaerd W, Wolf OT. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology*. janv 2006;31(1):137-41.

295. Igaz I, Igaz P. Diagnostic Relevance of microRNAs in Other Body Fluids Including Urine, Feces, and Saliva. *EXS*. 2015; 106:245-52.
296. Abrão ALP, Falcao DP, de Amorim RFB, Bezerra ACB, Pombeiro GANM, Guimarães LJ, et al. Salivary proteomics: A new adjuvant approach to the early diagnosis of familial juvenile systemic lupus erythematosus. *Med Hypotheses*. avr 2016; 89:97-100.
297. Idris FP, Wan Y, Zhang X, Punyadeera C. Within-Day Baseline Variation in Salivary Biomarkers in Healthy Men. *OMICS*. 2017; 21(2):74-80.
298. Ohshima M, Sugahara K, Kasahara K, Katakura A. Metabolomic analysis of the saliva of Japanese patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. mai 2017; 37(5):2727-34.
299. Saha MK, Agrawal P, Saha SG, Vishwanathan V, Pathak V, Saiprasad SV, et al. Evaluation of Correlation between Salivary Calcium, Alkaline Phosphatase and Osteoporosis- A Prospective, Comparative and Observational Study. *J Clin Diagn Res*. mars 2017; 11(3):ZC63-6.
300. Gutiérrez-Corrales A, Campano-Cuevas E, Castillo-Dalí G, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez J-L. Ability of salivary biomarkers in the prognostic of systemic and buccal inflammation. *J Clin Exp Dent*. mai 2017; 9(5):e716-22.
301. Wang J, Zhao Y, Ren J, Xu Y. Pepsin in saliva as a diagnostic biomarker in laryngopharyngeal reflux: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. mars 2018; 275(3):671-8.
302. Ngamchuea K, Chaisiwamongkhol K, Batchelor-McAuley C, Compton RG. Chemical analysis in saliva and the search for salivary biomarkers – a tutorial review. *Analyst*. 18 déc 2017; 143(1):81-99.
303. El-Sakka H, Kujan O, Farah CS. Assessing miRNAs profile expression as a risk stratification biomarker in oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Oncol*. févr 2018; 77:57-82.
304. Wang Q, Gao P, Wang X, Duan Y. Investigation and identification of potential biomarkers in human saliva for the early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Clinica Chimica Acta*. janv 2014; 427:79-85.
305. Reddy S, Karthikeyan R, Sherlin HJ, Anuja N, Pratibha R, Priya P, et al. Oral signs and salivary parameters as indicators of possible osteoporosis and osteopenia in postmenopausal women - A study of 45 subjects. *Braz J Oral Sci*. 7(24):1502-6.
306. McGehee JW, Johnson RB. Biomarkers of Bone Turnover Can Be Assayed From Human Saliva. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1 mars 2004; 59(3):B196-200.
307. Merlin J-L. *Biomarqueurs Moléculaires en Oncologie*. Paris : Springer 2014; 175 p.
308. Rathnayake N. *Salivary biomarkers : diagnostic potential in oral and systemic diseases in epidemiological surveys [Thèse d'exercice]*. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden : Inst för odontologi / Dept of Dental Medicine; 2014.
309. Fauchier P, David P. *La salive. Étude clinique et biologique*. Paris : Biologistes et Praticien, s.d, 110p.
310. Saarilahti K, Kouri M, Collan J, et al. Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function. *Radiotherapy and Oncology*. 2005; 74 :251–258.
311. Lagarigue J, Reynes P, Guichard M. *Biopsie et examen cytologique: indications, contre-indications*. CDF, 1981; 95:44-48.
312. Buckenham TM, George CD, Mac Vicar D, Moody AR, Coles GS. Digital Sialography: imaging and intervention. *Br J Radiol* 1994; 67:524-9.
313. Vérain A. La fluorothérapie post-radique. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 22 févr 2008; 105(5):289-90.

314. Slama LB, Djemil M. La pilocarpine. *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale*. 22 févr 2008; 104(4):245-7.
315. Ramos FM, Pontual ML, De Almeida SM, Boscolo FN, Tabchoury CP, Novaes PD. Evaluation of radioprotective effect of vitamin E in salivary dysfunction in irradiated rats. *Arch Oral Biol* fév 2006; 51(2) :96-101.
316. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J*. juin 2000;50(3):140-61.
317. Rapado-González Ó, Majem B, Muínelo-Romay L, Álvarez-Castro A, Santamaría A, Gil-Moreno A, et al. Human salivary microRNAs in Cancer. *J Cancer*. 2018; 9(4):638-49.
318. Ishikawa S, Sugimoto M, Kitabatake K, Tu M, Sugano A, Yamamori I, et al. Effect of timing of collection of salivary metabolomic biomarkers on oral cancer detection. *Amino Acids*. avr 2017; 49(4):761-70.
319. Sylvestre-Donat FJ, Miralles-Jorda L, Martinez-Mihi V. Protocol for the clinical management of dry mouth. *Med Oral* 2004; 9(4) :273-279.
320. Lagerlöf F, Dawes C. The volume of saliva in the mouth before and after swallowing. *J Dent Res*. mai 1984; 63(5):618-21.
321. Lipton JA, SHIP JP, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of orofacial pain in United States. *J Am Dent Assoc* 1997; 124 :115-121.
322. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis. *Journal of Clinical Periodontology*. 27(7):453-65.
323. Branchi R, Fancelli V, Dyrval E. The patient with xerostomia : medical therapy, prosthetic therapy. *Minerva Stomatologica* 2003; 52 :455-463.

GASPERMENT Samuel –

La Salive Et Ses Biomarqueurs : Implications Physiopathologiques Et Médicales

(Thèse : Chir. Dent. : Lyon : 2018.024)

N°2018 LYO 1D 024

L'environnement buccal est amené à être considéré comme une niche écologique et la salive en serait la matrice au sens biologique du terme. La composition de ce liquide biologique est riche et caractéristique de la physiopathologie de l'individu tout comme les innombrables interactions qui peuvent s'y produire à l'échelle microbiologique, cellulaire et moléculaire. Les propriétés et rôles de la salive sont intimement liés à cette composition et permettent de satisfaire des besoins vitaux et d'entretenir les systèmes de défense de l'organisme. Les glandes salivaires permettent sa sécrétion et de nombreux facteurs l'influencent. La pathologie des glandes salivaires est complexe et préoccupe principalement la stomatologie mais la xérostomie et l'hyposialie ainsi que leurs conséquences bucco-dentaires sont synonymes de contrariété pour la pratique du chirurgien-dentiste.

Par ailleurs, la plupart des maladies et affections chroniques sont souvent la conséquence d'un déséquilibre fonctionnel et/ou physiologique. Ainsi, la salive peut potentiellement témoigner d'un tel déséquilibre par une modification de sa composition. On parle alors de biomarqueurs salivaires. L'identification de ces biomarqueurs et leur éventuelle quantification peuvent potentiellement constituer des outils diagnostiques pour des affections locales et bucco-dentaires mais également générales et systémiques.

Certaines applications deviennent de plus en plus répandues comme le dosage d'hormones, les tests de dépistage de stupéfiants et contrôles anti-dopage. De plus, la détection d'anticorps spécifiques de virus et de bactéries existe depuis de nombreuses années et permettent le diagnostic de maladies infectieuses. On peut, tout autant par ce biais, évaluer la présence de bactéries cariogènes et/ou parodontopathogènes. Enfin, des applications récentes concernent non seulement le diagnostic mais aussi le suivi de certaines maladies inflammatoires et auto-immunes (tel que le syndrome de Gougerot-Sjogren et le diabète), les maladies cardiovasculaires, certaines cancers (oraux, de la tête et du cou, du pancréas, de la prostate, du sein...). L'usage de biomarqueurs pour le monitoring de traitements médicamenteux et la prise de décisions thérapeutiques ouvre des perspectives médicales novatrices et prometteuses en devenir.

Rubrique de classement : Chirurgie Dentaire – Odontologie – Médecine et Chirurgie
Chirurgie Maxillo-faciale et Stomatologie

Mots clés : Salive – Pathologie des Glandes salivaires – Xérostomie
Biomarqueur – Diagnostic – Pathologies Générales
Surveillance

Mots clés en anglais : Saliva – Salivary Glands Pathology – Xerostomia
Biomarker Diagnostic – Systemic pathology – Monitoring

Jury :
Président : Monsieur le Professeur Olivier Robin
Assesseurs : Madame la Docteur Anne-Gaëlle Chaux-Bodard
Monsieur le Docteur Cyril Villat
Madame la Docteur Romy Makhoul

Adresse de l'auteur : GASPERMENT Samuel
55 Rue Félix Brun 69007 Lyon