



**HAL**  
open science

# Modifications de la salive et du microbiome oral dans l'insuffisance rénale chronique

Stéphane Nokaya

► **To cite this version:**

Stéphane Nokaya. Modifications de la salive et du microbiome oral dans l'insuffisance rénale chronique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04208266

**HAL Id: dumas-04208266**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04208266>**

Submitted on 15 Sep 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

**UNIVERSITÉ PARIS CITÉ**

**FACULTÉ DE SANTÉ**

**UFR D'ODONTOLOGIE**

**Année 2023**

**N° D074**

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le : 17 avril 2023

Par

**Stéphane NOKAYA**

**Modifications de la salive et du microbiome oral dans l'insuffisance  
rénale chronique**

Dirigée par Mme le Professeur Marie-Laure Boy-Lefevre et par Mme le Docteur  
Renata Kozyraki

JURY

Mme le Professeur Ariane Berdal

Président

Mme le Professeur Fani Anagnostou

Assesseur

Mme le Professeur Marie-Laure Boy-Lefèvre

Assesseur

Mme le Professeur Renata Kozyraki

Assesseur





L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

**Stéphane NOKAYA**



## Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	M. P.-J. BERAT (MCU associé) Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme M. RIOU (MCU associé) Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOUN Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. JUNGO (MCU associé) M. S. KERNER
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOŇ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI M. H. TARRAGANO
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N NOWWAROTE (MCU associé) M. B. PAIVA (MCF)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI



DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN Mme H. CITTERIO Mme M.-J. CRENN M. M. DAAS M. D. DOT M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX Mme L. FRIEDLANDER M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. Y. BOUCHER Mme L. JORDAN M. J.-F. N'GUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. H. DIAKONOFF (MCU associé) M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER M. P. FRANÇOIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET Mme M. WOLIKOW M. R. GARCIA M. J.-J. LASFARGUES M. A. LAUTROU M. G. LEVY	M. B. PELLAT Mme A. POLIARD M. J.-L. SAFFAR

Liste mise à jour le 28 septembre 2022



## Remerciements

---

**À Mme le Professeur Ariane Berdal ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Diderot ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;**

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse d'exercice, je vous en remercie. Veuillez trouver ici l'assurance de mon plus profond respect.

**À Mme le Professeur Fani Anagnostou ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Diderot ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université Paris-Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;**

Vous me faites l'honneur de sièges dans ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

**À Mme le Professeur Marie-Laure Boy-Lefèvre ; Professeur émérite ;**

Pour l'honneur que vous m'avez fait d'avoir accepté la direction de cette thèse. Pour votre patience, votre bienveillance, votre disponibilité et vos précieux conseils. Veuillez recevoir mes profonds et sincères remerciements ainsi que l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

**À Mme le Professeur Renata Kozyraki ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris-Saclay ; Habilitée à diriger des recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université Paris-Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;**

Pour l'honneur que vous m'avez fait d'avoir accepté la co-direction de cette thèse. Pour votre intérêt, votre soutien et votre bienveillance. Veuillez recevoir mes profonds et sincères remerciements ainsi que l'expression de mes sentiments les plus respectueux.



# Résumé et indexation en français et anglais

---

## Résumé :

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie d'évolution lente progressive et irréversible des reins qui nécessite dans les cas les plus sévères le recours à la dialyse ou à la transplantation. Ses complications sont nombreuses et ses répercussions exposent l'ensemble de l'organisme du fait de la variété de ses fonctions. Une corrélation a pu être mise en évidence entre les composants salivaires et l'insuffisance rénale qui, par l'état de déséquilibre pathologique qu'elle engendre, entraîne une modification de la diversité écologique de la cavité orale. L'abondance relative des bactéries qui prédominent dans la cavité buccale est donc associée aux affections systémiques. Bien que la composition du microbiome oral diffère en fonction de sa localisation au sein de la cavité buccale, ce panel de micro-organismes est soumis dans son ensemble aux variations biologiques, biochimiques, ioniques et immunitaires. Ainsi, plusieurs études démontrent que l'insuffisance rénale chronique associée ou pas à la dialyse aurait pour conséquences : la diminution du débit salivaire, l'augmentation du pH et du pouvoir tampon salivaire liée à l'hydrolyse de l'urée dont la résultante favoriserait un pH alcalin et une modification des sécrétions d'électrolytes via la diminution de la réabsorption rénale. Chez les insuffisants rénaux pédiatriques, une modification de l'activité enzymatique salivaire due à l'oxydation des lipides et des protéines salivaires et donc des stress oxydatifs/nitrosatifs qu'elles impliquent. Ces changements modifient le microbiome et affectent la santé buccodentaire, entraînant des pathologies orales. L'objectif primaire de notre travail est d'étudier les interrelations entre l'insuffisance rénale et l'écosystème buccal en particulier la salive et le microbiome oral. L'objectif secondaire est d'identifier des outils de diagnostics et de prévention.

## Discipline ou spécialité :

Microbiologie dentaire

## Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

**fMeSH** : Salive -- microbiologie ; Manifestations buccales

**Rameau** : Insuffisance rénale chronique ; Bouche -- Microbiologie

## Forme ou Genre :

**fMeSH** : Dissertation universitaire

**Rameau** : Thèses et écrits académiques



**Abstract :**

Renal failure is a slowly evolving and irreversible pathology of the kidneys which requires, in the most severe cases, dialysis or transplantation. Its complications are numerous, and its repercussions expose the whole organism because of the variety of its functions. A correlation could be demonstrated between salivary components and renal failure, which, through the state of pathological imbalance it generates, leads to a change in the ecological diversity of the oral cavity. The relative abundance of bacteria that predominate in the oral cavity is therefore associated with systemic conditions. Although the composition of the oral microbiome differs depending on its location within the oral cavity, this panel of microorganisms is subject to biological, biochemical, ionic and immune variations. Thus, several studies show that renal insufficiency would have as consequences (associated with dialysis or not): the decrease in salivary flow, an increase in pH and salivary buffering capacity linked to the hydrolysis of urea, which would result in an alkaline pH and a modification of electrolyte secretions via the decrease of renal reabsorption. In pediatric renal failure patients: a modification of the salivary enzymatic activity due to the oxidation of lipids and salivary proteins and thus oxidative/nitrosative stresses that they involve. All these disturbances have an impact on oral health leading to oral pathology. The primary objective of our work is to study the interrelationships between renal failure and the oral ecosystem, in particular the saliva and the oral microbiome. The secondary objective is to derive diagnostic and preventive tools.

**Branch or specialty :**

Dental microbiology

**English keywords (MeSH) :**

Saliva -- microbiology ; Oral Manifestations

**Publication type (MeSH) :**

Academic Dissertation



## Liste des abréviations

---

- AGE : Produits finaux de glycation Avancée
- aPRP : Phosphoprotéines Salivaires acides riches en Proline
- AOPP : Produits Protéiques d'Oxydation Avancée
- AU : Acide Urique
- Ca : Calcium
- CAT : Catalase
- Cl : Chlorure
- DDE : Défaut du Développement de l'Email
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
- ERO : Espèce Réactives de l'Oxygène
- F : Fluorure
- IRC : Insuffisance rénale chronique
- IRT : Insuffisance rénale terminale
- KDa : KiloDalton
- K : Potassium
- MDA : Malondialdéhyde
- Mg : Magnésium
- MPO : Myéloperoxydase
- Na<sup>+</sup> : Sodium
- NO : Oxyde Nitrique
- NOX : NAPDH Oxydase
- OSI : Indice de Stress Oxydatif
- OTU : Unité Opérationnelle Taxonomique
- Px : Peroxydase
- SAG : Salivary agglutinin
- SOD : Superoxyde Dismutase
- TAC : Capacité Antioxydante Totale
- TOS : Statut Antioxydant Total



# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>1 : ECOSYSTEME BUCCAL</b> .....	<b>5</b>
1.1 COMPOSITION DE LA SALIVE .....	5
1.1.1 Les éléments inorganiques : les électrolytes.....	5
1.1.2 Les éléments organiques .....	6
1.2 FONCTIONS GENERALES DE LA SALIVE .....	11
1.3 COMPOSITION DU MICROBIOME ORAL.....	12
1.3.1 Acquisition et développement du microbiome oral .....	13
1.3.2 Composition du microbiome oral adulte à l'état sain.....	15
1.3.3 Les niches microbiennes orales.....	16
1.3.4 Les habitats du microbiome oral .....	17
1.4 PROPRIETES DU MICROBIOME ORAL .....	18
1.4.1 Colonisation bactérienne et formation du biofilm dentaire .....	18
1.4.2 Activités du microbiome oral.....	19
1.4.3 Relation biofilm/salive : Le rôle protecteur de la salive.....	20
1.4.4 Dysbiose et équilibre bactérien .....	21
1.4.5 Pathologies buccales liées au microbiome oral.....	22
<b>2 : RAPPELS SUR L'INSUFFISANCE RENALE</b> .....	<b>25</b>
2.1 ANATOMIE RENALE.....	25
2.2 FONCTION RENALE .....	26
2.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE.....	28
2.3.1 Définitions.....	28
2.3.2 Étiologies .....	28
2.3.3 Classification des différents stades de l'insuffisance rénale.....	30
<b>3 : INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE ET COMPOSITION DE LA SALIVE</b> .....	<b>34</b>
3.1 UREE ET CREATININE SALIVAIRE .....	34
3.2 ÉLECTROLYTES .....	35
3.3 PEPTIDES SALIVAIRES .....	37
3.4 LES INDICATEURS DE STRESS OXYDATIF.....	39
3.4.1 Oxyde nitrique et stress nitrosatif .....	40
3.4.2 Évaluation du stress oxydatif.....	41
<b>4 : INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE ET MICROBIOME ORAL</b> .....	<b>44</b>

4.1 REPARTITION DU MICROBIOTE ORAL.....	44
4.2 MICROBIOTE ORAL ET STATUT DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE .....	45
4.3 MICROBIOTE ORAL ET BIOMARQUEURS PLASMATIQUES DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE .....	46
4.4 INFLUENCE DE LA DIALYSE SUR LE MICROBIOTE ORAL.....	47
4.5 SIGNES CLINIQUES BUCCODENTAIRES DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE .....	50
4.5.1 Principaux signes retrouvés.....	51
4.5.2 Les lésions de muqueuse orale .....	52
4.5.3 Les lésions dentaires et maxillaires.....	54
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>56</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>62</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>66</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>67</b>

## Introduction

---

L'insuffisance rénale chronique est un problème majeur de santé publique, non seulement dans la population adulte mais aussi, et surtout, chez les enfants et les adolescents. En raison de son caractère asymptomatique, la maladie peut être diagnostiquée tardivement, ce qui aggrave son pronostic médical et augmente les risques de faire l'objet d'un traitement de substitution rénale. Dans le processus thérapeutique, le diagnostic précoce est crucial pour permettre une reconnaissance rapide de la maladie et l'application d'un traitement approprié. Malheureusement, l'absence actuelle de marqueurs non invasifs de l'IRC pouvant servir de tests de dépistage est à déplorer. En effet, les indicateurs de l'atteinte rénale les plus couramment utilisés sont la concentration de créatinine sérique, le débit de filtration glomérulaire, l'albuminurie et la protéinurie, tandis que les techniques d'imagerie, telles que l'échographie ou la tomodensitométrie, ne sont pas optimales pour détecter l'altération de la fonction rénale à un stade précoce.

Les patients atteints d'IRC doivent réitérer en permanence les analyses sanguines pour vérifier le stade de la maladie, suivre le traitement et évaluer le pronostic clinique. Cependant, la prise de sang est une procédure invasive qui peut provoquer de l'anxiété et de l'inconfort, surtout pour les patients âgés. De plus, ces prélèvements répétés augmentent les risques d'infection, ce qui explique que les patients atteints d'IRC présentent des risques plus élevés de contamination par les hépatites B et C.

Avec le développement de nouvelles méthodes d'analyses, il y a un intérêt croissant pour l'utilisation de fluides corporels autres que le sang dans le diagnostic des maladies systémiques chroniques.

Au cours des dernières années, la collecte de salive est devenue une option de choix pour le suivi des indicateurs biologiques dans plusieurs affections systémiques, dans la mesure où elle présente les avantages suivants : une facilité de collecte, un caractère non invasif, un faible coût et une composition similaire au sérum.

Le caractère non invasif du matériel de test joue un rôle important dans la réduction de l'anxiété des patients liée à cette procédure et peut contribuer à la réalisation plus fréquente de tests de contrôle.

Les tests salivaires disponibles dans le commerce seraient précis et en corrélation avec les tests sanguins mais l'exploitation des résultats obtenus nécessite la mise en place de normes : identifier le moment du prélèvement et caractériser la procédure de congélation/décongélation de la salive. La modification de ces paramètres pourrait modifier l'interprétation qui en découle (1)

Il existe une variété de champs d'investigation au niveau salivaire : ils comprennent le protéome, le génome, le transcriptome, le métabolome, le microbiome, et l'immunologie salivaire. Dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique, de nombreux changements dans la composition du microbiome oral et dans la composition salivaire ont lieu.

Les changements de concentration de certaines bactéries et biomolécules dans la salive peuvent être utilisés pour développer des biomarqueurs afin d'aider à identifier des maladies, en particulier l'insuffisance rénale chronique, d'évaluer leurs pronostics et leurs risques, et de surveiller la réponse au traitement (1).

# 1 : Ecosystème buccal

---

## 1.1 Composition de la salive

La salive est un liquide complexe visqueux, contenant 99% d'eau, incolore, elle est sécrétée par trois paires de glandes salivaires majeures et des centaines de glandes salivaires mineures. Sa composition finale dépend du type de glandes salivaires dans lesquelles elle est produite.

La salive entière non stimulée est produite principalement par les glandes submandibulaires (60%) et parotides (20%), mais lors de la stimulation, la part de la salive submandibulaire diminue (à environ 50 %) au profit de la salive de la glande parotide (40 %). Les différents composants salivaires sont produits au sein des cellules des glandes, peuvent être partiellement réabsorbés, excrétés ou modifiés au niveau des canalicules excréteurs et/ou peuvent provenir de la filtration de la circulation sanguine. Ce dernier groupe est particulièrement important pour le diagnostic de laboratoire, car un certain nombre de composants salivaire reflètent leur concentration dans le sérum.

Les propriétés physico-chimiques sont importantes pour le maintien d'un écosystème buccal équilibré en lien avec la santé bucco-dentaire et la santé en général. Cependant, un grand nombre de maladies et de médicaments peuvent affecter la sécrétion salivaire par différents mécanismes pouvant entraîner un dysfonctionnement des glandes salivaires et des problèmes bucco-dentaires. Notamment la xérostomie, les caries dentaires et les infections fongiques.

On distingue deux types d'éléments dans la salive : **les éléments inorganiques** et **les éléments organiques** :

### 1.1.1 Les éléments inorganiques : les électrolytes

Ils comprennent principalement les électrolytes suivants : Sodium (Na<sup>+</sup>), Potassium (K<sup>+</sup>), Chlorure (Cl<sup>-</sup>), et Bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) et en quantité moindre : Calcium (Ca<sup>2+</sup>), Magnésium (Mg<sup>2+</sup>), Phosphate (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>), Thiocyanate (SCN<sup>-</sup>), Fluorure (F<sup>-</sup>), Iodure (I<sup>-</sup>) et Nitrate (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) (60).

Ils permettent d'assurer les fonctions suivantes (2) :

- Etablir l'osmolarité de la salive via les ions sodium, potassium et chlorure issus du plasma,
- Assurer le pouvoir tampon salivaire via les ions bicarbonate et phosphate permettant de maintenir un pH neutre dans la cavité buccale,
- Participer à l'action antibactérienne des enzymes peroxydase via l'ion thiocyanate,
- Permettre les mécanismes pH dépendants de reminéralisation et de déminéralisation de l'hydroxyapatite via les ions calcium et phosphate,
- Diminuer le risque de lésion carieuse via les ions fluorure.
- Les ions nitrates sécrétés dans la cavité orale sont partiellement réduits en nitrites (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) par la flore buccale.
- Les ions ammonium pour leur part résultent de l'action des uréases bactériennes sur l'urée présente dans la salive.

### **1.1.2 Les éléments organiques**

Les éléments organiques sont représentés majoritairement par les protéines salivaires, les glycoprotéines salivaires, les peptides antimicrobiens, l'urée, l'arginine, la créatinine et les hormones liposolubles.

#### **Les protéines salivaires :**

La concentration de protéines et de polypeptides présents dans la salive est importante pour le maintien de la santé et de l'homéostasie buccale car la fréquence et la gravité accrues des maladies buccales sont souvent associées à des modifications qualitatives et quantitatives du protéome salivaire. Il existe une très grande diversité de protéines ou peptides recensés à ce jour (plus de 2000). Il s'agira donc ici d'évoquer uniquement les mieux documentés. Parmi ces protéines on retrouve :

#### **- Les protéines riches en proline :**

Elles constituent 15 à 20% des protéines du fluide salivaire oral et permettent entre autres de retarder les mouvements d'ions entre la surface de l'émail et les fluides environnants, de lubrifier l'émail, le protégeant ainsi face aux forces de frottement lors de la mastication, et de protéger contre les tannins alimentaires, en formant des complexes afin d'en réduire les effets nocifs (3).

- **La stathérine :**

Elle fait partie des protéines les plus abondantes du fluide salivaire et est une phosphoprotéine produite par les glandes parotides et sous maxillaires. Elle est capable d'inhiber la précipitation spontanée du phosphate de calcium et la croissance des cristaux d'hydroxyapatite dans une salive sursaturée. Sa forte affinité pour l'hydroxyapatite lui permet de participer activement à la formation de la pellicule acquise exogène (4).

- **Les cystatines :**

Elles contribuent à la formation de la pellicule acquise exogène, contrôlent la transformation des phosphates de calcium dans le milieu oral (de la même manière que la stathérine), et sont des inhibiteurs des cystéines endo ou exo protéases réduisant leurs effets délétères (5,6)

- **La Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI):**

Elle contribue activement à l'immunité innée et est identifiée comme un inhibiteur des sérine-protéases. Elle dispose ainsi d'un large effet anti microbien, d'une forte action antivirale et jouerait un rôle dans la défense et la cicatrisation de divers systèmes muqueux par une action anti-protéase (4).

- **Les histatines :**

Les formes les plus courantes des peptides riches en histidine sont l'histatine 1, l'histatine 3 et l'histatine 5. Ces trois formes représentent environ 85 % du total des protéines d'histatine dans la salive. Les histatines, en particulier l'histatine 1, peuvent jouer un rôle dans la réduction de la colonisation bactérienne sur les surfaces dentaires car elles ont la capacité de s'incorporer à la pellicule acquise et de bloquer le site de liaison des bactéries sur les surfaces dentaires (3).

- **Les peroxydases :**

On retrouve dans la salive deux types de peroxydase, une lactoperoxydase salivaire humaine et une myéloperoxydase (MPO).

Les lactoperoxydases sont des enzymes contribuant à rendre un milieu antiseptique en utilisant le thiocyanate comme substrat. Celui-ci est oxydé par ces enzymes en utilisant le

peroxyde d'hydrogène, produisant alors des ions hypothiocyanite qui dénaturent les protéines bactériennes. De nombreux bains de bouche et dentifrices sont supplémentés en peroxyde d'hydrogène afin de renforcer l'activité de ces enzymes.

La teneur en MPO est quant à elle corrélée à l'état inflammatoire des tissus parodontaux (4)

- **Le lysozyme :**

Le lysozyme est une enzyme antibactérienne que l'on trouve en grande quantité dans les liquides organiques tels que la salive et le sérum. Il favorise la clairance bactérienne par l'agrégation et l'adhésion, et a la capacité de détruire et d'inhiber la croissance bactérienne (3).

Les lysozymes représentent à elles seules près des 10% des protéines salivaires totales, capables d'hydrolyser la liaison  $\beta$ 1-4, liant l'acide N-acétyl-muramique à la N-acétyl-glucosamine du peptidoglycane bactérien. Leur pouvoir antiseptique et antifongique vient du fait qu'elles agissent comme une enzyme lytique capable de dégrader des bactéries (en particulier celles à Gram+) et les germes fongiques. En revanche, les bactéries à Gram- sont relativement résistantes à cette enzyme grâce à leur couche externe de lipopolysaccharides (caractéristiques des Gram-) (6).

- **L'alpha-amylase salivaire :**

C'est la plus abondante des enzymes salivaires, elle représente 30% des protéines totales et est sécrétée en majorité par la glande parotide. Les glandes sous maxillaires et les glandes sublinguales n'en produisent que très peu. Elle permet la dégradation des amidons alimentaires en maltose par l'hydrolyse de liaisons glucidiques. Le pH acide de l'estomac inhibe cette protéine et rend son action de courte durée après la déglutition (5).

**Les glycoprotéines salivaires :**

- **Les mucines :**

Surnommées les glycoprotéines muqueuses, la famille des mucines se compose de deux formes prédominantes dans la salive humaine, les mucines de haut poids moléculaire (MG1), dont le poids moléculaire est supérieur à 1 000 kDas, et les mucines à faible poids moléculaire (MG2). Elles jouent un rôle dans la phonation, la déglutition et la mastication puisqu'elles

confèrent à la salive ses propriétés viscoélastiques. Elles lubrifient donc les muqueuses de la cavité buccale jusqu'à l'estomac. D'autre part, les glycoprotéines salivaires peuvent agglutiner les germes oraux, permettant une élimination plus efficace de ces derniers et empêchent ainsi la colonisation de l'épithélium. A l'inverse, l'agglutination de micro-organismes à la surface de la dent sera potentialisée si ces glycoprotéines font partie de la pellicule acquise exogène (3).

- **La Lactoferrine :**

La lactoferrine est une protéine fixatrice du fer et possède des propriétés bactériostatiques, bactéricides, virucides et fongicides (5). Elle possède une activité puissante contre *S. mutans*, puisqu'elle a la capacité de se lier et de tuer les bactéries par le biais d'interactions directes avec sa région N-terminale fortement basique, composée de 47 acides aminés. De plus, la lactoferrine et d'autres peptides cationiques sont capables de neutraliser l'interaction entre les lipopolysaccharides bactériens et les cellules de défense de l'hôte. Cette interaction peut altérer la perméabilité de la membrane externe des bactéries Gram- et libérer les lipopolysaccharides bactériens. Grâce à ses propriétés anti-microbiennes, la lactoferrine salivaire jouerait un rôle majeur dans la susceptibilité aux caries (3).

- **Les agglutinines salivaires (SAG : Salivary Agglutinin) :**

Considérées comme des glycoprotéines agglutinantes de *S. mutans*. Les SAG sont hautement glycosylés et extrêmement collantes, elles sont potentiellement liées à la pellicule acquise et interagissent avec les bactéries non attachées, ce qui entraîne l'agrégation des bactéries qui sont plus faciles à avaler ou à évacuer. Ainsi, le SAG joue un rôle dans l'élimination des bactéries par voie orale (4).

L'agrégation et l'adhérence médiées par la salive jouent aussi un rôle direct dans la résistance aux caries. Les individus résistants aux caries présentent une agrégation médiée par la salive deux fois plus importante que celle d'un groupe sensible aux caries (3).

**Les peptides antimicrobiens :**

Ils s'intègrent dans le cadre du système immunitaire inné qui permet une réponse immédiate en l'absence d'immunisation préalable ; ils constituent la première ligne de défense contre les agents pathogènes buccaux.

- **Les défensines :**

Il existe deux catégories de défensines présentes dans l'environnement oral, les alpha-défensines et les bêta-défensines.

Les alpha-défensines sont synthétisées par les leucocytes polynucléaires neutrophiles et les kératinocytes des muqueuses buccales et sont actives contre les bactéries à Gram+ et à Gram-, tandis que les bêta-défensines sont synthétisées par les kératinocytes et des cellules des canaux salivaires et sont actives contre les bactéries à Gram- et les levures (4).

- **Le LL-37 (Péptide de cathélicidine) :**

Les cathelicidines sont des peptides de défense de l'hôte, on les retrouve dans les neutrophiles et les épithéliums inflammatoires, ainsi que dans la salive.

L'effet antibactérien du LL-37 et de ses dérivés est basé sur leur propriété cationique. Ces molécules s'agrègent sur les membranes microbiennes pour former des canaux ioniques et des pores transmembranaires, ce qui provoque la fuite et la rupture de la membrane bactérienne (3).

**L'urée et la créatinine :**

L'urée est un produit final azoté majeur du catabolisme des protéines et des acides aminés et est utilisée dans la synthèse d'ammoniac comme substrat, celui-ci augmente le pH lorsqu'il est métabolisé. La salive contient en faible concentration de l'urée (environ 2 mmol/l) selon le taux sanguin et l'ingestion de protéines (via le catabolisme des acides aminés).

La créatinine est un produit de dégradation de la phosphocréatine et de la déshydratation de la créatine dans le muscle, elle est présente également en faible quantité dans la salive.

Ces deux métabolites sont principalement excrétés par les reins. Une excrétion bloquée par une diminution de la fonction rénale entraînerait une augmentation des taux sanguins de créatinine et d'urée. Par conséquent, la créatinine et l'urée sériques sont de bons indicateurs de l'état de santé des patients atteints d'IRC et sont les plus utilisés pour identifier une diminution de la fonction rénale.

Les taux normaux d'urée dans le sang et la salive sont respectivement de 30-40 mg/dL et de 12-70 mg/dL, et ces valeurs sont utilisées comme une forme indirecte d'évaluation de la fonction rénale.

Les taux de créatinine sont quant à eux utilisés pour déterminer le débit de filtration glomérulaire ; ces taux doivent se situer entre 50 et 100  $\mu\text{mol/l}$  chez la femme (soit 0,6 à 1,1 mg/dl) et entre 65 et 120  $\mu\text{mol/l}$  chez l'homme (soit 0,7 à 1,4 mg/dl). La valeur élevée de ce taux chez les patients atteints d'IRC indique une diminution du DFG.

### **Les hormones liposolubles :**

Elles sont présentes dans les sécrétions salivaires et se composent notamment de la testostérone, du cortisol, des oestrogènes, de l'aldostérone etc.

## **1.2 Fonctions générales de la salive**

La salive dispose d'autant de fonctions que des multiples éléments qui la composent. Ses fonctions principales comprennent :

-D'un point de vue physique et mécanique : le maintien d'une muqueuse buccale humide, moins sensible à l'abrasion, et l'élimination des micro-organismes, des cellules épithéliales desquamées, des leucocytes et des débris alimentaires par la déglutition.

En effet, les mucines précédemment citées forment un revêtement visqueux sur toutes les surfaces de la bouche et agissent comme un lubrifiant pendant des processus tels que la mastication, la formation d'un bol alimentaire, la déglutition et la parole (7).

-D'un point de vue gustatif : la salive fournit le liquide dans lequel les substances gustatives solides peuvent se dissoudre. Elles sont alors distribuées jusqu'aux papilles gustatives. La salive hypotonique non stimulée facilite ensuite la reconnaissance des goûts (7).

-D'un point de vue physico-chimique : La salive agit comme un tampon pour protéger les muqueuses buccales, pharyngées et œsophagiennes de l'acide ingéré par voie orale ou régurgité par l'estomac. La salive protège les dents contre l'acide en contribuant à la pellicule d'émail acquise, qui forme un lubrifiant renouvelable entre les surfaces dentaires opposées, en étant sursaturée en minéraux

dentaires, en contenant du bicarbonate comme tampon et de l'urée, et en facilitant l'évacuation des matières acides de la cavité buccale (7).

-D'un point de vue biocide et micro-organique : La salive contient de nombreux agents antibactériens, antiviraux et antifongiques qui modulent la flore microbienne buccale de différentes manières. La salive facilite également la cicatrisation des plaies buccales.

Il apparaît clair que les fonctions assurées par la salive sont nécessaires à la protection et au bon fonctionnement de la cavité buccale et du corps humain en général.

### **1.3 Composition du microbiome oral**

La cavité orale est peuplée d'une population extrêmement complexe constituant le microbiote oral, avec environ 1000 espèces. Elle est estimée comme étant la deuxième plus variée dans l'organisme, après le côlon. Le microbiome oral est défini quant à lui comme l'aire biotique occupée par les microbiotes d'un individu.

Le microbiome oral est donc un environnement écologique élaboré, constitué de nombreux microorganismes et de leur milieu, contribuant à maintenir un équilibre buccal, qui, dans un état sain : empêche les agents pathogènes de s'attacher aux surfaces dures (dentaires), et molles (muqueuses de la cavité buccale). Cela comprend non seulement la communauté de micro-organismes, mais aussi le théâtre d'activités qui leur incombe. Ce dernier est le bilan de l'ensemble des molécules produites par les micro-organismes, y compris leurs éléments structurels (le génome : acides nucléiques, protéines, lipides, polysaccharides), les métabolites (molécules de signalisation, toxines, molécules organiques et inorganiques), et les molécules produites par les hôtes coexistants et structurées par les conditions environnementales (8).

Le microbiote oral humain est la communauté écologique de micro-organismes commensaux, symbiotiques et potentiellement pathogènes présents dans la cavité buccale : il comprend principalement des bactéries, mais on y trouve aussi des protozoaires, des champignons, des virus et des archées. En effet, il englobe tous les membres vivants formant le microbiome. Chaque espèce joue un rôle particulier et interagit fortement avec les autres espèces et l'hôte (8).

Dans le cadre de cette thèse, l'attention restera focalisée sur les bactéries en général et leurs interactions avec la salive puisque les bactéries représentent la majeure partie des micro-organismes buccaux.

### **Définitions et rappels : Taxonomie et classification des bactéries**

La taxonomie est l'ensemble des principes et théories qui permettent de classer et de valider le classement des organismes.

Les microorganismes sont classés en taxons, ou groupes, sur la base de leurs relations phylogénétiques. Les méthodes moléculaires utilisées permettent de connaître les relations entre les bactéries.

L'espèce est l'unité fondamentale de la classification. Elle regroupe les organismes qui possèdent de nombreux caractères communs. Cependant à l'intérieur d'une même espèce, il est possible de distinguer des souches et des clones. Une souche étant la sous-division d'une espèce et un clone étant la population descendant d'une même souche.

### **Nomenclature des bactéries :**

La nomenclature est l'ensemble des règles qui régissent l'attribution d'un nom à chaque taxon distinct. Elle est universelle. D'une manière générale, la classification des êtres vivants est hiérarchisée ainsi, du sens le plus large au sens le plus précis :

Domaine (ex : Bactéria) -> Règne (ex : Procaryotae) -> Phylum (ex : Bactéroïdes) -> Classe (ex : Schizomyctes) -> Ordre (ex : Micrococcales) -> genre (ex : Staphylococcus) -> espèce (ex : S.Aureus)

Les noms des bactéries sont désignés par deux noms latins : le nom de genre, écrit avec une majuscule, est suivi du nom d'espèce, écrit en minuscule.

### **1.3.1 Acquisition et développement du microbiome oral**

L'acquisition du microbiome oral est progressif et se voit affronter de nombreuses modifications et sources de perturbations. Il suit cependant une certaine progression temporelle d'évènements qui permettent de le caractériser au fur et à mesure que l'âge avance. On distingue alors plusieurs phases dans son acquisition :

### **Phase post-natale d'acquisition du microbiome oral :**

Chez les nouveau-nés, dans les cinq minutes suivant la naissance, les communautés bactériennes de la cavité buccale et autres habitats corporels sont très similaires les uns aux autres. Au fur et à mesure que l'âge avance, il se développe une grande variété de microorganismes buccaux en réponse à différents régimes alimentaires, modes de vie et différents environnements.

#### **- Avant éruption des dents :**

La cavité orale du nouveau-né à ce stade là n'est constituée en surface que des muqueuses. Seules les bactéries présentant un attrait pour les cellules épithéliales en surface et pouvant s'adapter à un environnement aérobie survivent en son sein. Cette communauté microbienne voit sa diversité plus faible par rapport aux âges plus avancés. C'est le lait maternel qui influe principalement sur le microbiote de l'enfant par l'intermédiaire des anticorps maternels sécrétés, et par la sélection des bactéries pouvant métaboliser les oligosaccharides qu'il contient.

Synthétiquement, les espèces *Streptococcus mitis* et *Streptococcus salivarius* sont observables chez près de la quasi-totalité des nourissons. Par leur biais, d'autres espèces viendront se greffer par la suite au microbiome présent dans la cavité buccale (4).

#### **- Après éruptions des premières dents lactéales :**

L'apparition des surfaces dentaires dures et non désquamantes associée au sevrage du lait maternel et un nouveau régime alimentaire solide et varié proposent alors de nouvelles niches permettant la formation du biofilm dentaire.

Les premiers colonisateurs, tels que les streptocoques et les actinomycètes, sont capables d'adhérer à des molécules spécifiques de la pellicule acquise (On retrouve toujours les espèces *Streptococcus mitis* et *Streptococcus salivarius* et elles seront présentes à tout âge). Ce faisant, ils deviennent un site d'attachement pour d'autres microorganismes, comme certaines Fusobacteries, ou encore *Veillonella* et *Rothia* (On estime que quasiment 75% des nourissons présentent les espèces *Gemella haemolysans*, *Veillonella* et *Rothia mucilaginosa*).

C'est après 6 mois que les changements principaux opèrent puisque les sites d'adhésion prennent forme et s'apparentent à la cavité buccale dans sa forme définitive (4).

- **Après 2 ans :**

Vers l'âge de 2 ans, les études indiquent que le microbiote se stabilise et s'apparente à celui observé chez l'adulte bien que la diversité et la richesse bactérienne croissent avec le développement. Notamment avec l'apparition de la denture mixte et définitive. Cette richesse est ensuite affectée par les dérèglements hormonaux de la puberté ou de la grossesse (9).

### **1.3.2 Composition du microbiome oral adulte à l'état sain**

Au sein du microbiome oral, on distingue deux catégories de microbiome : le microbiome central et le microbiome variable (10).

Le microbiome central est similaire pour tous les individus et comprend les espèces prédominantes dans différents sites du corps sain.

Le microbiome variable quant à lui est différent d'un individu à l'autre, plus spécifique ; il est le reflet de modes de vies singuliers, propres à chacun, et à des déterminants phénotypiques et génotypiques.

On retrouve dans la communauté bactérienne de la cavité orale certaines espèces dominantes appartenant aux phylums de Firmicutes, des Bactéroïdes, des Protéobactéries, des Actinobactéries, des Spirochètes et des Fusobactéries qui représentent 96% des espèces détectées (11). Ils comprennent entre autres Streptococcus, Prevotella, Haemophilus, Rothia, Veillonellaceae, Neisseria, Fusobacterium et Porphyria (6).

Récemment, des paires d'amorces ont été développées pour fabriquer des bibliothèques de clones d'ARNr 16S sélectives par phylum. Dans ces bibliothèques, des espèces sont identifiées à partir des phylums oraux moins connus ou à partir des divisions candidates. Ces autres phylums ; Saccharibacteria, Synergistetes, SR1, Gracilibacteria, Chlamydia, Chloroflexi, Tenericutes, et Chlorobi, contiennent les 4% des taxons restants (10,12).

Ces populations bactériennes présentent une sensibilité à l'oxygène très variable. Il existe relativement peu d'espèces aérobies obligatoires dans la cavité buccale. Les principaux genres aérobies sont les

espèces *Neisseria* et *Rothia*, conservés depuis la genèse du microbiome. Beaucoup sont anaérobies facultatifs, y compris *Streptococcus* et *Actinomyces*, les deux genres les plus nombreux.

En outre, lorsque les biofilms buccaux se développent, ils deviennent rapidement anaérobies du fait des situations anatomiques qui prennent place, ce qui explique qu'il subsiste principalement un certain nombre d'espèces d'anaérobies obligatoires dans la cavité buccale.

### 1.3.3 Les niches microbiennes orales

L'écosystème buccal est très complexe car il comporte plusieurs niches très différentes, notamment la salive, les surfaces des tissus mous de la muqueuse buccale et de la langue, et les surfaces des tissus durs des dents. Les différentes surfaces attirent des communautés microbiennes distinctes car chaque niche offre un écosystème unique avec des conditions et des nutriments optimaux pour les microbes qui la peuplent. On dénote alors une variété de microbiotes spécifiques et caractéristiques de chaque localisation géographique :

- **La salive** : Les surfaces tissulaires et les biofilms de la cavité buccale sont continuellement infiltrés par la salive. Environ 3621 taxons bactériens ont été identifiés dans la salive de 98 sujets présumés sains. Les Firmicutes (genre *Streptococcus* et *Veillonella*) et les Bacteroidetes (genre *Prevotella*) étaient les phylums prédominants (12).
- **Les tissus mous** : Par rapport à d'autres niches buccales, la colonisation des microorganismes sur les tissus mous de la cavité buccale reste plus limitée en raison du processus de desquamation des cellules épithéliales. Les surfaces de la joue et du palais ne présentent que des monocouches de bactéries qui se forment et desquament régulièrement. En revanche, la surface de la langue présente des multicouches de bactéries de type biofilm. Des microorganismes plus denses et plus diversifiés colonisent la langue par rapport aux autres surfaces muqueuses :  
Les bactéries prédominantes sur le dos de la langue de sujets présumés sains sont *Streptococcus salivarius*, *Rothia mucilaginosa* et une espèce non caractérisée d'*Eubacterium*. Les cryptes de la langue permettent au microbiote anaérobie de se développer, faisant d'elle une source établie d'halitose (12).

- **Les tissus durs** : Les surfaces dentaires sont propices au développement de la plaque qui est un biofilm organisé structurellement et fonctionnellement. Elle contient une variété d'espèces bactériennes, se forme de manière ordonnée et reste relativement stable dans le temps. La communauté microbienne diffère selon la localisation supragingivale (au dessus de la ligne gingivale) et subgingivale (sous la ligne gingivale).

Une étude ayant recueilli la plaque supragingivale de 98 sujets présumés sains a révélé que les Firmicutes et les Actinobactéries (genre *Corynebacterium* et *Actinomyces*) dominaient la plaque supragingivale. Celle-ci est associée à la carie dentaire des surfaces occlusales et proximales de la dent. Les micro-organismes résidant dans ces niches ont tendance à produire de l'acide et/ou sont résistants à un environnement acide (12).

Le microbiome gingival, d'après les données relatives aux séquences d'ARNr 16S, se compose de 347 espèces ou phylotypes qui appartiennent à 9 phylums bactériens, dont *Deferribacteres*, *Spirochaetes*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* et *Bacteroidetes* (12).

#### **1.3.4 Les habitats du microbiome oral**

Les groupes microbiens salivaires sont stables à court terme, bien qu'il y ait des différences significatives dans les groupes microbiens oraux affectés par une variété de facteurs. On peut cependant dénoter avec plus de précision 11 habitats microbiens humains dans la cavité orale permettant de répertorier le microbiote en fonction de sa localisation : le palais dur, le dos de la langue, la salive, les amygdales palatines, la gorge, la muqueuse buccale, la gencive kératinisée, la plaque supra-gingivale, la plaque sous-gingivale, les prothèses dentaires et les lèvres.

Il a été démontré que ces 11 habitats contenaient différents micro-organismes principaux lorsqu'ils ont été échantillonnés sur plus de 200 personnes en bonne santé à l'aide de méthodes de séquençage à haut débit (10).

Ces micro-organismes principaux comprennent les : *Streptococcus*, *Uncl.Pasteurellaceae*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Uncl.Lactobacillales*, *Actinomices*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Uncl. Lactobacillales*, *Gemella*, *Capnocytophaga*, *Corynebacterium*, *Uncl. Neisseriaceae*, *Prevotella*, *Staphylococcus epidermidis* et *Candida Albicans*.

Bien que les sites où s'établit le microbiome oral, et la variété de taxons présents dans la cavité buccale sont nombreux (plus de 770 répertoriés), il existe un schéma de distribution des micro-organismes prédominants au sein de sphère bucco-dentaire en fonction des 11 différents sites répertoriés, transposable à l'ensemble des individus d'une population :

Tableau 1 : Les microorganismes prédominants de la cavité buccale

Site	Microorganismes prédominants
Palais dur	<i>Streptococcus</i> , <i>Uncl. Pasteurellaceae</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Uncl. Lactobacillales</i>
Dos de la langue	<i>Streptococcus</i> , <i>Uncl. Pasteurellaceae</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Actinomyces</i>
Salive	<i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Uncl. Pasteurellaceae</i>
Tonsilles palatines	<i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Uncl. Pasteurellaceae</i> , <i>Fusobacterium</i>
Gorge	<i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Uncl. Pasteurellaceae</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Uncl. Lactobacillales</i>
Muqueuse buccale	<i>Streptococcus</i> , <i>Uncl. Pasteurellaceae</i> , <i>Gemella</i>
Gencive kératinisée	<i>Streptococcus</i> , <i>Uncl. Pasteurellaceae</i>
Plaque supra gingivale	<i>Streptococcus</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Uncl. Pasteurellaceae</i> , <i>Uncl. Neisseriaceae</i>
Plaque sous gingivale	<i>Streptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Corynebacterium</i>
Dents	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus</i>
Lèvres	<i>Streptococcus</i> , <i>Candida albicans</i>

Source: Auteur d'après Jia et al., « The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases », 2018.

## 1.4 Propriétés du microbiome oral

### 1.4.1 Colonisation bactérienne et formation du biofilm dentaire

La cavité orale est un système ouvert, fréquemment exposé à des bactéries exogènes présentes dans la nourriture, l'eau, l'air et le microbiote normal d'autres êtres vivants. De plus, cet écosystème est soumis à des contraintes périphériques et biologiques (permettant aux bactéries ou non de proliférer). Ainsi, il est difficile de définir la composition précise du microbiome buccal. Ces expositions entraînent aussi une difficulté à déterminer les origines d'une colonisation bactérienne particulière sur le long terme.

Cependant, la colonisation du microbiome oral humain se produit majoritairement sur la surface des dents, ce qui conduit à la formation d'un biofilm constituant par la suite la plaque dentaire.

En effet, les glycoprotéines salivaires sont sélectivement absorbées sur les dents pour former la pellicule acquise. Les bactéries orales se fixent ensuite à la surface des dents en adhérant à des épitopes dans la pellicule.

Ainsi, les colonisateurs primaires peuvent s'agréger avec d'autres bactéries rejoignant le biofilm qui se développe via des interactions de coaggrégation. Une matrice est alors formée par ces populations microbiennes captées dans un échafaudage de macromolécules biologiques. On y retrouve les protéines, les glucides et les acides nucléiques, constituant la fondation de cette matrice (13).

#### **1.4.2 Activités du microbiome oral**

Les activités les plus importantes sont nutritionnelles, bien que les substrats primaires de croissance dans la cavité orale ne proviennent pas de la nourriture ingérée par l'hôte. Cette nourriture est en effet rapidement éliminée par les actions combinées du flux salivaire, de la déglutition et du fluide gingival sous forme de glycoprotéines.

De plus, il est avéré que certains streptocoques ont une activité glycosidique et endopeptidase et sont donc capables à la fois d'éliminer les chaînes latérales des oligosaccharides et d'attaquer le noyau protéique des glycoprotéines. Plusieurs bactéries anaérobies Gram- telles que *Prevotella* et *Porphyromonas* possèdent également une activité endopeptidase qui entraîne le clivage des protéines en peptides.

De nombreuses bactéries fréquemment rencontrées, dont *Fusobacterium* et *Peptostreptococcus*, ont quant à elles, une activité aminopeptidase et peuvent fermenter les acides aminés en produisant des acides gras à chaîne courte.

Additionnellement, le tissu conjonctif présent dans le parodonte est riche en glycosaminoglycanes contenant du soufre, et le sulfate s'accumule à la suite de la dégradation des tissus en cas de maladie. Les espèces bactériennes se retrouvent alors dans les poches parodontales. Par exemple, les méthanogènes utilisent les acides gras à chaîne courte dans la production de méthane, et un certain nombre d'espèces de bactéries sulfato-réductrices, dont *Desulfobulbus*, *Desulfomicrobium* et *Desulfovibrio* peuvent être trouvées (14).

Néanmoins, les fonctions du microbiome oral sortent du simple cadre de la nutrition :

Il a été démontré que les membres de la communauté bactérienne orale peuvent coopérer pour se protéger mutuellement des stress atmosphériques. Par exemple, la présence de l'aérobie obligatoire *Neisseria* permet à d'autres anaérobies obligatoires de se développer dans un biofilm à culture mixte dans des conditions aérobies. La plaque dentaire remplit alors deux fonctions opposées : elle peut

s'accrocher et bloquer la prolifération d'un pathogène buccal actuel ou offrir un refuge à un pathogène pour se cacher du flux salivaire et du système de sécurité de l'hôte.

L'ensemble de ces groupes fonctionnels permettent une diversité qui confère une polyvalence à la communauté microbienne et la capacité de répondre aux stress environnementaux de la manière la plus appropriée.

### **1.4.3 Relation biofilm/salive : Le rôle protecteur de la salive**

L'élimination des biofilms par les méthodes d'hygiène et l'action mécanique du flux salivaire est nécessaire car les agents pathogènes peuvent s'infiltrer en son sein et provoquer des affections buccales (14).

A l'état sain, la salive est donc vitale pour la cavité buccale car elle joue un rôle important dans la préservation de l'homéostasie bactérienne en faveur des commensaux et permet la prévention des affections buccales par un certain « nettoyage ».

Il existe plusieurs bactéries cariogènes qui vivent dans la cavité buccale ; par conséquent, la salive a une grande influence sur leur survie et leur croissance. Elle peut neutraliser le pH acide de la plaque dentaire par son pouvoir tampon et éliminer les sous-produits du métabolisme des microorganismes (qui sont principalement acides).

Lorsque le débit salivaire est augmenté, sa composition change et la concentration de sodium, de protéines, de chlore et de bicarbonates augmentent, tandis que les concentrations de magnésium et de phosphore diminuent. Les bicarbonates se répandent dans la plaque et atténuent l'acidité du milieu. Ainsi, l'augmentation du pH dans la plaque provoque la régénération de l'émail et de la dentine affaiblie. Dans les conditions naturelles d'équilibre, la salive est gorgée d'ions calcium et phosphate. Les ions mentionnés aident alors à préserver la cohérence de la composition des dents (14).

#### 1.4.4 Dysbiose et équilibre bactérien

Des facteurs génétiques et périphériques (environnementaux) entraînent des variations du microbiome oral. Ces dérèglements sont à l'origine d'une dysbiose qui désigne un état de déséquilibre au sein de l'écosystème hôte-microbiote entraînant alors une réponse inflammatoire de l'hôte, induisant à leur tour des affections buccales (4).

Bien que la quasi-omniprésence par les commensaux dans la cavité buccale ne laisse que peu de sites de liaison disponibles pour les pathogènes, les infections par des agents pathogènes opportunistes tels que *Candida* et *Staphylococcus aureus* peuvent survenir (par exemple : sous l'effet d'anti microbiens perturbant l'équilibre bactérien).

Un déséquilibre entraîne une relation parasitaire, et l'augmentation des micro-organismes pathogènes entraîne alors des caries dentaires, des infections endodontiques ou des affections parodontales (13).

La santé et la maladie dans la cavité orale sont des procédures actives dans lesquelles l'écologie et l'équilibre des communautés sont déterminants, et ne dépendent pas uniquement de la prédominance d'une seule espèce. En effet, le microbiome sain est obtenu par une régulation globale et complète des espèces bactériennes.

Des bactéries associées à la santé se sont avérées être antagonistes aux agents pathogènes buccaux. Par exemple : les *Streptococcus salivarius* dont l'action bactéricide (par la production de peptides antibactériens appelés bactériocines) inhibe la croissance des espèces Gram- associées à la parodontite et à l'halitose (13).

Ainsi, le microbiome oral peut réguler la virulence de bactéries spécifiques dans la plaque dentaire. Il existe une inter-relation fonctionnelle entre les espèces bactériennes. Dans le cas où une bactérie pathogène ne peut pas engendrer de conséquences physiologiques néfastes à elle seule, on établit sa virulence par son action avec d'autres facteurs combinés, comme une autre bactérie ou un certain processus pathologique donné. A l'inverse la virulence d'une bactérie pathogène très abondante peut être atténuée s'il existe des commensaux capables d'agir rapidement à son encontre, elle voit alors sa virulence relative diminuée (14).

### **1.4.5 Pathologies buccales liées au microbiome oral**

#### **Les caries dentaires :**

Les caries dentaires sont identifiées par une déminéralisation de la dent (en commençant en surface par l'émail dans un premier temps, puis en profondeur dans la dentine dans un second temps) induite par les produits acides de la fermentation bactérienne des hydrates de carbone alimentaires consommés par le patient.

Chez les personnes qui ingèrent de façon répétée des quantités élevées d'hydrates de carbone (aliments riches en sucre), la fréquence de la production d'acide augmente et conduit à l'affaiblissement du système tampon entraînant alors des réductions fréquentes et durables du pH.

Ce phénomène modifie à son tour la composition du microbiote oral en faveur des espèces acidifiantes. Ces espèces, en particulier *Streptococcus mutans* et *Lactobacilles*, continuent à produire de l'acide dans ces conditions et exacerbent ainsi les dommages causés aux tissus dentaires durs. En plus de *S. mutans* et des *lactobacilles*, les membres des genres *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* et *Scardovia* sont souvent associés aux caries (14).

A l'inverse, certaines bactéries peuvent produire de l'ammoniac à partir d'urée et d'arginine, ce qui constitue un mécanisme permettant d'équilibrer la production d'acide à partir des sucres alimentaires par d'autres bactéries, et ainsi, de maintenir l'homéostasie.

Par ailleurs, l'activité métabolique des souches varie considérablement au sein d'une même espèce et les facteurs environnementaux ont un effet marqué sur le phénotype bactérien. L'identification d'espèces spécifiques à elle seule peut être insuffisante pour comprendre le processus de la maladie ; une caractérisation fonctionnelle qui tienne compte des influences environnementales doit être prise en compte.

#### **Les infections endodontiques :**

Lorsque les lésions carieuses dentaires ne sont pas prises en charge, la lésion peut progresser à travers la dentine et atteindre la pulpe, provoquant in fine sa nécrose. Le microbiote associé aux infections endodontiques non traitées est principalement constitué des bactéries anaérobies protéolytiques.

En outre, les infections endodontiques qui persistent après traitement incluent fréquemment des entérocoques qui ne sont normalement pas présents dans la cavité buccale en bonne santé.

Dans un modèle in vitro, il a été démontré que les entérocoques pouvaient accéder au canal radiculaire par le biais de micro-fuites/micro-infiltrations à travers les obturations temporaires qui sont placées entre les visites pendant un traitement endodontique (11).

## **Les parodontopathies :**

### **La gingivite :**

En général, les colonisateurs primaires ont tendance à être les aérobies à Gram+, les anaérobies facultatifs tels que les streptocoques, les cocci et les Actinomyces. Tandis que les anaérobies prédominants dans la plaque mature sont des Gram- tels que Fusobacterium, Treponema et les membres du phylum Synergistetes (11).

Si le nettoyage des dents est pratiqué régulièrement, la plaque dentaire est maintenue dans un état immature et en quantité relativement faible. À l'inverse, chez un individu ayant une hygiène buccodentaire médiocre, la proportion d'espèces à Gram- et d'espèces anaérobies augmente.

L'endotoxine et d'autres enzymes passent dans les gencives provoquant une irritation et une inflammation en activant des voies pro-inflammatoires.

### **La parodontite :**

Lorsque la gingivite n'est pas traitée ou est mal traitée, elle évolue vers la parodontite. Cette dernière est une maladie inflammatoire continue de l'ensemble des tissus de soutien de la dent. Ces tissus constituent le parodonte et comprennent l'os alvéolaire, la gencive et le ligament parodontal.

Ses conséquences sont multiples, elle peut non seulement induire la perte de dents, mais peut également modifier l'état de santé général en augmentant le risque d'athérosclérose, de polyarthrite rhumatoïde, de pneumonie et de cancer pour les personnes atteintes.

Les interactions entre la parodontite et le biofilm est complexe et impliquent une multitude de microorganismes. Néanmoins, trois bactéries anaérobies orales incluant : P. gingivalis, Treponema denticola et Tannerella forsythia sont considérées comme les principales causes de la parodontite en raison de leurs caractéristiques de virulence et de leur forte relation avec les parties anatomiques impliquées dans la maladie.

En effet, une abondance de P. gingivalis et T. denticola est liée à une augmentation de la profondeur de sondage et d'un saignement au sondage plus fréquent (11).

On en déduit alors que la pathologie ne provient pas d'un seul pathogène, mais de l'interaction coopérative polymicrobienne et de la dysbiose qui perturbe le biofilm (en principe écologiquement stable en corrélation avec l'homéostasie des tissus parodontaux).

Figure 1 : Bactéries du microbiome buccal et bactéries associées aux pathologies buccales

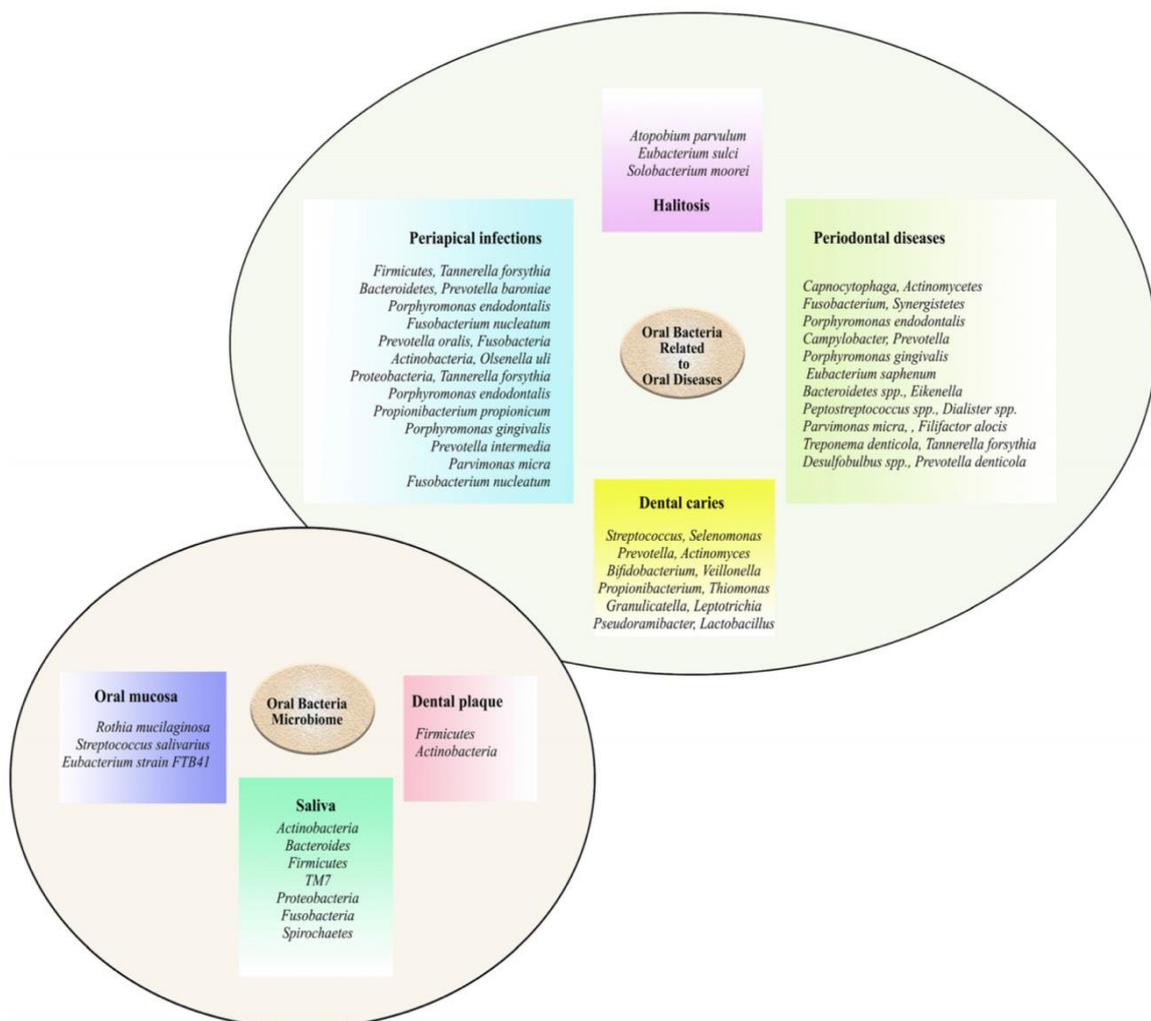


Fig. 1 Oral bacteria microbiome and oral bacteria related to oral diseases

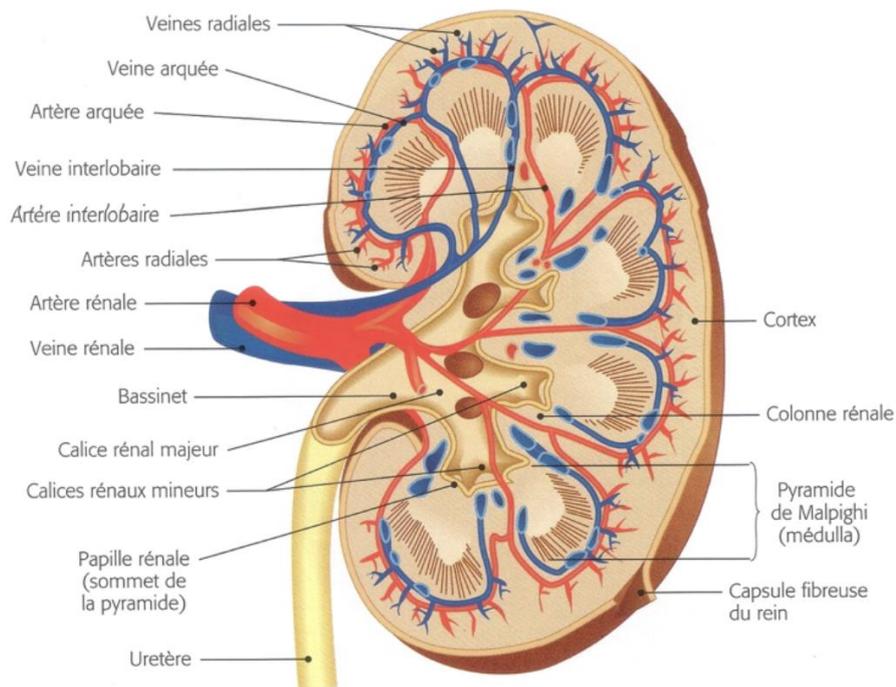
Source : Mosaddad et al., « Oral microbial biofilms : an update », 2019.

## 2 : Rappels sur l'insuffisance rénale

---

### 2.1 Anatomie rénale

Figure 2 : Anatomie du rein



Source : Collignon, « Blog : Le rein ».

Le rein adulte normal a la forme d'un haricot et est situé en rétropéritonéal entre le niveau de la 12<sup>e</sup> vertèbre thoracique et de la 3<sup>e</sup> vertèbre lombaire. Le rein droit est légèrement plus bas que le gauche en raison de la présence du foie. Le rein gauche est légèrement plus long que le droit et se trouve plus près de la ligne médiane. Un lourd coussin de graisse maintient les reins en place. Comme ils se trouvent entre les organes abdominaux et les muscles du dos, les reins sont bien protégés des traumatismes.

Pour maintenir l'homéostasie métabolique, les reins sont très vascularisés (20% du débit cardiaque soit 1,2l/mn). L'unité de base structurelle et fonctionnelle du rein est le néphron (~1 000 000 de néphrons). Chaque néphron, est constitué d'un glomérule lui-même constitué d'un bouquet d'anse capillaire alimenté par une artériole afférente et drainé par une artériole efférente le tout cerclé par la capsule de Bowman; et d'autre part de tubules composés successivement du tubule proximal, de l'anse de Henné, du tubule distal et du tube collecteur, les différents tubes sont entourés de vaisseaux pérیتubulaires et prennent une place capitale dans les mécanismes de sécrétion et de réabsorption des substances dissoutes. Des médiateurs et hormones d'origine systémique ou locale permettent la régulation de ces échanges (15).

L'intérieur du rein se divise en trois parties :

La partie la plus externe est constituée du cortex. Il est pâle, mesure environ 1 cm d'épaisseur et recouvre la médullaire.

Le centre est lui composé de la médullaire de couleur brune. Elle renferme des millions d'unités de filtrations, les néphrons. Ces structures sont dotées d'un glomérule, petite sphère où s'effectue la filtration du sang et l'élaboration de l'urine. Ils sont également constitués de tubules directement impliqués dans la modification de la composition de l'urine.

Les calices et le bassinnet sont des cavités collectrices d'urine. Ces premières perçoivent l'urine à partir des néphrons, l'urine est alors déversée dans le bassinnet. L'urine s'écoule ensuite par les uretères jusqu'à la vessie, où elle sera stockée avant d'être évacuée.

Le bord interne des reins est marqué par une échancrure, le hile rénal où aboutissent les vaisseaux sanguins et nerfs rénaux ainsi que les uretères. Le sang « usagé » arrive aux reins par l'artère rénale, qui est une ramification de l'aorte abdominale. Cette artère rénale se divise ensuite à l'intérieur du rein. Le sang qui en ressort est acheminé à la veine cave inférieure par la veine rénale. Les reins reçoivent 1,2 litre de sang par minute, ce qui représente environ un quart du volume sanguin total.

En cas de pathologies, un seul rein peut remplir les fonctions rénales (15).

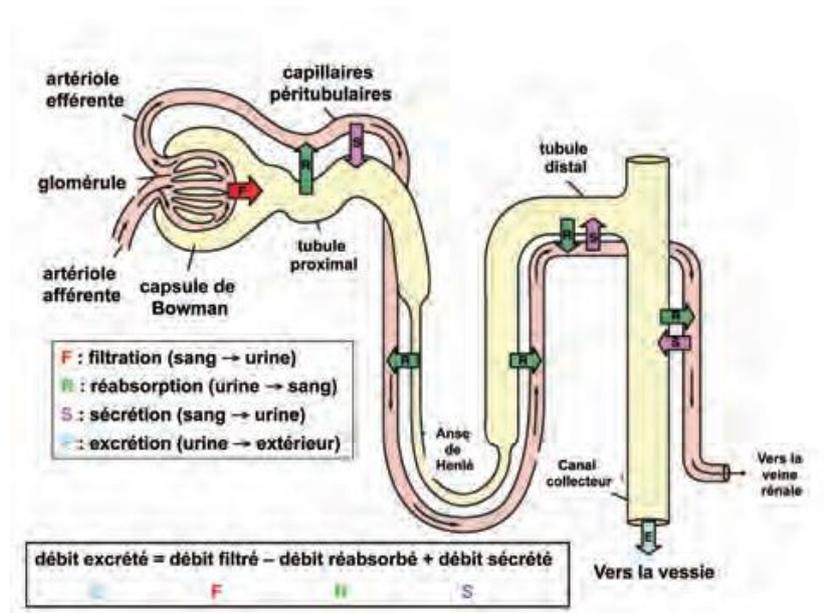
=

## **2.2 Fonction rénale**

La fonction principale des reins est de réguler l'équilibre hydroélectrolytique et acido-basique de l'organisme afin de créer un environnement stable pour le métabolisme des tissus et des cellules. Cette

fonction essentielle à la vie est accomplie en équilibrant le transport des solutés et de l'eau, en excréant les déchets métaboliques, en conservant les nutriments, cela permet de maintenir le volume et la composition du liquide extracellulaire dans l'objectif d'adapter l'organisme à une situation physiologique ou pathologique donnée (15).

Figure 3 : Fonctions exocrine et endocrine rénales



Source : Lacour, « Physiologie du rein et bases physiopathologies des maladies rénales », 2013.

Il existe donc une interrelation complexe entre les composants tubulaires et vasculaires permettant l'excrétion des fluides et des solutés. C'est la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaire qui assurent la régulation de ceux-ci. Les fluides et substances indésirables sont alors excrétés du corps sous forme d'urines (16).

En résumé, le rein assure des fonctions exocrines et endocrines :

La fonction **exocrine** assure la production d'urines et l'excrétion des déchets métaboliques terminaux endogènes, tels que l'urée, la créatinine, l'acide urique et l'oxalate.

Cela permet :

- Le maintien du pH du plasma
- Le maintien de la concentration plasmatique en électrolytes

- L'excrétion des produits finaux azotés du métabolisme des protéines.
- Le maintien du bilan (quantité) et de la composition ionique (concentration) d'un grand nombre d'ions (Na, K, Ca, Mg...) Cette fonction, dite homéostasique, est assurée par la filtration glomérulaire et les modifications tubulaires (15).

La fonction **endocrine** assure la synthèse et la sécrétion d'hormones et de médiateurs.

Cela permet :

- La régulation endocrine du volume extracellulaire et de la pression artérielle via :
- La production d'Erythropoïétine/ de rénine / de prostaglandine
- La transformation de la vitamine D dans sa forme active
- Le catabolisme des protéines de petit poids moléculaire
- La dégradation de l'insuline (15).

## 2.3 Physiopathologie de l'insuffisance rénale

### 2.3.1 Définitions

L'insuffisance rénale décrit les états pathologiques dans lesquels les reins fonctionnent en dessous du niveau normal par rapport à leur capacité d'évacuer les déchets, de concentrer l'urine et de maintenir l'équilibre hydro-électrique, la pression sanguine et le métabolisme du calcium. L'insuffisance rénale est classifiée selon le degré d'atteinte rénale (mesurée par la protéinurie) et la réduction de la clairance glomérulaire. La fonction rénale peut se détériorer progressivement (Insuffisance rénale chronique) ou de manière transitoire et réversible (insuffisance rénale aiguë).

L'insuffisance rénale chronique est définie par la diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire utilisé comme l'indicateur de choix du fonctionnement rénal. Elle est la résultante de la progression d'une maladie rénale chronique, ou de l'absence de traitement ou non récupération d'une affection rénale aiguë.

### 2.3.2 Étiologies

Les causes de l'IRC sont diverses, parfois inconnues et impliquent des facteurs dégénératifs, environnementaux et génétiques.

Les deux causes principales de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte sont le diabète (type 1 et 2) et l'hypertension artérielle. Ces deux maladies endommagent les vaisseaux sanguins qui amènent le sang vers les cellules du rein chargées de l'élimination de l'eau et des déchets du métabolisme. Privées d'oxygène, ces cellules meurent et leur nombre diminue progressivement, ce qui réduit la capacité de filtration globale des reins.

Certaines pathologies agissent de manière similaire en perturbant la microcirculation sanguine dans les reins : les maladies auto-immunes (ex : le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la maladie de Berger, le purpura rhumatoïde, etc.), ou l'hypercholestérolémie. De plus, d'autres maladies peuvent être à l'origine d'insuffisance rénale chronique dont la maladie polykystique des reins (une maladie héréditaire) ou les infections urinaires hautes (pyélonéphrites) à répétition par exemple.

Enfin, dans certains cas, l'insuffisance rénale chronique résulte de la prise chronique de médicaments néphrotoxiques. Par exemple, certaines chimiothérapies anticancéreuses, certains antibiotiques tels que les aminosides et la vancomycine, certains analgésiques comme les AINS et l'acétaminophène, certains médicaments contre l'hypertension artérielle, ainsi que le lithium (dans le traitement des troubles bipolaires) (17).

Les principales pathologies ou patients susceptibles de développer une maladie rénale chronique sont :

Tableau 2 : Principales causes d'insuffisances rénales chroniques

<b>Principales cause d'insuffisance rénale chronique :</b>
Hypertension (traitée ou non)
Diabète
Âge > 60 ans
Infections urinaires récidivantes, lithiases urinaires récidivantes ou obstacle sur les voies excrétrices
Diminution du capital néphronique (congénitale ou acquise)
Exposition à des substances néphrotoxiques (médicaments ou toxines)
Antécédents de néphropathies aiguës
Antécédents familiaux de maladie rénale
Maladie auto-immune
Infections systémiques
Maladie cardio-vasculaire athéromateuse
Insuffisance cardiaque

Source : Rieu, Moulin, Peraldi, *Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques* 17 : Néphrologie,

2018.

Les maladies rénales chroniques peuvent aboutir à l'insuffisance rénale terminale qui est souvent le résultat d'atteintes rénales spécifiques pouvant aller jusqu'au décès. Le traitement actuel implique l'épuration extrarénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale) généralement suivie de la transplantation rénale.

Tableau 3 : Principales causes d'Insuffisance rénale terminale

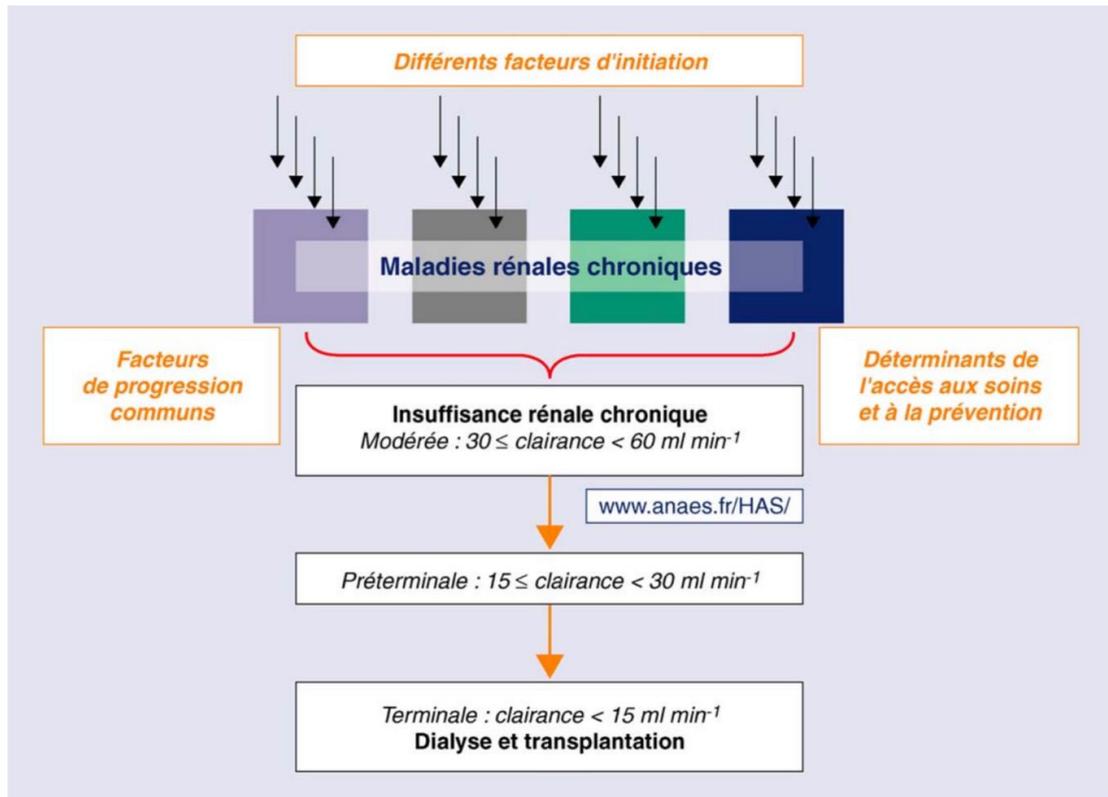
Principales causes d'insuffisance rénale terminale :	% correspondant
Néphropathies vasculaires et hypertensives	25%
Néphropathies diabétiques (essentiellement diabète de type 2)	22%
Glomérulonéphrites chroniques	11%
Néphropathies héréditaires (essentiellement polykystose rénale autosomique dominante)	8%
Néphropathies interstitielles chroniques	<5%
Néphropathies diverses	10%
Néphropathies d'origine indéterminée	16%

Source : Rieu, Moulin, Peraldi, *Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques* in : *Néphrologie*, 2018.

### 2.3.3 Classification des différents stades de l'insuffisance rénale

L'interprétation exacte du débit de filtration glomérulaire estimé est nécessaire, en effet, ce débit est toujours considéré comme le meilleur indice global de la fonction rénale chez les patients stables et non hospitalisés. Une fois la pathologie rénale établie, des facteurs de progression communs (tels que l'âge, le sexe, l'hérédité, la protéinurie, le tabac...) mais aussi les déterminants de l'accès aux soins et à la prévention (tels que les facteurs socio-économiques et les décisions médicales) influencent la progression de la maladie (17).

Figure 4 : Progression de l'insuffisance rénale chronique



Source : Frimat et al., « Épidémiologie des maladies rénales chroniques », 2005.

L'atteinte rénale est définie par les constats biologiques suivants (17):

- une anomalie rénale pathologique (malformation)
- une protéinurie persistante
- d'autres anomalies urinaires, par exemple une hématurie rénale
- une anomalie observable en imagerie médicale
- un taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe).

La classification de l'atteinte rénale quant à elle repose principalement sur la mesure ou l'estimation du DFG qui permet de définir 5 stades de maladie rénale chronique :

Tableau 4 : Stades de la maladie rénale chronique

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique* avec insuffisance rénale légère**	60-89
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

\* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

\*\* Un DFG compris entre 60 et 89 ml/min peut être normal chez un sujet âgé.

Source : Rieu, Moulin, Peraldi, *Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques* in : *Néphrologie*, 2018.

Mais elle peut aussi reposer sur l'albuminurie (l'albuminurie entre 30 et 300 mg/g est appelée microalbuminurie, et supérieure à 300 mg/g, macroalbuminurie) :

Tableau 5 : Catégories d'albuminurie ; Rapport albumine/créatinine dans l'urine isolée

Category	24-Hour Albuminuria mg/24 h	A/C Ratio Mg/g	Classification
A1	<30	<30	Normal to discrete
A2	30-300	30-300	Moderate
A3	>300	>300	Severe

Source : Ammirati, « Chronic kidney disease », 2020.

Il est alors possible d'établir un degré de risque en fonction des classifications par le débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie. En outre, la prise en compte du degré d'albuminurie dans la classification de l'IRC est justifiée comme un moyen d'estimer le risque de progression du dysfonctionnement rénal, en la conjuguant avec le DFG (18) :

Tableau 6 : Risque de complications rénales en fonction du DFG et de l'albuminurie / Taux de filtration glomérulaire en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Albuminuria				
	GFR	<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Stage 1	≥90	Low risk	Moderate risk	High risk
Stage 2	60-89	Low risk	Moderate risk	High risk
Stage 3A	45-59	Moderate risk	High risk	Very high risk
Stage 3B	30-44	High risk	Very high risk	Very high risk
Stage 4	15-29	Very high risk	Very high risk	Very high risk
Stage 5	<15	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Source : Ammirati, « Chronic kidney disease », 2020.

Le système de stades présenté ci-dessus aide les médecins à déterminer la méthode et l'intensité de la surveillance qui seront appliquées aux patients atteints d'IRC. Une prédiction plus précise du risque pour les patients individuels peut être réalisée par le développement d'outils de prédiction du risque. En plus du DFG et de l'albuminurie, la cause de la maladie rénale, ainsi que d'autres facteurs doivent également être pris en compte dans l'estimation du pronostic.

Une détection précoce peut permettre la mise en œuvre d'interventions thérapeutiques et éviter l'exposition inappropriée à des agents néphrotoxiques qui peuvent aggraver l'évolution de l'IRC.

## **3 : Insuffisance rénale chronique et composition de la salive**

---

Les biomarqueurs dérivés du sérum et de l'urine jouent un rôle important dans le diagnostic et l'évaluation du risque d'IRC.

La salive est un fluide biologique composé de nombreux constituants sécrétés par les glandes salivaires et peut refléter l'état physiologique de l'organisme. La salive pourrait alors être utilisée pour le dépistage et le suivi des patients IRC.

En effet, de manière similaire au sang, certains changements dans la composition de la salive dans le cadre de la pathologie rénale sont quantifiables.

### **3.1 Urée et créatinine salivaire**

Ces marqueurs sont largement utilisés pour évaluer les fonctions rénales par la mesure de leurs taux dans le plasma sanguin, mais les prélèvements sanguins répétés nécessaires à la surveillance des fonctions rénales sont associés à un risque de complications et d'infections (augmentés en association avec l'hémodialyse).

Il a été rapporté que l'on retrouve des quantités plus faibles d'urée et de créatinine dans la salive par rapport aux taux plasmatiques. On peut cependant présumer d'une certaine correspondance de concentration entre le plasma et la salive.

Des réductions d'urée et de créatinine sériques se produisent après l'hémodialyse chez les personnes âgées atteintes d'insuffisance rénale chronique.

Également, les données recueillies chez les patients atteints d'IRC indiquent qu'il existe des relations positives et linéaires entre les concentrations salivaires et plasmatiques de créatinine et d'acide urique ; les concentrations moyennes de la créatinine, du potassium et de l'acide urique diffèrent de moins de 5 % entre les échantillons salivaires et plasmatiques (1). On peut donc supposer que la

mesure de ces marqueurs biologiques dans le plasma est transposable à la salive qui peut se révéler être un outil de choix dans le diagnostic de l'IRC.

En accord avec ces données :

- L'urée et la créatinine salivaires sont significativement plus élevées (jusqu'à 3 fois plus) chez tous les patients atteints d'IRC (quelque soit leur âge, infantiles ou non) par rapport aux témoins. Cette augmentation est associée à la gravité de l'insuffisance rénale (19,20,21).
- Le processus d'hémodialyse fait baisser les concentrations d'urée et de créatinine salivaires chez les patients traités (21,22,23) : la réduction notable de ces marqueurs post-dialyse confirme l'importance de cette procédure pour contrôler les signes et symptômes associés des patients IRC.

En somme, le taux d'urée et de créatinine salivaire est modifié chez les patients IRC comparés aux témoins, et chez les patients post-dialysés comparés aux pré-dialysés.

La mise en évidence d'associations plasma/salive a permis d'envisager la possibilité que les taux plasmatiques de créatinine et d'acide urique jouent un rôle clé dans la régulation de la sécrétion et/ou de la diffusion de ces biomarqueurs du plasma vers la salive. La concentration en elle-même induit donc des mouvements biologiques plasma/salive : les observations des changements pré et post-dialyse des deux composés ont indiqué que les associations plasma/salive reflétaient effectivement des échanges rapides entre le plasma et la salive dès lors que les concentrations plasmatiques dépassent les valeurs normales (1).

Des concentrations plasmatiques élevées sont probablement nécessaires pour le gradient de concentration qui permet la diffusion des marqueurs du sang à la salive. Cela permet entre autres de « décharger » le plasma.

### **3.2 Électrolytes**

Le flux salivaire et les changements dans la composition de la sécrétion de la salive peuvent être le reflet de plusieurs modifications systémiques induites par l'IRC.

La déficience dans la synthèse du calcitriol, un dérivé de la vitamine D, qui réduit l'absorption intestinale du calcium et l'hypocalcémie qui en résulte chez les patients sous hémodialyse est un exemple des troubles endocriniens résultant de l'IRT.

Parallèlement, des taux plasmatiques élevés de phosphore sont observés à cause d'une diminution de la réabsorption du phosphate par les tubules rénaux (21).

Comme mécanisme pour compenser l'homéostasie entre le calcium et le phosphore, l'organisme augmente la synthèse de l'hormone parathyroïdienne conduisant à une hyperparathyroïdie secondaire associée à des calcifications extra-osseuses, à l'ostéoporose et à des taux accrus de mortalité par maladies cardiovasculaires.

Par conséquent, ces composants sériques doivent être mesurés systématiquement pour optimiser les interventions cliniques et surveiller les éventuelles complications et effets indésirables possibles chez les patients sous hémodialyse. Les indicateurs biologiques dont les électrolytes, peuvent également être surveillés dans la salive, ce qui oriente à nouveau vers son utilité diagnostique.

Dans une étude comparant 60 patients hémodialysés et 37 témoins, les mesures du Ca, P et K ont permis de mettre en évidence que les concentrations de Ca et P sont plus élevées dans la salive des patients sous hémodialyse que dans celle des témoins (21) :

Tableau 7 : Concentration des marqueurs salivaires entre les patients hémodialysés et le groupe contrôle

Salivary markers	HD group (n = 60)		Control group (n = 37)		p Value
	Mean	(±sd)	Mean	(±sd)	
Calcium (mg/dL)	5.36	(2.31)	1.87	(1.37)	<0.001*
Phosphorus (mg/dL)	18.36	(7.58)	13.96	(4.21)	0.002*
Potassium (mmol/L)	21.52	(4.77)	20.89	(3.24)	0.482
Albumin (g/dL)	0.10	(0.06)	0.05	(0.03)	<0.001*

±sd: standard deviation.

\* Statistically significant differences between the groups (independent Student t-test).

Source: Rodrigues et al., « Salivary levels of calcium, phosphorus, potassium, albumin and correlation with serum biomarkers in hemodialysis patients », 2016.

Des concentrations élevées de P et de Ca salivaires peuvent affecter la sphère bucco-dentaire des patients atteints d'IRC, facilitant la précipitation de sels minéraux et la formation consécutive de tartre dentaire associée à un biofilm pathogène. Par conséquent, ces niveaux élevés de Ca et P dans la salive peuvent représenter un facteur qui contribue au risque accru d'inflammation parodontale.

Dans une autre étude comparant les composés biologiques salivaires de 100 patients atteints d'insuffisance rénale stade terminal pré, per et post dialysés, les changements dans les électrolytes comprenaient, au fur et à mesure que la dialyse est effectuée, des diminutions des concentrations de potassium et de calcium et une augmentation de la concentration salivaire de chlorure (22), observations similaires observée dans l'étude comparative prospective de Jay Kishore et al. en 2020.

En somme, les électrolytes salivaires pourraient être considérés comme des biomarqueurs dans le développement de la pathologie rénale.

### 3.3 Peptides salivaires

Avec le développement rapide des technologies d'analyse protéomique, plus de 3 000 protéines ayant différentes fonctions ont été identifiées dans la salive jusqu'à présent.

Il a été démontré qu'une protéinurie supérieure à la norme est l'un des signes les plus probants d'une atteinte rénale, or la teneur en protéines totales est considérablement plus faible dans la salive de témoins comparativement aux patients atteints d'IRC (24,25).

A l'aide de la protéomique, des différences significatives dans les concentrations protéiques salivaires entre les 30 patients hémodialysés atteints d'IRC et 35 témoins ont été mis en évidence (26).

Trois protéines ont particulièrement été analysées :

- **L'Histatine-1** était sur-représentée dans le groupe hémodialysé.

Les fonctions de l'histatine comprennent des actions anti-mycosiques, antivirales et antibactériennes, ainsi que de cicatrisation et un rôle dans la formation minérale. La présence de l'Histatine-1 est donc indispensable pour maintenir la stabilité de l'environnement salivaire (26).

Or il est avéré que les patients atteints d'IRC sous hémodialyse présentaient plus de lésions parodontales que les témoins.

L'augmentation significative de l'Histatine-1 dans le groupe de patients hémodialysés semble être un élément de réponse aux réactions destructrices des facteurs inflammatoires induits par l'IRC grâce à ses propriétés antimicrobiennes et ses propriétés de cicatrisation.

- **La Mucine-7** était sur-représentée dans le groupe hémodialysé.

Des études antérieures ont identifié que la Mucine-7 (type de mucine présent dans la cavité buccale), peut piéger et agglutiner les bactéries, les champignons et les particules virales. En tant que composant majeur de la pellicule salivaire qui recouvre la dent, la Mucine-7 aide également à réguler l'adhésion bactérienne en conjonction avec des protéines acides riches en proline (26).

On peut supposer qu'une augmentation de la Mucine-7 dans la circulation en raison de l'atteinte inflammatoire d'IRC augmenterait son taux salivaire et que la Mucine-7 puisse servir de biomarqueur salivaire potentiel de la maladie rénale.

- **Les phosphoprotéines salivaires acides riches en proline (aPRP)** étaient sous-représentée dans le groupe hémodialysé.

Ces protéines ont des propriétés de liaison à l'hydroxyde de calcium et participent à la formation de la pellicule acquise à la surface des dents. Elles peuvent fournir un environnement protecteur et réparateur pour l'émail dentaire (26).

Le régime faible en protéine avec une consommation fréquente et élevée de glucides pour les patients IRC en pré-dialyse augmente le risque de développer des caries. Les modifications des constituants salivaires, la diminution du débit et la xérostomie qui l'accompagnent sont relativement fréquentes chez les patients sous hémodialyse, ce qui favorise également les caries dentaires.

La diminution de la concentration des phosphoprotéines salivaires dans le groupe hémodialysé pourrait être associée à la détérioration de l'état de santé bucco-dentaire observée.

#### **L'albumine :**

L'albumine est une protéine synthétisée par les cellules du foie et est la plus abondante dans le liquide extracellulaire. Cette protéine est responsable d'environ 70 % de la pression osmotique colloïdale dans

le plasma. Elle fonctionne principalement comme une protéine de liaison et est impliquée dans le transport général de molécules.

Les facteurs qui régulent la synthèse de l'albumine sont la nutrition, l'inflammation, l'équilibre hormonal et la pression osmotique. Par conséquent, les déséquilibres observés dans l'IRT peuvent également modifier les niveaux sériques et salivaires de cette protéine.

Il est couramment observé une réduction des taux d'albumine dans le plasma chez les patients atteints d'IRT et cela constitue un facteur prédictif important de la morbidité au sein de cette population. Par ailleurs, une forte concentration d'albumine salivaire est observée chez les patients immunodéprimés dans le contexte de l'IRC.

En effet :

- La concentration salivaire d'albumine est plus élevée chez les patients hémodialysés par rapport aux témoins, en plus de la corrélation positive de ce marqueur avec les électrolytes salivaires étudiés tels que le phosphore le potassium et le calcium (27).
- Les concentrations salivaires d'albumine sont plus élevées dans le groupe atteint d'insuffisance rénale terminale par rapport aux témoins (25,26), bien que l'hypoalbuminémie sérique soit un résultat commun chez ces patients.

Cette différence de concentration d'albumine dans les deux substrats (sérique et salivaire) peut indiquer que sa sécrétion dans la salive n'est pas un simple ultrafiltrat du sérum formé par diffusion passive. Sa concentration salivaire semble être régulée par un transport actif médié par des composants protéiques.

### **3.4 Les indicateurs de stress oxydatif**

Récemment, l'influence du stress oxydatif dans la pathogenèse des maladies rénales chroniques est de plus en plus mise en avant. Le terme "stress oxydatif" est défini comme un déséquilibre d'oxydation et de réduction dit : redox, conduisant à des dommages oxydatifs sur les composants cellulaires (tels que les protéines, les lipides et les acides nucléiques), et donc aussi à des troubles du métabolisme cellulaire qui peuvent finalement entraîner la mort cellulaire par apoptose.

Le stress oxydatif est causé à la fois par une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et par une altération des mécanismes de défense antioxydants. Il a été démontré que l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez les patients atteints d'IRC perturbe la production

d'oxyde nitrique (NO) et stimule l'activité de la NADPH oxydase (NOX), ce qui déclenche la formation de radicaux libres et peut être responsable de la fibrose rénale progressive.

En raison des changements observés dans les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques ainsi que l'accumulation de produits d'oxydation des protéines et des lipides dans le parenchyme rénal des patients atteints d'IRC, il semble intéressant d'utiliser des biomarqueurs du stress oxydatif pour diagnostiquer les patients atteints d'IRC.

### **3.4.1 Oxyde nitrique et stress nitrosatif**

L'Oxyde Nitrique (NO) est une molécule qui joue plusieurs rôles dans des fonctions physiologiques et les processus pathologiques tels que la transmission neuronale, la vasodilatation, la modulation du système immunitaire, la contraction des myocytes, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la régulation de la transcription des gènes et la traduction de l'ARNm. L'oxyde nitrique peut aussi agir comme un antioxydant ayant des effets protecteurs contre les lésions causées par les espèces réactives de l'oxygène, et peut agir comme une molécule de radicaux libres en concentration élevée ; en outre, il se transforme en nitrite et en nitrate et réagit avec O<sup>2-</sup> pour former ONOO<sup>-</sup>. Bien qu'il dispose de nombreuses fonctionnalités (la capacité de tuer les bactéries, les virus, protozoaires et les cellules tumorales), le NO a des effets néfastes sur les protéines, l'ADN et les lipides cellulaires et peut provoquer une diminution de l'activité cellulaire, la mort cellulaire et des lésions tissulaires (24).

Dans les reins, le NO joue un rôle dans certains mécanismes importants tels que la régulation de l'hémodynamie glomérulaire et médullaire, la rétroaction tubulo-glomérulaire, la libération de rénine et la régulation du liquide extracellulaire. Certaines pathologies peuvent survenir dans le système rénal en conséquence de l'augmentation du NO, telles que la glomérulonéphrite, l'insuffisance rénale post-ischémique, la néphropathie à contraste radio, la néphropathie obstructive et le rejet de greffe rénale. A l'inverse, une diminution de la production de NO chez les patients atteints d'IRC peut entraîner une rétention de sel ayant pour conséquence une hypertension.

Une altération de la concentration de NO expose le patient à un certain stress oxydatif, ici plus particulièrement un stress nitrosatif ; le déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants dans la salive peut jouer un rôle important dans l'apparition et le développement des affections buccales (24).

Dans une étude comparant des patients pré/post hémodialysés et des patients témoins :

- Les concentrations moyennes de NO salivaire étaient significativement plus élevés chez les patients IRC pré-hémodialysés par rapport aux témoins (24).
- Les concentrations moyennes de NO salivaire avaient significativement diminué après hémodialyse (24).

Comme l'oxyde nitrique agit comme un médiateur inflammatoire et un facteur de stress oxydatif à des niveaux élevés, l'hémodialyse pourrait jouer un rôle dans la réduction des lésions buccales telles que le lichen plan et les maladies parodontales en diminuant la concentration de ce médiateur (24).

### **3.4.2 Évaluation du stress oxydatif**

L'évaluation du stress oxydatif (comprenant l'homéostasie redox, les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques, et les produits de modifications oxydatives) dans la salive peut se faire par la mesure :

- Des antioxydants salivaires : tels que la catalase (CAT), la peroxydase (Px), la superoxyde dismutase (SOD), l'acide urique (UA), le glutathion réduit (GSH) et l'albumine.
- Du statut redox : évalué avec la capacité antioxydante totale (TAC), le statut oxydant total (TOS), et l'indice de stress oxydatif (OSI).
- Des produits des dommages oxydatifs : produits finaux de la glycation avancée (AGE), produits protéiques d'oxydation avancée (AOPP), malondialdéhyde (MDA).

#### **Etude réalisée chez les enfants\* :**

Ainsi, dans une étude comparant les indicateurs de stress oxydatif de 25 enfants atteints d'IRC et 25 témoins présumés sains il a été observé que (28) :

- Dans les mesures plasmatiques :

Chez les patients atteints d'IRC, il y a une diminution des concentrations de glutathion réduit GSH, l'un des antioxydants intracellulaires les plus importants a été observé, ainsi qu'une augmentation de la concentration d'AU et de marqueurs plasmatiques des dommages oxydatifs aux protéines et aux

lipides (avec une augmentation de AOPP, et de malondialéhyde MDA). Ce qui corrobore les connaissances acquises de la science selon lesquelles l'IRC induit un déséquilibre acido-basique en raison du défaut d'élimination des charges acides par les reins.

- Dans les mesures salivaires :

Tableau 8 : Résumé des mesures salivaires des indicateurs de stress oxydatifs

Mesures	Résultats
Antioxydants salivaires	Activité accrue de la GPx et de la SOD ; concentrations élevées d'UA et d'albumine chez les enfants atteints d'IRC par rapport aux témoins.
Statut redox	TAC, TOS et OSI plus élevés chez les enfants atteints d'IRC que chez les témoins.
Produits des dommages oxydatifs	AGE, AOPP et MDA plus élevés chez les enfants atteints d'IRC que chez les témoins.
Valeur diagnostique de l'AOPP	Valeur diagnostique élevée dans la Salive entière non stimulée et la salive entière stimulée des enfants atteints d'IRC par rapport aux témoins (AUC = 0,92 et 0,98, respectivement)
Autres observations	Perturbations des systèmes antioxydants salivaires et dommages oxydatifs aux protéines et aux lipides chez les enfants atteints d'IRC

Source : Auteur, d'après Maciejczyk et al., « Salivary biomarkers of oxidative stress in children with chronic kidney disease », 2018.

L'augmentation de la capacité antioxydante totale TAC atteste d'une intensification des mécanismes salivaires de protection antioxydante.

On en déduit une réaction adaptative de l'organisme à une production accrue d'espèce réactive à l'oxygène ERO dans l'insuffisance rénale chronique (à l'origine de l'augmentation du statut oxydant total TOS et de l'indice de stress oxydatif OSI).

En outre, malgré une diminution significative de la concentration de GSH (diminution étant le reflet d'une augmentation de l'oxydation du fait de la capacité antioxydante du glutathion), l'équilibre redox dans la salive est plutôt déplacé en faveur des processus antioxydants (entraînant une augmentation de la capacité antioxydante totale de TAC). Toutefois, des dommages oxydatifs aux protéines (AGE, AOPP) et aux lipides (MDA) se produisent et l'efficacité du processus antioxydant reste faible.

Dans la présente étude, l'intensification des mécanismes oxydatifs et l'augmentation de la concentration d'acide urique salivaire sont corrélées avec les marqueurs d'atteinte rénale (DFG et protéinurie), ce qui pourrait indiquer la contribution de l'acide urique à la progression de l'IRC.

Le stress oxydatif chez les jeunes patients atteints d'IRC affecte aussi la cavité buccale, et les paramètres salivaires de l'homéostasie redox (en particulier l'AOPP) peuvent être des biomarqueurs diagnostiques potentiels.

## 4 : Insuffisance rénale chronique et microbiome oral

---

Chez les patients atteints d'IRC, l'altération du milieu entraîne une perturbation de l'homéostasie du microbiome oral. Bien que la maladie parodontale soit une infection localisée à la cavité buccale, des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que les maladies parodontales résultent d'un dérèglement inflammatoire systémique chronique médié par le microbiome oral. Les médiateurs inflammatoires qui en résultent peuvent s'infiltrer dans la circulation systémique et interagir avec les cellules hôtes des organes cibles et induire une réaction inflammatoire qui peut exacerber le dysfonctionnement rénal.

L'exploration et la compréhension du lien entre l'association de la composition bactérienne de plusieurs sites buccaux, la salive et les plaques dentaires, avec les biomarqueurs de la fonction rénale et de l'état d'IRC semblent donc intéressantes afin de développer des stratégies non invasives permettant d'identifier les personnes à risque de développer une IRC ou, pour ceux dont la maladie est déjà établie, d'identifier la progression de l'IRC et d'en faire de nouvelles cibles thérapeutiques.

En outre, les progrès récents de la technologie de séquençage de nouvelle génération ont permis d'établir un lien entre le microbiote de l'hôte et la fonction rénale.

### 4.1 Répartition du microbiote oral

Dans une étude comparant 18 témoins et 59 patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la comparaison du microbiote de 4 localisations différentes : molaire droite, molaire gauche, mandibulaire antérieure et salive entre des individus avec et sans IRC a permis de mettre en lumière des différences notables dans la diversité globale du microbiome oral, principalement entre la salive et les échantillons linguaux mandibulaires antérieurs (29).

Le phylum dominant dans la zone linguale mandibulaire antérieure, la zone molaire gauche, la zone molaire droite et la salive comprend les Actinobactéries, des Bacteroïdes, les Firmicutes, les Fusobactéries, et les Protéobactéries.

Bien qu'il existe une composition microbienne de base, les études suggèrent des différences significatives dans la composition du microbiote concernant tous les lieux d'échantillonnage (sauf pour les zones molaires droite et gauche entre elles qui voient leurs compositions similaires). De plus, les échantillons mandibulaires antérieurs présentent une diversité plus importante (29,30).

On observe donc des différences qualitatives et quantitatives de bactéries qui sont fonction du site, ce qui témoigne d'un caractère site spécifique du microbiome oral. Cette spécificité géographique présente un critère de choix dans la sélection de certaines bactéries comme biomarqueurs de l'IRC.

## 4.2 Microbiote oral et statut de l'insuffisance rénale chronique

Ainsi, il a été démontré que l'abondance des taxons particuliers est dite spécifique au site. Concernant le genre, il a été remarqué l'enrichissement de *Neisseria* (phylum des Protéobactéries) et l'amenuisement de *Veillonella* et *Streptococcus* (tous deux de l'embranchement des Firmicutes) chez les patients atteints d'IRC.

La forte abondance de *Neisseria* et l'abondance plus faible de *Streptococcus* et de *Alloscordovia* (phylum des Actinobactéries) étaient également corrélées avec un débit de filtration glomérulaire amoindri (29).

On en déduit que la gravité de la pathologie rénale influe sur la concentration bactérienne, en correspondance avec la spécificité du site prélevé.

En effet, les *Neisseria*, *Veillonella* et *Streptococcus* commensaux sont connus pour représenter la majeure partie du microbiote salivaire central, leur séquençage a permis de constater que le rapport *Neisseria*/*Veillonella* dans la partie linguale mandibulaire antérieure et le rapport *Neisseria*/*Streptococcus* dans les échantillons de salive étaient les meilleurs biomarqueurs du microbiome buccal pour prédire le diagnostic de l'IRC et son évolution, prédisant correctement le statut d'IRC dans 81% et 77% des cas respectivement (29).

Additionnellement, dans une autre étude comparant la flore microbienne salivaire de patients atteints d'IRC et la flore de patients présumés sains : il a été montré qu'au total 14 genres, dont *Streptococcus*, *Actinomyces* et *Leptotrichia*, ont augmenté, alors que six genres, dont *Prevotella* et *Haemophilus*, ont diminué chez les patients atteints d'IRC. En outre, 7 marqueurs/OTU (Unité Opérationnelle Taxonomique) ont été identifiés, notamment OTU199 (*Citrobacter*), OTU1471 (*Actinomyces*) et OTU1602 (*Klebsiella*), indiquant que ces flores clés peuvent permettre de distinguer la flore des contrôles de la flore d'un patient insuffisant rénal (31).

L'étude de la fonction génique du microbiome a révélé des différences significatives dans le groupe IRC par rapport au groupe contrôle sain : 49 fonctions génétiques microbiennes prédites, dont le métabolisme de l'arginine et le métabolisme du tryptophane, ont augmenté, alors que 55 fonctions, dont le ribosome et les protéines de recombinaison de réparation de l'ADN, ont diminué. Ce qui

confirme qu'une altération du microbiome oral dans le cadre de l'IRC, mais aussi que les fonctions physiologiques associées aux bactéries cibles sont un indice de prédiction du statut de l'insuffisance rénale.

Les changements dans le microbiome oral des patients atteints d'IRC suggèrent qu'ils peuvent avoir une signification physiologique importante dans l'apparition et le développement de l'IRC.

### **4.3 Microbiote oral et biomarqueurs plasmatiques dans l'insuffisance rénale chronique**

On dénote en parallèle une corrélation entre certains biomarqueurs plasmatiques et les caractéristiques du microbiote oral associées à l'IRC. Les niveaux plasmatiques de 6 biomarqueurs rénaux qui représentent des voies différentes mais complémentaires pour le développement et la progression de l'IRC ont été mesurés (29) :

Parmi ces 6 biomarqueurs, il a été uniquement retenu que l'abondance élevée du genre *Neisseria* était associée à des taux plasmatiques élevés d'IL18 (biomarqueur associé au développement ou la progression de la maladie rénale dans plusieurs contextes distincts), dont la concentration était corrélée à un débit de filtration glomérulaire diminué.

La prolifération du genre *Neisseria* chez les insuffisants rénaux favoriserait la concentration plasmatique et salivaire de molécules associées au processus inflammatoire et immunitaire. Le lien entre le microbiome oral et les biomarqueurs inflammatoires rénaux mettent en évidence un rôle potentiel des bactéries dans la pathogenèse de l'IRC (29).

Ces analyses peuvent donc non seulement aider à apporter un nouvel éclairage sur la pathogenèse des maladies rénales et aider à concevoir de nouvelles méthodes d'intervention visant à restaurer la symbiose orale, mais peuvent aussi permettre de détecter l'IRC chez les individus jusqu'alors non diagnostiqués, ou d'identifier ceux dont la maladie finira éventuellement par progresser (par l'analyse des modifications bactériennes induites par l'IRC).

## 4.4 Influence de la dialyse sur le microbiote oral

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, en particulier ceux qui sont en phase terminale traités par une hémodialyse présentent une prévalence et une sévérité plus élevée de la parodontite. La parodontite étant un facteur de risque de comorbidité et de mortalité chez les patients hémodialysés à long terme.

C'est pourquoi dans l'étude comparative de Xiaobo Duan et al en 2020, on observe des compositions taxonomiques au niveau du phylum largement variables entre 108 patients présumés sains et 100 patients hémodialysés :

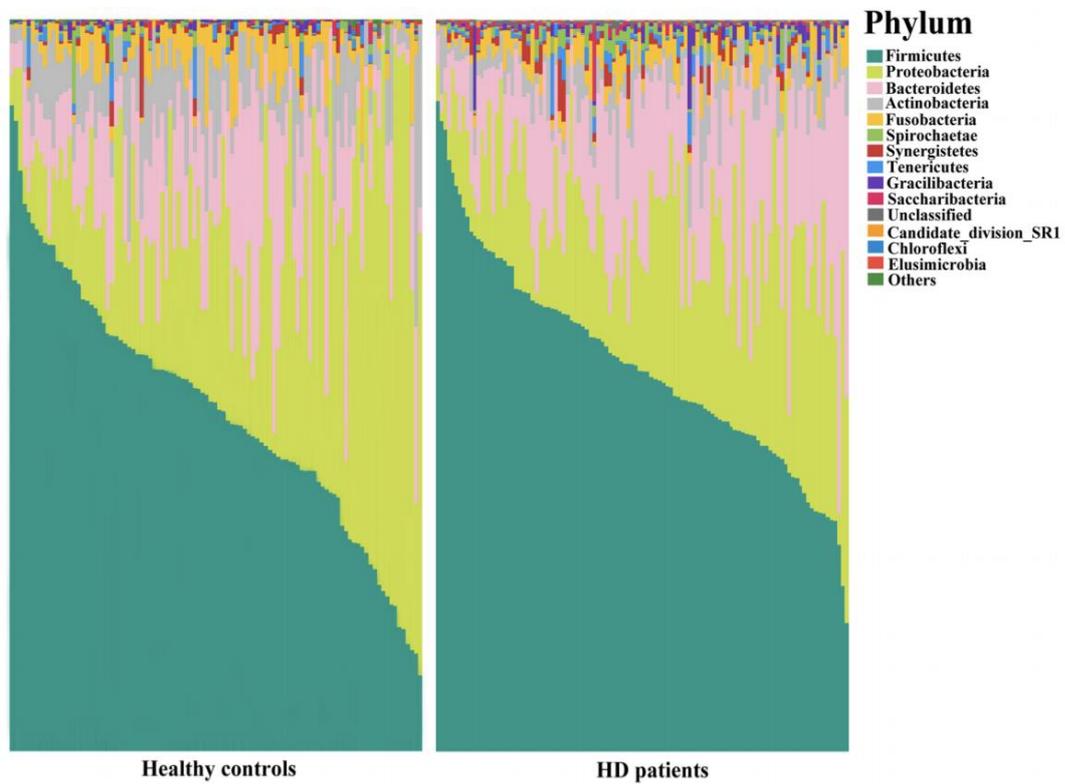
Les Firmicutes, les Protéobactéries, les Bacteroidetes, les Actinobactéries et Fusobactéries constituaient le phylum dominant (97,66 % contre 95,91 %) dans les deux groupes. L'abondance relative des Firmicutes, des Bacteroidetes, Spirochaetae, Synergistetes, Tenericutes, Gracilibacteria, et l'abondance relative totale de 21 autres embranchements du phylum sont significativement plus élevées chez les patients HD, tandis que l'abondance des Protéobactéries et des Actinobactéries a significativement diminué.

La durée de l'hémodialyse aussi modifie l'abondance de certaines espèces spécifiques, et l'altération de la concentration de ces espèces peut également influencer les états de santé parodontaux des patients hémodialysés (30).

L'IRT malgré l'hémodialyse perturbe donc manifestement le microbiome oral et induit une dysbiose à l'origine des affections parodontales.

Les changements au niveau des phylums dans cette étude suggèrent que le développement des maladies parodontales est intimement lié au passage d'un biofilm dentaire symbiotique, composé principalement de bactéries anaérobies facultatives (par exemple : Streptocoques et Actinomyces), à une communauté microbienne dysbiotique composée de microbes anaérobies appartenant aux phylums essentiellement composés de Firmicutes, Spirochaetes, Synergistetes, et Bacteroidete.

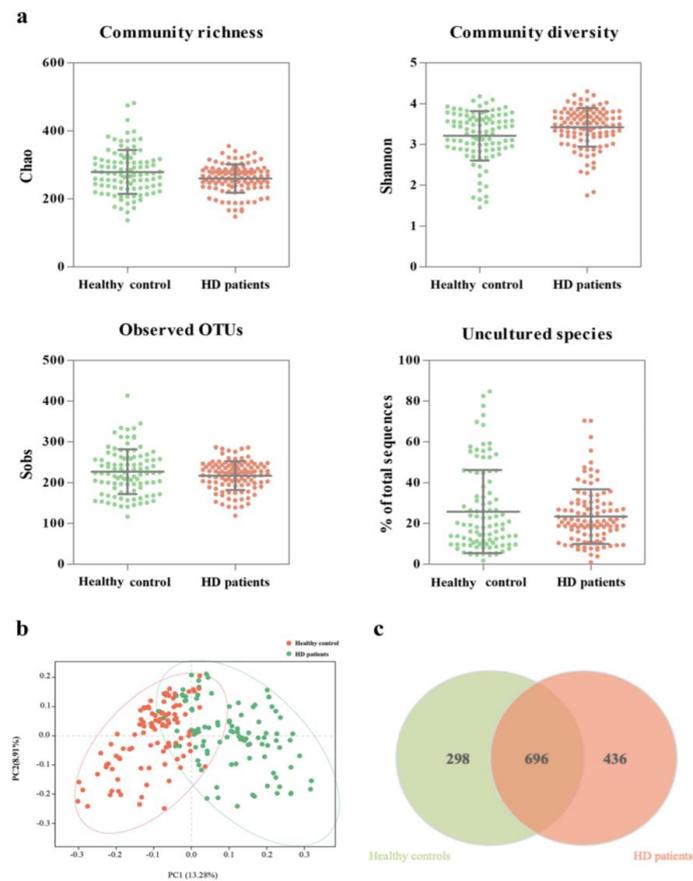
Figure 5 : Comparaison de l'abondance relative des taxons du microbiote salivaire entre un groupe de patients sains et un groupe de patients hémodialysés



Source : Xiaobo Duan et al., « Salivary microbiome in patients undergoing hemodialysis and its association with the duration of the dialysis », 2020.

En somme, le statut parodontal est dégradé chez les hémodialysés avec une salive contenant une diversité microbienne plus élevée (31) favorisant une augmentation des espèces pathogènes (30). Ceci défavorise l'effet protecteur des bactéries commensales.

Figure 6 : Vue d'ensemble du microbiote salivaire. (a : caractéristiques détaillées de la diversité alpha (moyenne  $\pm$  SD) ; b : graphique de l'analyse discriminante PCoA ; c : Diagramme de Venn basé sur les OTUs. PCoA : Analyse des coordonnées principales ; OTUs)



Source : Xiaobo Duan et al., « Salivary microbiome in patients undergoing hemodialysis and its association with the duration of the dialysis », 2020.

A noter que, dans le cadre de dialyse péritonéale, dans une étude comparant la flore microbienne de patients atteints de parodontite avec ou sans dialyse péritonéale, la diversité dans les biofilms sous gingivaux du groupe avec dialyse est plus élevée que celle d'un groupe de patients uniquement atteints de parodontite sans dialyse péritonéale (32).

On obtient donc ici aussi des résultats similaires aux études ciblant l'hémodialyse. Le type de dialyse ne semble donc pas affecter les résultats observés.

En effet, d'un point de vue bactérien, une communauté diversifiée représente un écosystème complexe et dynamique.

Dans le cadre de l'IRC, des structures de communauté similaires sont présentes dans les plaques sous-gingivales. On peut en déduire que les composants majeurs de la communauté bactérienne ne sont pas significativement affectés par l'IRC. Cependant, l'abondance de certaines bactéries diffère significativement entre un groupe de patient IRC dialysé et un groupe de patient IRC non dialysé. Les pathogènes parodontaux ont été trouvés plus fréquemment dans le groupe de patients dialysés, en particulier les genres *Prevotella*, *Selenomonas* et *Aggregatibacter* (32).

À cela on peut ajouter que les bactéries *Rothia*, *Cardiobacterium*, et *Propionibacterium* (bactéries ayant un lien étroit avec la santé parodontale et/ou l'amélioration clinique de celle-ci après un traitement), sont significativement plus abondantes dans le groupe non dialysé (32), ce qui indique que les patients sous dialyse péritonéale atteints de parodontite ont un risque plus élevé de destruction parodontale avancée que des patients non dialysés. Corroborant ainsi les résultats des études avec les patients hémodialysés.

L'altération du microbiome oral est notable dans le cadre de l'IRC, et est d'autant plus grande que la sévérité de l'IRC est élevée (indépendamment du mode de traitement de la pathologie : hémodialyse ou dialyse péritonéale). Et ces modifications dans la composition microbienne sont liées à un état pathologique observable sur le parodonte. En somme, l'altération de la concentration microbienne permet d'identifier des marqueurs bactériens.

#### **4.5 Signes cliniques buccodentaires de l'insuffisance rénale chronique**

Les troubles systémiques dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique et les effets de la dialyse peuvent affecter un large éventail de tissus et d'organes, notamment par altérations du flux salivaire, de son pH et de sa composition biochimique. Un déséquilibre de la flore buccale induit par l'IRC peut conduire à des maladies buccodentaires.

Certaines manifestations buccodentaires de l'IRC sont récurrentes chez les patients atteints de cette affection : une analyse statistique a révélé que les sujets atteints de la maladie rénale chronique pré-dialysés présentaient plus de lésions et de symptômes buccaux que des patients sains, mettant en lumière une relation entre l'altération de la fonction rénale, les lésions buccales et les modifications

salivaires. Certaines de leurs conséquences observables lors d'un examen clinique, parmi elles, on retrouve :

#### 4.5.1 Principaux signes retrouvés

- **La Xérostomie** : les patients hémodialysés se plaignent le plus souvent que la sensation de soif influence leur vie sociale. En effet, le pourcentage de patients qui ont déclaré avoir ressenti une sécheresse de la cavité buccale était significativement plus faible dans un groupe témoin que dans un groupe de patients hémodialysés. La diminution du débit salivaire est associée à une diminution de la fonction rénale : l'évaluation de la capacité fonctionnelle des glandes salivaires chez les patients pré-dialysés a montré que les valeurs moyennes du débit salivaire non stimulé est significativement plus faible que chez les patients présumés sains (19,33,34)
- **La Dysgueusie** : L'altération du goût pourrait être expliquée par l'effet toxique direct de l'urée sur les chémorécepteurs oraux, ce qui est cohérent avec l'augmentation des concentrations d'urée salivaire faisant suite aux déficits des fonctions rénales (19).
- **L'Halitose** : Les patients atteints d'IRC se plaignent fréquemment d'une odeur nauséabonde quelque soit le stade de la maladie (34). En effet, elle serait apparentée à une odeur urémique, qui est le troisième symptôme buccal le plus répandu. Elle provient des composés ammoniacaux formés lors de l'hydrolyse de l'urée dans la salive et est aussi assimilable à un goût « métallique » souvent décrit par les patients. Ces composés ont un potentiel alcalin entraînant une modification physicochimique de la salive. En outre, les valeurs moyennes du pH chez les patients insuffisants rénaux ( $7,11 \pm 0,57$ ) sont statistiquement plus élevées que chez les patients sains ( $6,52 \pm 0,49$ ). Il y aurait donc une augmentation du pouvoir tampon salivaire en corrélation avec une diminution de la fonction rénale pouvant avoir un effet protecteur sur la déminéralisation de l'émail (19).

#### 4.5.2 Les lésions de muqueuse orale

- **Les lésions liées à l'immunosuppression induite par l'IRC :**

- Les lésions lichenoides buccales,
- La leucoplasie orale chevelue,
- La candidose buccale.

Aussi, des complications néoplasiques peuvent parfois être observées. Elles sont représentées par les carcinomes de la lèvre et les lymphomes non hodgkiniens.

- **Les pétéchie, les ecchymoses, les fissure de la langue et les saignements gingivaux :** leur fréquence d'apparition est significativement plus élevée chez les patients hémodialysés que chez les patients sains.

Une plus grande susceptibilité à ces lésions chez les patients hémodialysés s'explique par le fait que l'insuffisance rénale entraîne des changements dans l'agrégation plaquettaire, avec l'influence de l'hémodialyse qui diminue le nombre de thrombocytes en raison des dommages mécaniques et de la prise d'héparine (33).

- **Les candidoses :** Il a été observé une fréquence accrue de candidose chez les patients hémodialysés expliquée par la malnutrition, un régime restrictif et la prise d'immunosuppresseurs. Mais elle peut être aussi plus fréquente chez les patients hémodialysés en raison de la xérostomie, de la diminution de la sécrétion salivaire, du manque d'hygiène bucco-dentaire, de la coexistence du diabète et la prise de médicaments qui peuvent influencer la sécrétion de salive (33).

- **L'hyperplasie gingivale :** Elle est en rapport avec le traitement des patients dialysés et transplantés et est aggravée par l'hygiène buccale déficiente.

Figure 7 : Hyperplasie gingivale



Source : Fisekcioglu, Dolekoglu, Ilguy, «Idiopathic gingival hyperplasia : clinical features and differential diagnosis », 2011.

- **Les lésions buccales liées à un traumatisme** : les pathologies liées aux traumatismes peuvent s'expliquer par le manque de salive chez les patients hémodialysés, ce qui augmente le risque de blessures mécaniques.
- **La pâleur de la muqueuse buccale** : C'est le symptôme le plus fréquemment rencontré chez les patients pré dialysés atteints d'IRC. Il est causé par le déficit en érythropoïétine. L'anémie de l'insuffisance rénale chronique peut être observée dès que le DFG devient inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (19).
- **La langue saburrale/blanche** : La face dorsale de la langue est recouverte d'un enduit blanchâtre dans 50% des cas chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Il existe une corrélation positive entre les maladies chroniques telle que l'insuffisance rénale et la fréquence d'apparition des pathologies buccales, en particulier celles qui dépendent d'une déficience salivaire.

### 4.5.3 Les lésions dentaires et maxillaires

Ces lésions sont surtout observées chez les patients atteints d'IRC non équilibrés :

- L'augmentation de la formation de tartre : une accumulation accrue de tartre est observée chez les patients atteints d'IRC. Elle est induite par l'augmentation de l'urée dans la salive et le métabolisme altéré du calcium et du phosphore.
- Les érosions sur les surfaces linguales des dents : ces pertes de substances amélaire sont marquées en raison de vomissements et de régurgitations fréquents induits par l'urémie. Les érosions dentaires sont également favorisées par l'usage des médicaments associés à la dialyse.
- L'ostéodystrophie de l'os maxillaire : elle se traduit par une déminéralisation osseuse avec perte des trabéculations et amincissement du cortex. C'est l'altération du métabolisme minéral chez les patients atteints d'IRC qui en est la cause.
- **Les défauts de minéralisation de l'émail (DDE) et hypoplasie de l'émail :**

Les DDE sont des affections définies comme des altérations de la qualité et de la quantité de l'émail dentaire ; en effet, ils sont causés par l'action de facteurs perturbateurs systémiques hérités ou acquis pendant le développement de l'émail. Les nombreux changements métaboliques et physiopathologiques associés à l'IRC et à son traitement peuvent affecter le développement et la minéralisation des dents.

Chez les enfants atteints d'IRC, la prévalence élevée du DDE est attribuée à la production d'un émail mal formé en raison de la perturbation des améloblastes et de l'altération du métabolisme du calcium et du phosphore. Ces perturbations sont en partie associées à une hypocalcémie, une diminution des taux sériques de 1,25-dihydroxycholecalciférol et à des taux sériques élevés de phosphate inorganique et d'hormone parathyroïdienne sérique. Une augmentation du taux de fluorure sérique peut également être un facteur étiologique du développement du DDE chez les personnes atteintes d'IRC car les reins jouent un rôle important dans l'élimination du fluorure inorganique de l'organisme.

Toutefois, on constate une prévalence plus faible des caries dentaires chez les personnes atteintes d'IRC (35), on en déduit que l'augmentation des niveaux d'urée salivaire avec l'élévation consécutive du pH et de la capacité tampon peut alors contribuer à la reminéralisation de l'émail dentaire conduisant à des niveaux plus faibles de caries dentaires même chez les individus avec une prévalence plus élevée de DDE. Malgré ces observations plusieurs études proposent d'instaurer des mesures préventives chez les patients IRC susceptibles de présenter des modifications bucco-dentaires plus importantes que les enfants en bonne santé, dans la mesure où leur régime est plus riche en carbo-hydrates augmentant le risque carieux.

Par ailleurs, l'hypoplasie de l'émail plus fréquemment observée est significativement plus étendue et plus sévère chez les patients atteints d'IRC (36). En raison d'une hygiène buccodaire souvent insuffisante chez ces patients, la rétention du biofilm dentaire et de ce fait, l'apparition des caries dentaires peut être favorisée.

## Conclusion

---

La recherche sur les modifications du microbiome oral et des composants salivaires dans l'insuffisance rénale chronique a connu un développement important ces dernières années.

L'ensemble des observations décrites témoigne bien d'une modification du microbiome oral et de la salive chez les insuffisants rénaux chroniques, et qu'il existe une interrelation entre les populations microbiennes buccales et la composition salivaire.

Néanmoins, la salive est source de nombreux biais et d'imprécision ; elle peut être altérée par de nombreux facteurs (hygiène buccodentaire, prise de médicaments et d'antibiotiques, mode de vie, alimentation résiduelle dans la cavité buccale, pathologie systémiques, méthode de traitement de l'IRC etc..) dans ses caractéristiques physico-chimiques (pH, débit salivaire, viscosité etc..), et dans sa composition. L'ensemble de ces facteurs peut interférer avec les méthodes utilisées pour l'évaluation de biomarqueurs. Il est donc important de les prendre en compte dans l'interprétation des prélèvements salivaires afin de mieux comprendre les mécanismes en jeu dans les modifications observées.

À titre d'exemple : l'hémodialyse a des effets secondaires supplémentaires dûs aux changements du volume sanguin qui surviennent au cours du traitement. Ils comprennent des fluctuations de la pression artérielle, des altérations des électrolytes, et des fluctuations biochimiques (tels que les modifications des taux d'albumine, d'urée et de créatinine). Par conséquent, un élément essentiel pour optimiser les résultats de l'hémodialyse est le contrôle des fluides qui peuvent influencer le débit salivaire.

En pratique, le moment optimal pour soulager le syndrome de bouche sèche est avant la dialyse. Cela peut s'effectuer par la mastication d'un chewing-gum, d'un bain de bouche, d'acupression, de la stimulation électrique transcutanée ou de la mise en bouche de glaçons (36).

Les aspects méthodologiques des prélèvements salivaires sont aussi à préciser, puisque l'insuffisance rénale présente une gradation particulière (du stade 1 à 5) et un traitement différent en fonction de sa gravité ; les prélèvements salivaires et leurs interprétations devraient être corrélés au stade de la pathologie pour permettre une meilleure prise en charge et un meilleur diagnostic/pronostic.

En outre, certaines sources de biais peuvent être minimisées en utilisant un protocole standardisé de collecte, de traitement, de conditionnement et de stockage des échantillons de salive. Cependant, la plupart d'entre elles doivent être identifiées et quantifiées.

Dès lors, la standardisation des prélèvements salivaires fait face à de nombreux obstacles pour fournir des résultats cohérents dans le cadre des pathologies systémiques, et particulièrement dans l'insuffisance rénale chronique.

Cela étant dit, par les mesures d'urée et de créatinine, l'utilisation de la salive comme liquide de diagnostic représente une alternative non invasive qui peut être effectuée à domicile et ne nécessite pas de personnel qualifié. Ces avantages sont particulièrement importants pour les enfants et les patients IRC âgés présentant des comorbidités. Mais l'accent mis sur l'urée et la créatinine dans la recherche en général peut être un défaut conceptuel quand au choix du biomarqueur phare de l'IRC. Ils peuvent ne pas être des biomarqueurs idéaux, même s'ils sont mesurés dans le plasma sanguin. En effet, les mécanismes expliquant leur présence dans la salive ne sont pas définis avec précision, leur diffusion à travers la membrane cellulaire ou les jonctions intercellulaires est considérée comme difficile en raison de leur taille et de leur faible solubilité lipidique. L'augmentation de la créatinine ou l'urée ne peuvent pas être utilisées pour l'évaluation des autres fonctions endocrines ou métaboliques qui, elles, peuvent être avoir un certain impact sur la composition salivaire. C'est pourquoi ils sont à utiliser avec prudence, d'autant plus que le flux salivaire est perturbé par la dialyse, et que le nombre d'études sur le sujet reste faible.

Concernant les électrolytes, de manière similaire au sang, la salive pourrait servir d'indicateur pour prédire les changements physiologiques des patients IRC tout au long du processus d'hémodialyse. Les modifications biochimiques de la salive pourraient par ailleurs être corrélées au stade d'évolution de la pathologie rénale.

Dans le cas de l'albumine, la réflexion se pose de savoir quelle méthodologie, ou quelle interprétation choisir dans la décision d'utiliser une certaine biomolécule comme biomarqueur. Ici une concentration salivaire plus élevée d'albumine a été notifiée, mais elle est dissociée de sa concentration sérique pour un même état pathologique donné. Néanmoins, la concentration salivaire de l'albumine est corrélée à celle d'autres biomarqueurs (les électrolytes Ca, P) qui sont eux-mêmes également en rapport avec les changements physiologiques induits par l'IRC.

La dissociation entre les résultats biochimiques sanguins et salivaires serait liée à la multitude d'effets physiologiques dont une molécule fait l'objet (ex : le transport, la diffusion, son altération par d'autres biomolécule etc..). Cependant, il est possible d'identifier une altération de concentration dans le plasma ou dans la salive de manière indépendante, une corrélation n'étant pas forcément établie ou nécessaire.

Il semble donc y avoir des biomarqueurs plus adéquats que d'autres du fait de leurs répartitions et des processus biologiques qu'ils impliquent.

Toutefois, l'ensemble de ces observations attestent que des modifications de la composition de la salive ont bien lieu dans le cadre de l'affection rénale, qu'elles peuvent être liées les unes aux autres et que les méthodes d'analyse protéomique salivaire ouvrent de nouvelles voies de recherche pour l'identification de biomarqueurs de l'IRC.

A l'échelle microbienne, il a été décrit une augmentation de la diversité microbienne de certains groupes de micro-organismes. Ces modifications peuvent avoir des conséquences sur la santé buccale et systémique, notamment par la production d'agents pathogènes et de substances pro-inflammatoires.

Il existe plusieurs mécanismes qui peuvent expliquer la modification de l'écologie microbienne orale. Parmi eux, on retrouve les voies inflammatoires et métaboliques dérégées, une concentration plus élevée d'urée dans la salive, l'inflammation des muqueuses due à l'accumulation d'ammoniac, une vulnérabilité accrue aux infections, et des médicaments spécifiques aux patients IRC.

On arrive cependant à identifier certains biomarqueurs, notamment en utilisant les rapports quantitatifs et qualitatifs entre certaines bactéries et leur corrélation avec un débit de filtration glomérulaire amoindri ou d'autres biomarqueurs établis de l'insuffisance rénale.

De plus, les modifications du microbiome oral pourraient influencer la composition biochimique salivaire en raison des enzymes produites par les bactéries orales ; à l'inverse les modifications du débit salivaire peuvent entraîner des changements dans les concentrations des bactéries salivaires.

Bien que l'on arrive à établir un lien entre le microbiome oral et l'IRC, il reste à définir si ces modifications microbiennes et leurs potentiels impacts physiologiques sont un facteur de risque, ou des conséquences de la pathologie. Il semble intéressant de se pencher sur les mécanismes entraînant la modification du microbiome dans le cadre de l'IRC, et ne pas porter l'attention uniquement sur l'aspect quantitatif de celui-ci. La recherche sur ce sujet est complexe et pose plusieurs

problématiques, notamment en raison de la variabilité interindividuelle des microbiomes et de la difficulté à établir des liens de causalité entre ces modifications et l'insuffisance rénale.

Lorsque l'on met en relation les impacts que peuvent avoir tous les composants et facteurs décrits au sein de la cavité buccale, qu'ils soient microbiens, biochimiques, ou anatomiques, il est clair que les notions et les observations citées doivent être revues avec un regard transversal. Le caractère multifactoriel des altérations de concentration microbienne ou des composants salivaires est dense et complique la tâche dans l'établissement des liens de cause à effet.

La littérature sur ce sujet est encore pour le moins assez limitée.

En conclusion, la recherche sur les modifications du microbiome oral et des composants salivaires dans l'insuffisance rénale chronique est un domaine en constante évolution. L'objectif de cette recherche est de mettre en lumière les modifications de la salive et du microbiome oral et de trouver de potentiels biomarqueurs de l'insuffisance rénale dans la salive, afin de permettre un dépistage précoce et un suivi aisé de cette maladie grave. Cependant, il reste encore beaucoup à apprendre sur ces modifications et sur leur rôle potentiel en tant que biomarqueurs.

De nouveaux biomarqueurs de la fonction rénale sont en cours d'étude puisqu'il n'existe à ce jour pas de protocole optimisé et standardisé pour la collecte et le traitement des échantillons de salive ainsi que pour l'analyse des concentrations salivaires. Elargir le champ des potentiels biomarqueurs salivaires afin de faire de la salive un atout de choix dans le diagnostic et la détection de l'affection rénale semble être judicieux, mais les connaissances disponibles à ce sujet restent une nouvelle fois encore insuffisantes.

Tableau 9 : Résumé des biomarqueurs salivaires et des interprétations des fluctuations de concentration

Biomarqueurs salivaires	Modifications des concentrations dans le cadre de l'IRC : Comparatif des patients présumés sains VS patients IRC et/ou dialysés		Modifications des concentrations dans le cadre de la dialyse : Comparatif patients IRC VS patients dialysés		Observations	Potentiel en tant que biomarqueur salivaire
	Sérique	Salivaire	Sérique	Salivaire		
Urée	↑	↑	↓	↓	Corrélation plasma/salive forte, bon indicateur plasmatique d'IRC	+++
	↑	↑	↓	↓	Corrélation plasma/salive forte, Bon indicateur plasmatique d'IRC	+++
ELECTROLYTES :	Ca			↑	Déséquilibre phosphocalcique observable cliniquement : Tartre, Risque parodontal (nuancer cependant ; multifactoriel), témoin d'altération systémique	+
	P			↑	Déséquilibre phosphocalcique observable cliniquement : Tartre, Risque part (nuancer cependant ; multifactoriel), témoin d'altération systémique	+
	K			↑	Témoin d'altération systémique	+
	Cl			↑	Témoin d'altération systémique	+
PEPTIDES SALIVAIRES	Histatine 1			↑	Réponse aux facteurs inflammatoires	+
	Mucine 7			↑	Réponse aux facteurs inflammatoires	+
	aPRP	↓	↑		Diminution de l'effet protecteur favorisant la formation de la pellicule acquise	+
	Albumine		↑		Corrélation positive avec Ca,P et K. Cependant, n'est pas le reflet de la concentration sérique dans le cadre de l'IRC	++
INDICATEURS DE STRESS OXYDATIF	Stress nitrosatif : NO		↑		Augmentation stress nitrosatif, anomalies métaboliques et affections buccales observables cliniquement	++
	<u>Antioxydants salivaires :</u>					
	GSH	↓	↓		Diminution de la capacité antioxydante du glutathion réduit	+
	SOD		↑			+
	AU	↑	↑		Corrélé avec un DFG faible et protéinurie anormale	+++
	<u>Statut REDOX :</u>					
	TAC		↑		Augmentation du processus antioxydant salivaire (équilibre en faveur des antioxydants)	+
	TOS		↑		Augmentation du processus oxydant salivaire	+
	OSI		↑		Augmentation du processus oxydant salivaire	+
	<u>Produits des dommages oxydatifs</u>					
	AGE		↑		Témoigne de la présence de dommages oxydatifs	+
AOPP	↑	↑		Valeur diagnostique élevée	+++	
MDA	↑	↑		Témoigne de la présence de dommages oxydatifs	+	

Source : Auteur, Synthèse des articles utilisés dans la partie 3, 2023.

Tableau 10 : Résumé des biomarqueurs bactériens et des interprétations des fluctuations de concentration

Biomarqueurs		Modifications des concentrations salivaires induites dans le cadre de l'IRC : Comparatif patients présumés sains VS patients IRC ou dialysés	Modifications des concentrations salivaires induites par la dialyse chez les patients IRC : Comparatifs patients IRC VS patients dialysés	Observations	Potentiel en tant que biomarqueur salivaire
Représentants de la majeure partie du microbiote salivaire central :	Nesseria (Protéobactérie)	↑		Rapport Nesseria/Veillonella dans la partie linguale mandibulaire permet de prédire l'IRC et son statut dans 81% des cas. Caractère site spécifique. Corrélié avec IL18 et DFG amoindri.	+++
	Veillonella (Firmicutes)	↓		Rapport Nesseria/Veillonella dans la partie linguale mandibulaire permet de prédire l'IRC et son statut dans 81% des cas. Caractère site spécifique. Corrélié avec un DFG amoindri.	++
	Streptococcus (Firmicutes)	↓		Rapport Nesseria/Streptococcus dans la salive permet de prédire l'IRC et son statut dans 77% des cas. Caractère site spécifique. Corrélié avec un DFG amoindri.	++
	Alloscardovia (Actinobactérie)	↓		Caractère site spécifique. Corrélié avec un DFG amoindri.	+
Groupes de genres :	14 genres dont Streptococcus, Actinomyces et Leptotrichia	↑		Ont permis d'identifier 7 marqueurs constituant une flore "clé" caractéristique de l'IRC	++
	6 genres dont Prevotella et Haemophilus	↓			++
Fonctions géniques :	49 fonctions prédites dont le métabolisme de l'arginine et tryptophane	↑		Témoins de l'altération du microbiome dans le cadre de l'IRC. Indices de prédiction du statut de l'IRC par l'analyse des fonctions physiologiques bactériennes.	++
	55 fonctions dont le ribosome et les protéines de recombinaison et réparation de l'ADN	↓		Témoins de l'altération du microbiome dans le cadre de l'IRC. Indices de prédiction du statut de l'IRC par l'analyse des fonctions physiologiques bactériennes.	++
Pathogènes parodontaux	Prevotella		↑	Témoins de la dégradation parodontale dans le cadre de l'IRC	+
	Selenomonas		↑		+
	Aggregatibacter		↑		+
Bactéries associées à la santé parodontale :	Rothia		↓	Témoins de la diminution des fonctions associées à la santé parodontale	+
	Cardiobacterium		↓		+
	Propionibacterium		↓		+

Source : Auteur, Synthèse des articles utilisés dans la partie 4, 2023.

## Bibliographie

---

1. Bilancio G, Cavallo P, Lombardi C, Guarino E, Cozza V, Giordano F, et al. Saliva for assessing creatinine, uric acid, and potassium in nephropathic patients. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):242.
2. Proctor GB, Carpenter GH. Salivary secretion : mechanism and neural regulation. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:14-29.
3. Hemadi AS, Huang R, Zhou Y, Zou J. Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment. *Int J Oral Sci* 2017;9(11):e1–e1.
4. Bonnaure-Mallet M, Pers JO, Meuric V, Boyer É, Alard JÉ. Le milieu buccal : un écosystème. Pellat B, éditeur. Paris: ID presse édition média; 2021. 172 p.
5. Devoize L, Dallel R. Salivation. *EMC - Médecine buccale.* 2010; [28-080-B-10]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson
6. Pellat B. Salives et milieu buccal. *EMC - Médecine buccale.* 2010 ; [28-080-A-10].
7. 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.* 2015;60(6):863–74.
8. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited : old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020;8(1):8-103.
9. Kaan AM (Marije), Kahharova D, Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontol 2000.* 2021;86(1):123–41.
10. Jia G, Zhi A, Lai PFH, Wang G, Xia Y, Xiong Z, et al. The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *Br Dent J.* 2018;224(6):447–55.
11. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):137–43.

12. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother.* 2018;99:883–93.
13. Yamashita Y, Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J. Oral Sci.* 2017;59(2):201–6.
14. Mosaddad SA, Tahmasebi E, Yazdanian A, Rezvani MB, Seifalian A, Yazdanian M, et al. Oral microbial biofilms : an update. *Eur J Microbiol Infect Dis.* 2019;38(11):2005–19.
15. Miriam A. Wallace RN. Anatomy and physiology of the kidney, *AORN Journal*, 1998, 68,05.800-820
16. Rayner HC, Thomas M, Milford D. *Understanding Kidney Diseases.*, Cham :Springer 2016
17. Frimat L, Loos-Ayav C, Briançon S, Kessler M. *Épidémiologie des maladies rénales chroniques.* EMC - Néphrologie. 2005;2(4):139–57. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson
18. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(suppl 1):s03–9.
19. Marinoski J, Bokor-Bratic M, Mitic I, Cankovic M. Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Arch Oral Biol.* 2019;102:205–11.
20. Kovalčíková AG, Pavlov K, Lipták R, Hladová M, Renczés E, Boor P, et al. Dynamics of salivary markers of kidney functions in acute and chronic kidney diseases. *Sci Rep.* 2020;10(1).212-60
21. Rodrigues RPCB, Vieira W de A, Siqueria WL, Agostini BA, Moffa EB, Paranhos LR. Saliva as a tool for monitoring hemodialysis : a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res.* 2021;35.18-35
22. Yu IC, Liu CY, Fang JT. Effects of hemodialysis treatment on saliva flow rate and saliva composition during in-center maintenance dialysis : a cross-sectional study. *Renal Fail.* 2020;43(1):71–8.

23. Kishore J, Kumar T, Kumari M, Rai A, Rai S, Jha A. Evaluation of salivary flow rate, pH, and buffer capacities in end-stage renal disease patients versus control – A prospective comparative study. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(6):2985.
24. Rezaei F, Mohhamadi R. Comparison of Saliva Nitric Oxide between Chronic Kidney Disease Before and After Dialysis and with Control Group. *Open Dent J*. 2018;12(1):213–8.
25. Maciejczyk M, Szulimowska J, Taranta-Janusz K, Wasilewska A, Zalewska A. Salivary gland dysfunction, protein glycooxidation and nitrosative stress in children with chronic kidney disease. *J Clin Med*. 2020;9(5):1285.
26. Tong P, Yuan C, Sun X, Yue Q, Wang X, Zheng S. Identification of salivary peptidomic biomarkers in chronic kidney disease patients undergoing haemodialysis. *Clin Chim Acta*. 2019;489:154–61.
27. Rodrigues VP, Franco MM, Marques CPC, de Carvalho RCC, Leite SAM, Pereira ALA, et al. Salivary levels of calcium, phosphorus, potassium, albumin and correlation with serum biomarkers in hemodialysis patients. *Arch Oral Biol*. 2016;62:58–63.
28. Maciejczyk M, Szulimowska J, Skutnik A, Taranta-Janusz K, Wasilewska A, Wiśniewska N, et al. Salivary biomarkers of oxidative stress in children with chronic kidney disease. *J Clin Med*. 2018;7(8):209.
29. Hu J, Iragavarapu S, Nadkarni GN, Huang R, Erazo M, Bao X, et al. Location-specific oral microbiome possesses features associated with CKD. *Kidney Int Rep*. 2018;3(1):193–204.
30. Duan X, Chen X, Gupta M, Seriwatanachai D, Xue H, Xiong Q, et al. Salivary microbiome in patients undergoing hemodialysis and its associations with the duration of the dialysis. *BMC Nephrol*. 2020;21(1).
31. Guo S, Wu G, Liu W, Fan Y, Song W, Wu J, et al. Characteristics of human oral microbiome and its non-invasive diagnostic value in chronic kidney disease. *Biosci Rep*. 2022;42(5).
32. Zhang X, Chen H, Lu W, Zhu L, Zhou W, Song Z. Characterization of the subgingival microbiota in the peritoneal dialysis patients with periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2020;115:104742.

33. Trzcionka A, Twardawa H, Mocny-Pachońska K, Korkosz R, Tanasiewicz M. Oral Mucosa status and saliva parameters of multimorbid adult patients diagnosed with end-stage chronic kidney disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12515
34. Honarmand M, Farhad-Mollashahi L, Nakhaee A, Sargolzaie F. Oral manifestation and salivary changes in renal patients undergoing hemodialysis. *J Clin Exp Dent*. 2017;0–0.
35. Limeira FIR, Yamauti M, Moreira AN, Galdino TM, de Magalhães CS, Abreu LG. Dental caries and developmental defects of enamel in individuals with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2018;25(6):1446–64.
36. Andaloro C, Sessa C, Bua N, La Mantia I. Chronic kidney disease in children: Assessment of oral health status. *Dent Med Probl*. 2018;55(1):23–8.

## Table des figures

---

Figure 1 : Bactéries du microbiome buccal et bactéries associées aux pathologies buccales .....	24
Figure 2 : Anatomie du rein.....	25
Figure 3 : Fonctions exocrine et endocrine rénales .....	27
Figure 4 : Progression de l'insuffisance rénale chronique .....	31
Figure 5 : Comparaison de l'abondance relative des taxons du microbiote salivaire entre un groupe de patients sains et un groupe de patients hémodialysés.....	48
Figure 6 : Vue d'ensemble du microbiote salivaire. (a : caractéristiques détaillées de la diversité alpha (moyenne $\pm$ SD) ; b : graphique de l'analyse discriminante PCoA ; c : Diagramme de Venn basé sur les OTUs. PCoA : Analyse des coordonnées principales ; OTUs) .....	49
Figure 7 : Hyperplasie gingivale.....	53

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Les microorganismes prédominants de la cavité buccale .....	18
Tableau 2 : Principales causes d'insuffisances rénales chroniques .....	29
Tableau 3 : Principales causes d'Insuffisance rénale terminale .....	30
Tableau 4 : Stades de la maladie rénale chronique .....	32
Tableau 5 : Catégories d'albuminurie ; Rapport albumine/créatinine dans l'urine isolée .....	32
Tableau 6 : Risque de complications rénales en fonction du DFG et de l'albuminurie / Taux de filtration glomérulaire en ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	33
Tableau 7 : Concentration des marqueurs salivaires entre les patients hémodialysés et le groupe contrôle .....	36
Tableau 8 : Résumé des mesures salivaires des indicateurs de stress oxydatifs .....	42
Tableau 9 : Résumé des biomarqueurs salivaires et des interprétations des fluctuations de concentration .....	60
Tableau 10 : Résumé des biomarqueurs bactériens et des interprétations des fluctuations de concentration .....	61



Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Professeur Marie-laure BOY-LEFÈVRE

Professeur Vianney DESCROIX

Professeur Renata KOZYRAKI

Vu, le Président par intérim d'Université Paris Cité

Professeur Clarisse BERTHEZÈNE

Pour le Président par intérim et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX



# **Modifications de la salive et du microbiome oral dans l'insuffisance rénale chronique**

Stéphane Nokaya. Modifications de la salive et du microbiome oral dans l'insuffisance rénale chronique. 2023. 67 p. : ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p. 62-65.

Sous la direction de Mme le Professeur Marie-laure Boy-Lefèvre et Mme le Professeur Renata Kozyraki.

Université Paris Cité  
UFR d'Odontologie  
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge  
5, rue Garancière - 75006 Paris