

## **Faculté de Pharmacie**

Année 2022

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 octobre 2022

Par

SHOCORON Laura

Né(e) le 4 juillet 1995 à Rodez

### **Dosage des médicaments dans la salive**

Thèse dirigée par le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

Examineurs :

Pr. Catherine FAGNERE  
Dr. Françoise MARRE-FOURNIER  
Dr. Catherine BOULIN  
Pr. Franck SAINT-MARCOUX

Président  
Juge  
Juge  
Directeur de Thèse





**Faculté de Pharmacie**

Année 2022

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie**

Présentée et soutenue publiquement

le 17 octobre 2022

Par Laura SHOCORON

Né(e) le 4 juillet 1995 à Rodez (12)

**Dosage des médicaments dans la salive**

Thèse dirigée par le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

Examineurs :

Pr. Catherine FAGNERE

Dr. Françoise MARRE-FOURNIER

Dr. Catherine BOULIN

Pr. Franck SAINT-MARCOUX

Président

Juge

Juge

Directeur de Thèse



# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2022

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques



**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

**M. LAWSON Roland** Pharmacologie

**M. LÉGER David** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme MARRE-FOURNIER Françoise** Biochimie et biologie moléculaire

<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

#### **Assistant Hospitalo-Universitaire**

<b>Mme MARCELLAUD Elodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

#### **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

<b>M. DELMON Cédric</b>	Pharmacognosie, botanique et mycologie
<b>Mme KENE MALAHA Angéladine</b>	Épidémiologie, statistique, santé publique

#### **Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

## Remerciements

---

Aux membres du jury :

- ◆ A Monsieur Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des universités en Toxicologie pour avoir accepté de diriger ce travail. Un grand merci pour votre gentillesse, patience et disponibilité tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre implication, pour le temps que vous avez passé à me corriger et à me conseiller ainsi que pour vos lectures attentives et pour le temps que vous m'avez accordé dans la finition de ce travail.
- ◆ A Madame Catherine FAGNERE, Professeur de Chimie Organique et Thérapeutique, d'avoir accepté de présider ce jury. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail.
- ◆ A Madame le maitre de conférences Françoise MARRE-FOURNIER d'avoir accepté d'être dans mon jury. Merci pour tout votre soutien au long de mes études, et surtout pour vos mots rassurants et votre gentille.
- ◆ A Madame BOULIN Catherine, Docteur en pharmacie et membre du jury. Je suis honorée de votre participation à ce jury.

Je tiens également à remercier toutes celles et ceux qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre :

- ◆ Mes parents, qui m'ont permis de réussir mes études et plus particulièrement ma Maman qui a su me soutenir dans les bons comme les mauvais moments tout au long de mes études. Merci maman d'avoir toujours été présente pour moi... Merci à Papa d'être fière de sa fille et d'être souvent venu à Limoges malgré ton travail.
- ◆ Ma petite sœur de m'avoir supporté tout au long de ses études. Pas facile la colocation à deux mais je garde que les bons souvenirs !
- ◆ Une pensée enfin à mes consœurs et amies : Caro, Yaëlle, Clara... Plus particulièrement à Clémentine pour ses encouragements et tous les bons moments passés ensemble cet été.
- ◆ Merci à tous les autres, que je n'oublie pas...





## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

Introduction.....	15
I. Formation de la salive .....	17
I.1. Anatomie des glandes salivaires.....	17
I.2. L'unité anatomique sécrétrice .....	17
I.3. Unité sécrétoire d'une glande salivaire .....	18
I.4. Les Glandes salivaires majeures .....	18
I.4.1. La glande parotide : .....	18
I.4.2. La glande submandibulaire / sous-maxillaire : .....	19
I.4.3. La glande sublinguale : .....	19
I.5. Les glandes salivaires « mineures » .....	19
I.6. Vascularisation des glandes salivaires .....	20
I.7. Innervation des glandes salivaires .....	20
I.7.1. Pour la glande parotide : .....	21
I.7.2. Pour les glandes sublinguale et submandibulaire : .....	22
I.8. ) La Salive .....	22
I.8.1. Définition .....	22
I.8.2. Composition de la salive.....	23
I.8.3. Constituants inorganiques .....	24
I.8.3.1. Gaz sous forme dissoute : .....	24
I.8.3.2. Éléments minéraux : .....	24
I.8.3.3. Commentaire : .....	25
I.8.4. Constituants organiques.....	25
I.8.4.1. Les protéines extrinsèques : .....	26
I.8.4.2. Les protéines intrinsèques : enzymes salivaires .....	26
I.8.4.2.1. Alpha-amylase salivaire : .....	26
I.8.4.2.2. La glucosidase, la maltase, la neuraminidase, le lysozyme, l'estérase, le cholinestérase, la lipase, ou encore la phosphatase.....	26
I.8.4.2.3. Peroxydases salivaires.....	27
I.8.4.2.4. Autres enzymes.....	27
I.8.4.3. Protéines riches en proline .....	27
I.8.4.3.1. Mucines .....	27
I.8.4.3.2. Défensines.....	28
I.8.4.3.3. Lactoferrine.....	28
I.8.4.3.4. Histatines .....	29
I.8.4.3.5. Cystatines.....	29
I.8.4.3.6. Stathérines .....	29
I.8.4.4. Facteurs de croissance.....	29
I.8.4.5. Autres composantes organiques .....	30
I.8.4.6. Compartiment microbien.....	30
I.8.4.7. Compartiment cellulaire .....	31
I.8.4.8. Organisation macromoléculaire .....	31
I.8.5. Principales caractéristiques physico-chimiques de la salive .....	31
I.8.5.1. Densité et pression osmotique .....	31
I.8.5.2. Viscosité .....	31
I.8.5.3. pH.....	32

I.8.5.4. Potentiel d'oxydoréduction .....	32
I.8.5.5. Température.....	33
I.9. Sécrétion salivaire : mécanisme et contrôle .....	33
I.9.1. Formation de la salive.....	33
I.9.1.1. La salive primaire :.....	33
I.9.1.2. La deuxième phase :.....	34
I.9.2. Contrôle de la sécrétion.....	35
I.9.2.1. Contrôle nerveux :.....	36
I.9.2.2. Contrôle endocrinien :.....	36
I.10. Rôles de la salive .....	37
I.10.1. Fonction protectrice .....	37
I.10.2. Maintien de l'intégrité des tissus dentaires et du milieu.....	38
I.10.3. Rôle dans l'alimentation .....	39
I.10.3.1. Gustation, déglutition, digestion.....	39
I.11. Débit salivaire .....	39
I.11.1. Fonctionnement général.....	39
I.12. Troubles de la sécrétion salivaire – Anomalies fonctionnelles.....	39
I.12.1. Hyposialie-Asialie chronique .....	40
I.12.2. Sialorrhée.....	42
II. Recherche et dosage des médicaments dans la salive .....	44
II.1. Les tests salivaires .....	44
II.1.1. Techniques de prélèvement de la salive.....	44
II.1.2. Les avantages.....	46
II.1.3. Les inconvénients .....	46
II.2. Caractéristiques communes des substances se prêtant à un dosage salivaire .....	47
II.2.1. Mécanisme de diffusion.....	47
II.2.2. Le poids moléculaire.....	48
II.2.3. Liaison des protéines.....	49
II.2.4. Degré d'ionisation .....	50
II.2.5. Solubilité lipidique .....	51
II.3. Exemple de classe thérapeutique .....	52
II.3.1.1. Les antifongiques.....	52
II.3.1.2. Le fluconazole .....	53
II.3.1.3. Le voriconazole .....	53
II.3.1.4. L'itraconazole .....	54
II.3.1.5. Le kétoconazole .....	54
II.3.1.6. En résumé les antifongiques : .....	54
II.3.2. Les antiépileptiques :.....	55
II.3.2.1. L'acétazolamide .....	55
II.3.2.2. La carbamazépine :.....	55
II.3.2.3. Ethosuximide :.....	56
II.3.2.4. Gabapentine :.....	56
II.3.2.5. Lacosamide :.....	58
II.3.2.6. Lamotrigine :.....	58
II.3.2.7. Lévétiracétam :.....	59
II.3.2.8. Oxcarbazépine .....	60
II.3.2.9. Pérampanel.....	60
II.3.2.10. Phénytoïne .....	61

II.3.2.11. Le phénobarbital .....	61
II.3.2.12. Le topiramate : .....	62
II.3.2.13. Acide valproïque .....	63
II.3.2.14. En résumé les antiépileptiques : .....	64
II.3.3. Les antipsychotiques : .....	65
II.3.3.1. Le lithium .....	65
II.3.3.2. Étude sur 11 antipsychotiques et 5 métabolites : .....	65
II.3.3.3. L'halopéridol : .....	67
II.3.3.4. Le rispéridone : .....	67
II.3.3.5. L'amisulpride et les neuroleptiques atypiques : .....	67
II.3.4. En résumé les neuroleptiques : .....	68
II.3.5. Antidépresseurs .....	68
II.3.6. En résumé les antidépresseurs : .....	70
II.3.7. Les antiarythmiques et antihypertenseurs : .....	70
II.3.7.1. La digoxine : .....	70
II.3.8. Les antihypertenseurs : .....	71
II.3.9. La théophylline : .....	71
II.3.10. Les antalgiques non opioïdes : .....	71
II.3.10.1. Le paracétamol .....	71
Discussion .....	73
Conclusion .....	76
Références bibliographiques .....	77
Serment De Galien .....	86

## Table des illustrations

---

**Figure 1** : Localisation des trois paires de glandes salivaires

**Figure 2** : Schéma de l'innervation sensitive des glandes salivaires

**Figure 3** : Innervation parasympathique de la glande parotide

**Figure 4** : Innervation parasympathique de la glande sublinguale et la glande submandibulaire

**Figure 5** : Concentration en électrolytes (en mmol/L) au niveau du plasma et de la salive mixte en condition de stimulation ou non

**Figure 6** : Représentation schématique de l'organisation microvasculaire autour de l'axe sécréteur salivaire avec les principaux sites d'échange

**Figure 7** : molécules à usage thérapeutique ayant un effet anticholinergique

**Figure 8** : Écouvillon floqué FLOQSwabs tige plastique bouton nylon salive buccal

**Figure 9** : Diffusion passive à travers une bicouche lipidique

**Figure 10** : Représentation schématique du rôle du pH salivaire dans la distribution du phénobarbital (PB) entre le plasma et la salive (théorie du partage).

**Figure 11** : Aire sous la courbe  $\pm$  (écart type moyen) salivaire moyenne du GBP pour tous les patients à chaque dose par rapport à la dose de GBP (mg par jour).

## Table des tableaux

---

**Tableau 1** : Tableau récapitulatif de la viscosité salivaire (Szpirglas et Ben Slama, 1999)

**Tableau 2** : Quelques dispositifs de collecte rapportés dans la littérature

**Tableau 3** : Le coefficient de partage apparent (APC) de l'octanol sur le tampon (pH = 7,4, 37°C) et le rapport moyen de la salive sur la fraction de plasma libre R de divers dérivés de la xanthine.

**Tableau 4** : Moyenne, médiane, écart-type, percentiles de 25% et 75% (Q1 et Q3) et plage des rapports salive/sérum, ainsi que l'équation de régression et le coefficient de corrélation de tous les antipsychotiques trouvés dans les échantillons des patients n = 79.

**Tableau 5** : Étude de corrélation salive/plasma sur de la venlafaxine

## Introduction

---

La salive résulte d'un mélange du produit de sécrétion des glandes parotides, submandibulaires, sublinguales et des glandes salivaires accessoires muqueuses labiales, palatines, linguales et jugales, et de l'excrétion de celle-ci par les canaux excréteurs des glandes salivaires.

Elle est le siège de plusieurs fonctions importantes : la gustation, mastication, déglutition, digestion et la phonation où la salive joue un rôle primordial. En effet, la salive a à la fois une action lubrifiante, de défense, protection, cicatrisation et de nettoyage de la cavité buccale. Elle permet grâce à son pouvoir tampon de réguler le pH dans la cavité buccale pour maintenir une homéostasie adéquate.

En Biologie Médicale, la recherche et le dosage des médicaments et des substances illicites, mais plus simplement, la mesure de toutes les substances endogènes ou de tous les paramètres usuels de Biologie, reposent essentiellement sur l'utilisation de prélèvements sanguins ou urinaires qui sont des prélèvements invasifs.

La salive présente l'avantage d'être plus facile à recueillir, plus facile à manipuler et plus facile à conserver. Intuitivement, dans de nombreuses situations, une utilisation de la salive serait préférable à un prélèvement sanguin ou urinaire : chez les enfants, chez les sujets très âgés, chez les sujets ayant un capital veineux diminué (patients hémodialysés, par exemple) ou chez les patients nécessitant des prélèvements nombreux et itératifs. Plus largement, la salive ouvrirait la voie de l'auto-prélèvement.

Pour que la salive puisse devenir une alternative à un prélèvement sanguin (sang total, plasma ou sérum), il convient de démontrer que la concentration salivaire soit un bon reflet de la concentration sanguine, et ces travaux thèse se propose de faire le point sur l'état des connaissances concernant les médicaments pour lesquels une telle relation a été démontrée. Dans une première partie, nous ferons un rappel sur la physiologie des glandes salivaires principales et accessoire ainsi que la physiologie et le rôle de la salive sécrétée par les glandes salivaires et excrétée dans la cavité buccale. Puis, nous développerons les classes médicamenteuses pour lesquelles des études ont d'ores et déjà menées et qui suggèrent

qu'une mesure des concentrations salivaires soit réalisable et puisse servir de base à un ajustement individuel de posologie.



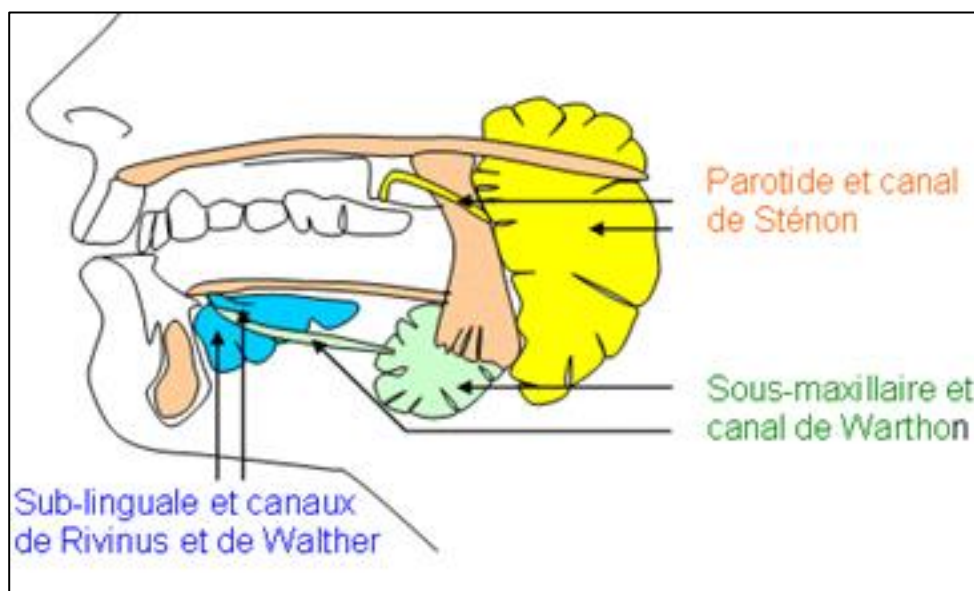
# I. Formation de la salive

---

## I.1. Anatomie des glandes salivaires

Les glandes responsables de la production salivaire, sont des glandes exocrines et comprennent :

- Des glandes salivaires macroscopiques ou glandes salivaires principales qui forment des organes anatomiquement bien individualisés. Ce sont : les parotides, les sous-maxillaires, les sublinguales
- Des glandes salivaires microscopiques ou glandes salivaires accessoires. Elles sont éparpillées dans la muqueuse orale et sur la langue (1).



**Figure 1** : Localisation des 3 paires de glandes salivaires

## I.2. L'unité anatomique sécrétrice

Les glandes salivaires sont constituées d'une ou plusieurs unités anatomiques sécrétrices :

- L'acinus ;
- D'un système canalaire ;
- D'un tissu de soutien représenté par les cellules myoépithéliales ;
- Du tissu conjonctif.

L'acinus est constitué par des cellules acineuses séreuses et/ou des cellules muqueuses délimitant une lumière centrale.

Ces cellules sont responsables de la fabrication d'un liquide isotonique appelé salive primaire. Ce liquide est ensuite excrété dans la lumière acinaire.

Le système canalaire part des acini pour déboucher dans la cavité buccale. Lors du passage de la salive primaire dans le système canalaire, certains composants seront résorbés et d'autres ajoutés pour donner la salive définitive hypotonique.

### **I.3. Unité sécrétoire d'une glande salivaire**

L'unité sécrétoire d'une glande salivaire est constituée d'une structure tubuloacineuse ramifiée, enveloppée par des cellules contractiles : les myoépithéliales.

Elle est formée de cellules sécrétoires séreuses (glandes parotides), muqueuses (glandes sublinguale), ou mixtes (glandes submandibulaires).

Ces différents types de cellule forment une unité sécrétoire, puis plusieurs unités sécrétoires se regroupent pour constituer les lobules de la glande salivaire.

Chaque lobule sera enveloppé de septum conjonctif en continuité avec la capsule externe de la glande.

Dans les septums sont présents des vaisseaux sanguins et lymphatiques, mais aussi des nœuds lymphatiques, des nerfs et des canaux excréteurs.

### **I.4. Les Glandes salivaires majeures**

#### **I.4.1. La glande parotide :**

Elle est située sous l'oreille, à la partie postéro externe des espaces parapharyngés.

Elle est la plus volumineuse des glandes : 25 g.

Son canal excréteur est le canal de Sténon. Il s'abouche dans la cavité buccale par un orifice de la deuxième molaire supérieure.

Il s'agit d'une glande purement séreuse, qui sécrète une salive fluide.

La salive parotidienne est particulièrement abondante après une stimulation mécanique et elle est appelée salive de mastication (1).

#### **I.4.2. La glande submandibulaire / sous-maxillaire :**

Elle est située en dessous et en avant de l'angle mandibulaire dans la région supra-hyoïdienne. Le canal excréteur de la glande est le canal de Wharton qui provient de la réunion de plusieurs canaux collecteurs. Il se termine au niveau de la base du frein de la langue en s'ouvrant dans la cavité buccale par l'ostium.

Il s'agit d'une glande mixte : séreuse et muqueuse.

Les salives sous-maxillaire et sublinguale sont dites salives de gustation, car elles sont obtenues préférentiellement après stimulation gustative (1).

#### **I.4.3. La glande sublinguale :**

Elle est située dans la partie antérieure du plancher de bouche, sous la muqueuse buccale. Elle s'abouche par deux canaux excréteurs, les canaux de Rivulus et de Walther.

Il s'agit d'une glande mixte : séreuse et muqueuse.

Les salives sous-maxillaire et sublinguale sont dites salives de gustation, car elles sont obtenues préférentiellement après stimulation gustative. (2)

#### **I.5. Les glandes salivaires « mineures »**

Ce sont les seules glandes annexes de la muqueuse buccale.

Elles assurent l'humidification permanente de la cavité buccale grâce à leur sécrétion salivaire continue.

Très nombreuses, elles sont situées sur toute la surface de la muqueuse buccale, excepté au niveau des gencives et face dorsale de la langue.

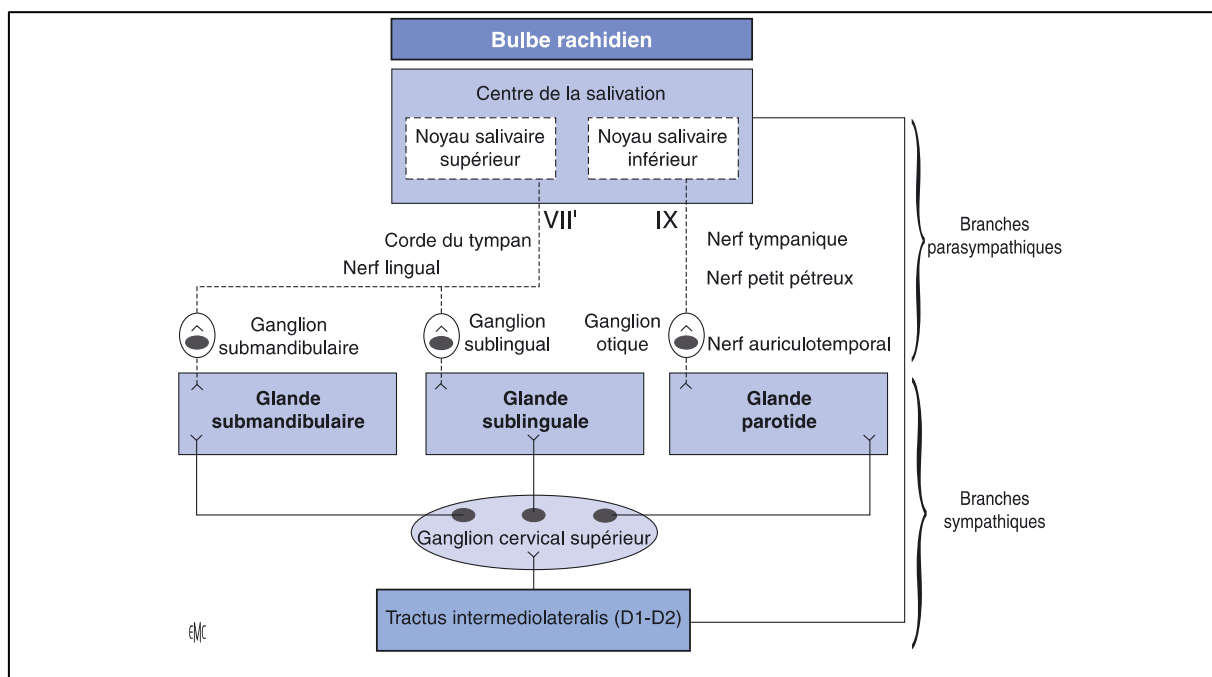
Elles sont constituées de grappes d'acini formées elles-mêmes de cellules myoépithéliales capables de déverser les sécrétions dans des canaux excréteurs (3).

## I.6. Vascularisation des glandes salivaires

La vascularisation des glandes salivaires est issue de différentes branches de l'artère carotide externe.

- La glande parotide est alimentée par l'artère faciale. Ses veines se jettent dans la veine jugulaire externe et la veine communicante infra parotidienne.
- La vascularisation des glandes sous-mandibulaires est fournie par les artères sous-mentales
- La vascularisation de la glande submandibulaire vient des artères faciales et linguales. Le retour veineux est assuré par les veines faciales, puis jugulaires internes. (3)

## I.7. Innervation des glandes salivaires



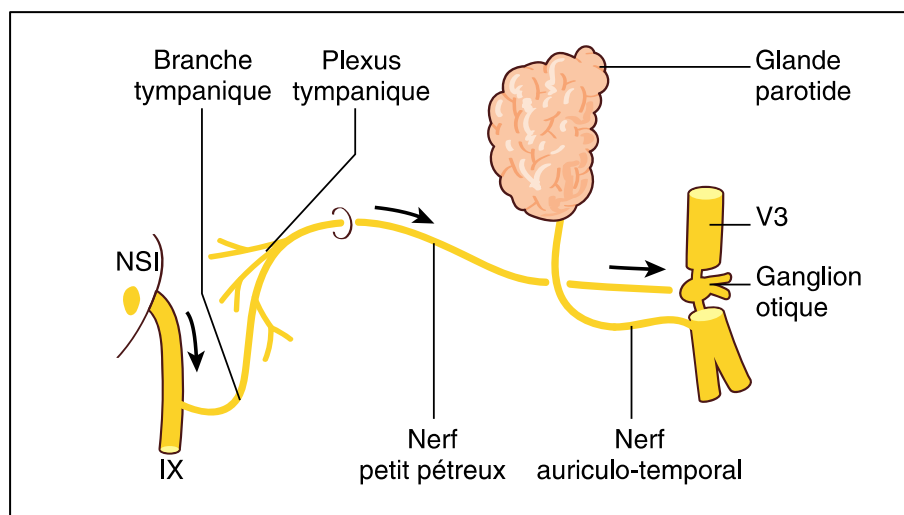
**Figure 2** : Schéma de l'innervation sensitive des glandes salivaires

En plus d'une innervation sensitive des glandes salivaires, le contrôle de la sécrétion salivaire est sous la dépendance de deux divisions nerveuses :

- Une **innervation du système parasympathique**
- Une **innervation du système sympathique** par les fibres du ganglion cervical supérieur (1).

### I.7.1. Pour la glande parotide :

Les fibres parasympathiques préganglionnaires naissent du noyau salivaire inférieur. Elles empruntent le trajet du nerf glossopharyngien (nerf IX), gagnent le plexus tympanique par le nerf tympanique puis le nerf petit pétreux qui sort du crâne par le foramen ovale. Elles rejoignent le ganglion otique, annexé au nerf mandibulaire V3.



**Figure 3** : Innervation parasympathique de la glande parotide

Les fibres parasympathiques postganglionnaires ou sympathiques sortent du ganglion otique, empruntent le nerf auriculotemporal et innervent la glande.

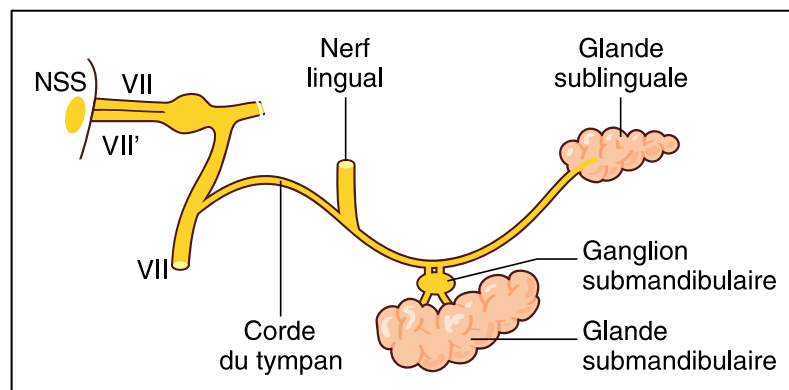
Les fibres sympathiques préganglionnaires naissent de la corne intermédiolatérale de la moelle (TH1 → TH3) ; elles gagnent la chaîne sympathique au ganglion cervical supérieur.

Les fibres postganglionnaires suivent l'artère carotide externe et ses artérioles destinées à la glande.

### I.7.2. Pour les glandes sublinguale et submandibulaire :

Les fibres parasympathiques préganglionnaires naissent du noyau salivaire supérieur.

Les fibres sécrétoires préganglionnaires empruntent le nerf intermédiaire de Wrisberg (VII bis) puis le nerf facial, la corde du tympan et le nerf lingual.



**Figure 4 :** Innervation parasympathique de la glande sublinguale et la glande submandibulaire

Les fibres postganglionnaires naissent du ganglion submandibulaire, petite formation nerveuse appendue au bord inférieur au nerf lingual. Elles se distribuent aux deux glandes : submandibulaire et sublinguale.

Si ces deux systèmes déclenchent habituellement des effets physiologiques antagonistes au niveau des organes qu'ils innervent, leur action est complémentaire au niveau des glandes salivaires (1).

## I.8. ) La Salive

### I.8.1. Définition

La salive est un liquide physiologique incolore, alcalin, plus ou moins visqueux qui est produite par les glandes salivaires, et qui est constituée de résidus alimentaires, de fluide gingival, de cellules épithéliales desquamées, de bactéries orales non adhérentes, de transsudat de la muqueuse orale, de nombreux électrolytes d'origine plasmatique, etc. (4)

### **I.8.2. Composition de la salive**

La salive est une sécrétion contenant de l'eau, de la mucine, des protéines, des sels, et des enzymes, dont l'amylase.

D'un point de vue biochimique, la salive constitue un milieu extrêmement complexe qui joue un rôle capital en physiopathologie buccale.

Un grand nombre de molécules biologiques y a pu être identifié et l'eau est le constituant pondéral principal 99%. Le reste correspond à des constituants organiques et inorganiques (1).

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour stimuler la sécrétion salivaire, dont la plus simple implique des mouvements de la langue, de la joue ou de la lèvre.

La stimulation peut sinon être faite mécaniquement en mâchant quelque chose comme de la cire de paraffine, Parafilm®, téflon, élastiques ou chewing gum. (2)

Une goutte de jus de citron ou de l'acide citrique peut être placée dans la bouche pour fournir un stimulus gustatif pour la production de salive.

Après la stimulation, la salive peut alors être crachée, aspirée, absorbée ou tamponnée pour la collecte.

Cependant, cette stimulation de la production salivaire présente quelques inconvénients qui peuvent compromettre la précision du test. On peut noter, par exemple, l'absorption de certains métabolites sur le support qui a servi à la mastication, ou le relargage de substances par le matériau et qui viendraient à perturber une spectrométrie ultérieure en générant du bruit de fond. Il est possible que la composition biochimique de la salive soit modifiée par le processus stimulation, ceci pourrait affecter la concentration salivaire des différentes substances. L'acide citrique, par exemple, modifie le pH de la salive, ce qui peut modifier la concentration salivaire de certaines substances.

### I.8.3. Constituants inorganiques

#### I.8.3.1. Gaz sous forme dissoute :

Le dioxyde de carbone CO<sub>2</sub> est l'élément principalement retrouvé puisqu'il représente 20 ou 30% du volume salivaire basal. L'azote N<sub>2</sub> (0,9%) est présent à des niveaux moindres et le dioxygène O<sub>2</sub> en quantité infime (environ 0,2%) (5).

#### I.8.3.2. Éléments minéraux :

- L'ion hydrogène (H<sup>+</sup>),
- Les ions sodium (Na<sup>+</sup>),
- Potassium (K<sup>+</sup>),
- Calcium (Ca<sup>2+</sup>),
- Chlorures (Cl<sup>-</sup>),
- Phosphate inorganique,
- Bicarbonates (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>),
- Thiocyanates (SCN<sup>-</sup>),
- Des halogènes (l'iode, le fluor) et des métaux : le cuivre (Cu<sup>2+</sup>) et le fer (Fe<sup>2+</sup>) (6).

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

Na<sup>+</sup> : sodium ; K<sup>+</sup> : potassium ; Ca<sup>2+</sup> : calcium ; Cl<sup>-</sup> : chlore ; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : bicarbonate ; Mg<sup>2+</sup> : magnésium ; SCN<sup>-</sup> : thiocyanate ; NH<sub>3</sub><sup>+</sup> : ammoniacque.

**Figure 5** : Concentration en électrolytes (en mmol/L) au niveau du plasma et de la salive mixte en condition de stimulation ou non. (Devoize et coll., 2010)



### **I.8.3.3. Commentaire :**

On remarque qu'il s'agit des mêmes constituants qu'au niveau plasmatique mais à des concentrations différentes.

En effet, les ions sodium, potassium, calcium et bicarbonates ont une concentration salivaire inférieure à la concentration plasmatique.

A l'inverse, celles du potassium, du calcium, des phosphates inorganiques et des thiocyanates sont supérieures.

La concentration de ces ions et électrolytes est toutefois sous la dépendance du pH, du type de glande, du débit salivaire, de la durée et nature de la stimulation biologique.

Les ions  $H^+$  déterminent le pH salivaire tandis que les ions  $HCO_3^-$  tamponnent la salive.

Le pH et la composition ionique de la salive peuvent influencer sur l'activité de certains composants organiques.

Par exemple, l'activité du lysozyme est influencée par les anions de faible densité de charge : les thiocyanates, anions nécessaires à l'activité des peroxydases, peuvent ainsi potentialiser l'activité du lysozyme.

Les ions  $Ca^{2+}$  et la sursaturation des phosphates inorganiques dans la salive permettent la reminéralisation des cristaux d'hydroxyapatite à la suite de l'agressivité de l'acide, la présence d'une gingivite ou d'une parodontie chronique et le maintien de l'intégrité des tissus dentaires.

### **I.8.4. Constituants organiques**

Selon Pellat (5), 0,30 à 0,34% de substances organiques composent la salive. Les protéines sont le principal composant organique et elles sont classées en fonction de leur origine :

- Les protéines extrinsèques issues du sérum,
- Les protéines intrinsèques, synthétisées par la glande salivaire.

#### **I.8.4.1. Les protéines extrinsèques :**

Les immunoglobulines dont le rôle de contrôle immunologique des bactéries est bien connu. L'IgA est la plus présente, et dérive du sérum et gagne la cavité buccale de façon transépithéliale ou par le fluide gingival. Il y a également des IgG, IgM, alpha et bêta globulines. L'albumine issues du sérum représente 5 à 10% des protéines totales de la salive. On retrouve également des hormones (cortisol, testostérone, épiandrostérone, mélatonine...) (7).

#### **I.8.4.2. Les protéines intrinsèques : enzymes salivaires**

##### **I.8.4.2.1. Alpha-amylase salivaire :**

C'est un composant majeur des protéines salivaires qui est sécrété à 70% par les glandes parotides. Cette enzyme hydrolyse les liaisons glucidiques des amidons alimentaires et les transforment en maltose, glucose, maltotriose, ou dextrans. Elle tapisse les tissus buccaux, lie les streptocoques entre eux et possède une activité antibactérienne.

##### **I.8.4.2.2. La glucosidase, la maltase, la neuraminidase, le lysozyme, l'estérase, le cholinestérase, la lipase, ou encore la phosphatase.**

- **La lipase salivaire** est produite au niveau des glandes sublinguales situées en arrière du V lingual, au niveau des papilles foliées. Cette enzyme est assez active et peut hydrolyser chez l'homme 20 % à 30 % des triglycérides avant qu'ils n'atteignent l'intestin (où elle reste active, car résistante à un pH voisin de 2). Cette enzyme peut également hydrolyser les phospholipides, les esters de cholestérol, ainsi que de nombreux autres esters.
- Le **lysozyme** a une action antibactérienne importante dans la salive. Il attaque la paroi de certaines bactéries, entraînant leur mort et leur désintégration, en particulier celles à Gram positif, indépendamment de leur pouvoir pathogène. En revanche, les bactéries à Gram négatif sont généralement résistantes à cette enzyme, grâce à la couche externe de

lipopolysaccharides (LPS) qui les caractérise. Elle est capable également de lyser la paroi des germes fongiques.

#### **I.8.4.2.3. Peroxydases salivaires**

Les peroxydases salivaires (anciennement appelées lactoperoxydases) sont actives sur un certain nombre de bactéries, virus et levures. Le mécanisme d'action provient de l'oxydation du thiocyanate ( $\text{SCN}^-$ ) comme substrat aboutissant à la formation de peroxyde d'hydrogène (5).

Les peroxydases présentes dans le milieu oral sont synthétisées par les glandes salivaires (LPO-SH) et par le fluide oral : la myéloperoxydases (MPO). Celle-ci représente entre 30 et 75% du total des peroxydases (1).

#### **I.8.4.2.4. Autres enzymes**

Également présentes, d'autres enzymes comme les collagénases d'origine tissulaire, les gélatinases, les élastases, les protéases, les cholinestérases et les ribonucléases ont pour la plupart un rôle antimicrobien et dans la digestion (1).

#### **I.8.4.3. Protéines riches en proline**

La famille des protéines riches en proline (PRP) représente près des deux tiers du total des protéines de la salive submandibulaire (1,335-270  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) et 70% de celles de la salive parotidienne (1,251-230  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). Il existe plusieurs types de PRP (5) :

##### **I.8.4.3.1. Mucines**

Elles sont secrétées principalement par les cellules à mucus des glandes sublinguales. Ce sont des glycoprotéines ramifiées (75 % de protéines-25 % d'hydrates de carbone).

La fraction protéique de ces mucines est constituée d'acides aminés tels que la proline (25 %-42 %), la glycine (16 %-22 %) et l'acide glutamique (15 %-28 %).

Les hydrates de carbone sont essentiellement représentés par le mannose, le galactose et le glucose. On distingue deux familles de mucines : MG1 (molécules à poids moléculaire élevé, supérieur à 1 MDa, et fortement glycosylées) et MG2 (molécules à bas poids moléculaire, compris entre 200 et 250 KDa), dont la proportion fait varier les caractéristiques de viscoélasticité.

Ces glycoprotéines polymérisent en milieu aqueux et retiennent de grandes quantités d'eau, pour former un gel visqueux recouvrant les tissus de la cavité buccale, conférant ainsi à la salive son pouvoir lubrifiant et de protection des surfaces orales.

Elles seraient aussi la première « ligne de défense » contre les effets préjudiciables des polyphénols dans l'alimentation par ce mécanisme d'agrégation (1).

#### **I.8.4.3.2. Défensines**

Les défensines sont des protéines qui appartiennent à une famille de peptides antimicrobiens. On distingue les alpha-défensines produites essentiellement par les leucocytes issus du fluide gingival, et les bêta-défensines synthétisées par les cellules épithéliales de la muqueuse orale et des glandes salivaires. Elles interviennent également dans la régulation du volume cellulaire et du chimiotactisme et ont aussi une action inhibitrice sur l'activité des cellules *natural killer* (1).

#### **I.8.4.3.3. Lactoferrine**

La lactoferrine est une protéine fixatrice du fer, appartenant à la famille des transferrines. Elle possède des effets bactériostatiques, bactéricides, virucides et fongicides.

Sa production est majoritairement assurée les polynucléaires neutrophiles présents au niveau du parenchyme glandulaire et, parfois, par les cellules épithéliales des muqueuses orales.

La lactoferrine possède également des propriétés anti-inflammatoires par modulation de la réponse immunitaire, ainsi que des propriétés antitumorales (1).

#### **I.8.4.3.4. Histatines**

Les histatines auraient une activité antifongique voir candidicide. Les histatines sont des petites protéines (3 à 5 kDa) riches en histidine, secrétées par les glandes parotides et submandibulaires.

#### **I.8.4.3.5. Cystatines**

Les cystatines salivaires sont secrétées par les glandes salivaires parotides (1,2-1,6 µg/ml), submandibulaires et sublinguales (92-130 µg/ml). Elles présentent une action inhibitrice envers les protéases à cystéine d'origine bactérienne et virale est très variable (1).

#### **I.8.4.3.6. Stathérines**

Les stathérines sont de petites phosphoprotéines (5 kDa) riches en résidus tyrosine et tyrosine phosphorylée. Elles sont secrétées par les glandes parotides et submandibulaires. Les stathérines inhibent la précipitation spontanée des phosphates de calcium de la salive, empêchant que des accrétions minérales se forment sur la surface de l'émail et préviennent la formation de calculs salivaires dans les glandes salivaires. Les stathérines participent à l'élaboration de la pellicule exogène acquise et à la lubrification des muqueuses (5).

#### **I.8.4.4. Facteurs de croissance**

Il existe des facteurs de croissance dans les glandes salivaires, notamment un facteur de croissance nerveux NGF (nerve growth factor) et un facteur de croissance épithéliale EGF (epithelial growth factor), associés à certaines maladies parodontales (1).

L'origine de ces hormones salivaires semble être la circulation sanguine mais une production locale, notamment au niveau de la glande submandibulaire est possible (6).

#### **I.8.4.5. Autres composantes organiques**

On retrouve d'autres composantes organiques comme :

L'**urée** utilisée comme substrat pour la synthèse d'ammoniac, qui métabolisé permet d'augmenter le pH (1) mais aussi du **glucose** ; de la **créatinine** et du **cholestérol** (8).

La glande submandibulaire aurait comme fonction hormonale, la sécrétion d'androgènes, d'insuline et d'hormones thyroïdiennes (5).

Il existe également des cytokines au niveau glandulaire : **tumor necrosis factor (TNF)**, **interleukine (IL)-2, 4, 6, 10**, **interféron (IFN)- $\gamma$**  et **transforming growth factor (TGF)- $\beta$**  (9).

#### **I.8.4.6. Compartiment microbien**

Les bactéries les plus fréquemment rencontrées dans la cavité buccale sont deux types :

- La **flore supra-gingivale** : pourrait être déséquilibrée et être à l'origine de la déminéralisation acide des tissus durs dentaires. Les bactéries qui en sont responsables sont : Streptococcus sobrinus, S. mutans, S. sanguinis, S. mitis, S. salivarius, Lactobacillus sp., Actinomyces sp. Dont A. viscosus.
- La **flore sous-gingivale** : peut donner des maladies parodontales et est composée majoritairement de micro-organismes à Gram négatif anaérobies stricts (Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum, Campylobacter rectus...) (10).

#### **I.8.4.7. Compartiment cellulaire**

Les cellules sont rares dans la salive à l'état normal mais dans certaines pathologies telles que les oreillons, cancer..., elles sont retrouvées en quantité plus importantes.

On identifie principalement des cellules desquamées de l'épithélium oral et des leucocytes.

#### **I.8.4.8. Organisation macromoléculaire**

On retrouve deux phases différentes dans la salive :

- Une phase gazeuse (présence de bulles)
- Une phase de gel

La caractéristique principale de ce gel est de posséder des molécules de grandes tailles.

Ses propriétés sont surtout liées aux liaisons intermoléculaires des mucines de haut poids moléculaire. Il contient également des protéines moins hydrosolubles, organisées en micelles (1).

### **I.8.5. Principales caractéristiques physico-chimiques de la salive**

#### **I.8.5.1. Densité et pression osmotique**

La salive a une densité qui varie entre 1,004 et 1,012 (11).

La concentration salivaire en solutés (60 à 120 mOsm/kg) est inférieure à celle de l'organisme (plasma : 290 mOsm/kg). La salive est donc hypotonique.

#### **I.8.5.2. Viscosité**

La viscosité est la résistance à l'écoulement uniforme et sans turbulence se produisant dans la masse d'un liquide.

La viscosité est inversement proportionnelle au taux de cisaillement appliqué. Le mécanisme est non Newtonien et commun au fluide biologique, d'où les difficultés à obtenir une salive artificielle avec les mêmes propriétés que la salive physiologique.

La viscosité de la salive totale non stimulée n'est pas homogène, car le mélange des salives parotidiennes, submandibulaires et sublinguales ne l'est pas. Cela s'explique par le taux et le type de mucine produites par les cellules acineuses muqueuses par rapport aux cellules séreuses (12).

Glande salivaire	La parotide	La submandibulaire	La sublinguale
Viscosité (centipoise)	1,5	3,4	13,4
Salive (consistance)	aqueuse	filante	très visqueuse

**Tableau 1** : Tableau récapitulatif de la viscosité salivaire (Szpirglas et Ben Slama, 1999)

### **I.8.5.3. pH**

Le pH varie entre 5,5 et 8,5 chez l'homme en fonction de l'âge et de la localisation.

La salive parotidienne est plus acide avec un pH de 5,5 au niveau de l'ostium de Sténon, alors que le pH submandibulaire est de 6,4.

Après une stimulation comme un repas, le pH augmente à 7,2 en même temps que le débit salivaire, alors que durant le sommeil, il descend en dessous de sa valeur moyenne, cette baisse accompagne la chute de débit (13).

### **I.8.5.4. Potentiel d'oxydoréduction**

Il traduit la capacité d'un milieu à oxyder ou à réduire une molécule par addition ou soustraction d'électrons.

Dans la majorité des habitats microbiens, l'oxygène est l'accepteur d'électrons le plus commun et le plus facilement réduit, et sa présence entraîne une oxydation du milieu.

La concentration en oxygène est le facteur limitatif le plus important pour la croissance des bactéries anaérobies.



Le niveau d'oxydation ou de réduction se mesure par le potentiel redox (Eh), exprimé en mV.

Un Eh positif (milieu oxydé) traduit des conditions d'aérobiose, favorables aux bactéries aérobies. Un Eh négatif (milieu réduit) traduit des conditions d'anaérobiose, favorables aux bactéries anaérobies.

#### **I.8.5.5. Température**

La cavité buccale sera soumise à d'importantes variations de température du fait de sa localisation. En fonction du moment de la journée, la température varie entre 36,2 et 37,2 °C (14).

### **I.9. Sécrétion salivaire : mécanisme et contrôle**

La sécrétion salivaire commence dès le huitième mois intra-utérin.

La formation de la salive se fait en deux étapes permettant d'expliquer la variation de concentration des principaux électrolytes salivaires par rapport à leur taux plasmatique et son évolution en fonction du débit salivaire.

#### **I.9.1. Formation de la salive**

##### **I.9.1.1. La salive primaire :**

La première étape se déroule au niveau de l'acinus où le fluide plasmatique filtre à travers les cellules acineuses, sans modification ionique notable, il y a une excrétion des protéines et une ultrafiltration ionique qui aboutit à la formation d'une salive dont la concentration en électrolytes est proche de celle du plasma, sauf pour le potassium (salive primaire riche en K<sup>+</sup>), cette salive est dite « salive primaire ».

La différence de pression entre les cellules acineuses et les capillaires permet la fuite d'eau plasmatique et des ions (Figure 5).

C'est durant cette étape que certaines molécules issues de la circulation sanguine vont passer au niveau salivaire.

Certains acides aminés et le glucose sont transportés activement grâce à l'intervention de l'adénosine triphosphate (ATP), de l'adénosine monophosphate cyclique (APMc) et de l'ion calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). En parallèle, il existe une fixation importante d'iode circulant, une réabsorption passive d'ions chlorures et une sécrétion d'ions bicarbonates au niveau des canaux striés (Figure 4).

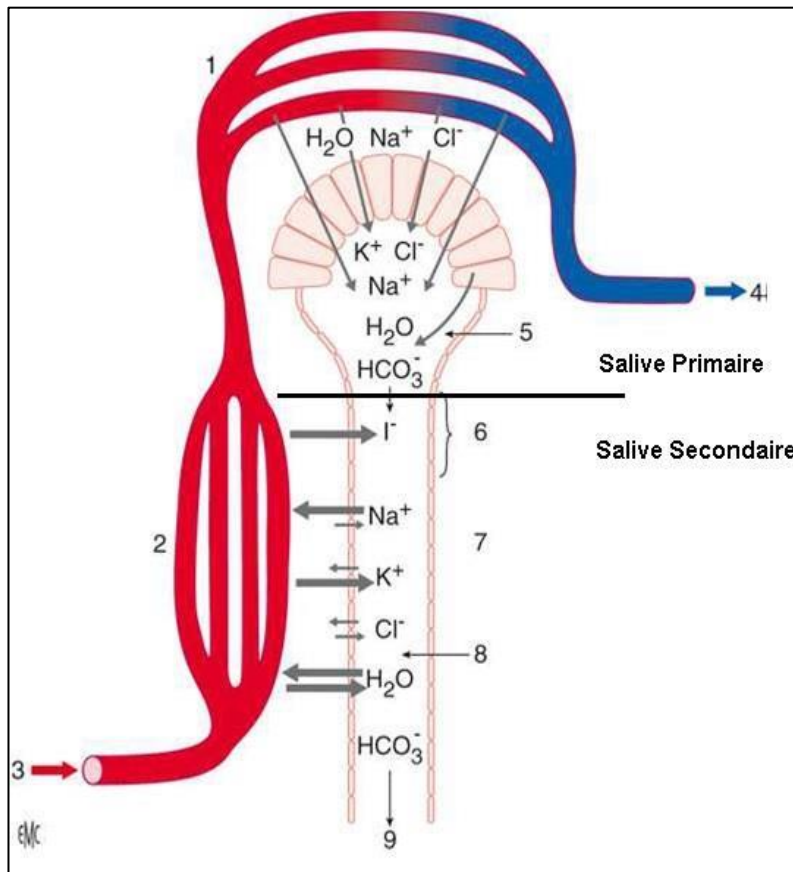
Ceci assure la régulation du pH salivaire qui est à l'origine du pouvoir tampon de la salive.

Ainsi le pH légèrement acide de la salive primaire va augmenter au cours de la progression de la salive dans les canaux striés (6, 15, 16).

#### **I.9.1.2. La deuxième phase :**

La salive primaire est modifiée par une réabsorption d'électrolytes au niveau des canaux striés grâce à des canaux Na-K ATPase et une sécrétion  $\text{HCO}_3^-$ , aboutissant à la formation d'une salive finale fluide hypotonique au plasma et de moins en moins acide.

Les cellules acineuses secrètent 90% des protéines salivaires. Ensuite, La salive secondaire est déversée par les canaux collecteurs dans la cavité buccale (16).



Légende :

1. Réseau capillaire entourant les cellules acineuses ;
2. Réseau capillaire entourant les canaux (surtout intra lobulaires ou striés) ;
3. Sang artériel ;
4. Sang veineux ;
5. Urée ;
6. Acides aminés ;
7. Modifications secondaires ;
8. Glucose ;
9. Salive

$\text{Na}^+$  : ion sodium;  $\text{Cl}^-$  : ion chlorure;  $\text{K}^+$  : ion potassium;  $\text{HCO}_3^-$  : bicarbonates

**Figure 6 :** Représentation schématique de l'organisation microvasculaire autour de l'axe sécréteur salivaire avec les principaux sites d'échange (1)

### I.9.2. Contrôle de la sécrétion

La sécrétion salivaire est exclusivement contrôlée par le système nerveux sympathique et parasympathique, cependant certaines hormones joueraient un rôle dans la modulation de la synthèse des protéines. Le système parasympathique est principalement responsable de la sécrétion d'eau et d'électrolytes, tandis que le système sympathique est principalement responsable de la sécrétion des protéines par exocytose des cellules acineuses.

### I.9.2.1. Contrôle nerveux :

Connexions neuroeffectrices : Voir partie 1.3. : Innervation des glandes salivaires

Deux types : Circuit réflexe court, conditionné (expérience de Pavlov) et le système nerveux autonome : parasympathique et sympathique :

- **L'innervation parasympathique** est dominante et sécrète une salive séreuse, fluide, abondante qui permet une humidification de la cavité buccale. L'acétylcholine est le neuromédiateur du système parasympathique. C'est un agoniste des récepteurs muscariniques qui conduit à une vasodilatation du plexus vasculaire.
- **L'innervation sympathique** est à l'origine d'une salive peu abondante, épaisse, riche en mucus, « bouche sec ». La noradrénaline est le neuromédiateur du sympathique. C'est un agoniste des récepteurs adrénergiques et permet une « vidange » par contraction myoépithéliales (1).

### I.9.2.2. Contrôle endocrinien :

La salive est modifiée par de nombreux facteurs comme :

- Les hormones thyroïdiennes
- La prolactine
- Les hormones de croissances
- Les androgènes
- Les œstrogènes
- Les corticoïdes, qui régulent la synthèse protéique au sein des glandes salivaires

Ces molécules jouent un rôle dans les modifications de la composition et de la concentration de la salive (17).

## **I.10. Rôles de la salive**

La salive possède de multiples fonctions : mécanique, d'humidification et lubrification, protectrice, digestive.

Ce sont les variations de quantité et de qualité du fluide salivaire qui permettront de définir les rôles : digestif, protecteur, excréteur et endocrinien.

La modification en protéines salivaire (mucines), ions sodium et chlorure, joueront une influence non négligeable sur la physiologie salivaire et orofaciale.

Les rôles principaux sont développés sous la forme d'une illustration qui synthétise toutes les fonctions principales (Figure 5).

### **I.10.1. Fonction protectrice**

La salive permettra une très grande résistance de la cavité buccale à l'infection. Son action physique, permet tout particulièrement :

- L'auto-nettoyage de la cavité buccale,
- L'humidification, la lubrification et l'hydratation des tissus buccaux : Plus il y a de mucines et de protéines riches en proline basiques glycosylées, plus le caractère viscoélastique est important. Cette lubrification diminue :
  - Les traumatismes provoqués par la mastication,
  - La déglutition
  - La phonation des tissus mous
  - La déshydratation buccale induite par la respiration

Quand le flux salivaire est diminué, des zones deviennent plus sensibles à l'abrasions et s'ulcèrent. La salive agit comme une barrière contre les irritants.

Certaines protéines salivaires, notamment les protéines riches en proline basiques (RPR-b) ont la capacité de se lier aux tanins, protégeant ainsi la muqueuse buccale de leur effets délétères.

La salive joue également un rôle de tampon vis-à-vis des chocs thermiques et limiterait les dommages sur les muqueuses.

### I.10.2. Maintien de l'intégrité des tissus dentaires et du milieu

Un des rôles majeurs de la salive consiste à la protection des tissus dentaires des phénomènes d'abrasion, d'attrition, d'érosion et cariogène mais aussi de favoriser la reminéralisation de l'émail après une attaque acide (18).

- L'**abrasion** ne serait pas dû aux aliments que nous mangeons mais au frottement de corps étrangers contre les dents. La plupart des aliments ne sont pas abrasifs et donc pas une source de perte d'émail. Elle survient principalement chez les personnes utilisant des dentifrices abrasifs, des brosses à dents inadaptées ou ayant des parafonctions (onychophagie, fumeur de pipe, etc.).
- L'**attrition** est dû au contact répété entre dents antagonistes. C'est une caractéristique de vieillissement naturel et une usure excessive peut se produire chez des personnes atteintes de bruxisme. Encore une fois, l'effet protecteur de la salive est le résultat de sa capacité à former la pellicule exogène acquise, qui agit comme un lubrifiant.
- L'action des acides extrinsèques provoquent l'**érosion**. L'émail sera sensible à tout changement dont le pH plus acide au pH critique soit 5,5. Pour la salive, le pH il est inversement proportionnel à la concentration en phosphate et calcium. Le pouvoir tampon de la salive permet le maintien de la neutralité du pH salivaire. Et d'autre part, elle renforce la saturation locale d'éléments tels que le calcium et le phosphate nécessaire à la reminéralisation des cristaux d'hydroxyapatite de l'émail après toute attaque de l'acide (1 ; 18).

### **I.10.3. Rôle dans l'alimentation**

#### **I.10.3.1. Gustation, déglutition, digestion**

La salive joue un rôle dans la gustation et permet la dissolution des arômes favorisant leur répartition dans la cavité orale et leur fixation sur les cellules neurosensorielles des récepteurs du goût. Elle facilite la formation du bol alimentaire, ainsi que la déglutition, grâce aux substances mucilagineuses qu'elle contient et permet de débiter la digestion (19).

L' $\alpha$ -amylase salivaire dégrade en partie l'amidon et les polysides alimentaires tandis que la lipase décompose une fraction des triglycérides (19, 20).

### **I.11. Débit salivaire**

#### **I.11.1. Fonctionnement général**

Tous les jours et en fonction du patient, le volume de salive sécrété varie. En moyenne, une personne va produire entre 500 mL et 1,5 L de salive par jour. Plusieurs facteurs vont influencer la sécrétion tels que :

- Degré d'hydratation : si déshydratation, arrêt de production de salive pour conserver l'eau dans l'organisme (21).
- Rythme circadien : sécrétion minimale nocturne, maximale au moment du repas
- Selon l'âge et les conditions physique de la personne. (ex : chez le sujet âgé il y a xérostomie dû aux maladies systémiques, les traitements médicamenteux, mais aussi la senescence du parenchyme glandulaire (21)).

### **I.12. Troubles de la sécrétion salivaire – Anomalies fonctionnelles**

Les déficits et les sialorrhées ne sont pas toujours la conséquence propre des lésions salivaires. Ils résultent des troubles généraux (arthrite, syndrome de Gougerot-Sjögren...) sans atteinte du parenchyme salivaire. Ces troubles peuvent d'autre part être accentués par la prise de

certains médicaments : antidépresseurs, psychotropes, anti-acnéiques, antihypertenseurs (1 ; 22). Ils constituent une entité sémiologique :

### I.12.1. Hyposialie-Asialie chronique

La sécheresse buccale est extrêmement fréquente chez les personnes âgées. Elle est souvent négligée et cette sensation peut être classée en déficit salivaire totale (asialie) ou partiel (hyposialie). Elle se traduit par une xérostomie : sécheresse buccale accompagnée généralement par de nombreuses infections.

Ainsi la déshydratation aiguë, les actes chirurgicaux et des affections chroniques comme le tabagisme ou le diabète en sont responsables. Il existe 3 groupes d'hyposialie :

- Les **hyposialies médicamenteuses** qui sont les plus fréquentes et représentent 80% des hyposialies. Les traitements ayant un effet anticholinergique direct (bloqueurs muscariniques, antiparkinsoniens) ou indirect (antidépresseurs, antihistaminiques, antipsychotiques, etc.) provoquent une réduction importante du débit salivaire (figure 6). La prescription de sialogogues tels l'anétholtrihione (Sulfarlem®), le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®) ou sa teinture de Jaborandi peuvent être efficaces. Des salives artificielles en spray comme Artisial®, Syaline spray®, Aequasyal® peuvent également être prescrites avec des conseils hygiénodietétiques. Les hyposialies dues à des toxicomanies sont à rapprocher des déficits salivaires médicamenteux, le chanvre indien notamment altère la neurotransmission cholinergique. Dans la maladie de Parkinson, la sécheresse buccale ne serait peut-être que médicamenteuse (Artane®).
- Les radiothérapies cervico-faciales antitumorales ont pour conséquence de différencier les acinis vers une structure canaliculaires. Pendant l'irradiation, des bains de bouche, un régime semi-liquide ou liquide adapté, ainsi que la prescription de comprimés de bétaméthasone à sucer, améliorent la symptomatologie. Il n'y a guère de traitement efficace de l'**hyposialie séquellaire** mis à part un régime adapté et des salives artificielles (23).



- Les infections auto-immunes : trouble de l'immunité cellulaire humorale avec fabrication d'auto-anticorps comme une xérostomie évolutive apparaît, associée à des manifestations lacrymales et articulaires (polyarthrite rhumatoïde) et réalise alors le classique syndrome de Gougerot Sjögren. On est face à un syndrome sec : sécheresse buccale, oculaire et douleur articulaire. D'autres maladies telles que la sarcoïdose salivaires et l'amylose donnent une hyposialie. La thérapeutique du déficit salivaire des infections auto-immunes, est un sialagogue cholinergique (Physostigmine Générésine®) est néanmoins justifié tant qu'il persiste un peu de parenchyme salivaire fonctionnel.
  
- La réaction du greffon contre l'hôte provoque une infiltration lymphocytaire interstitielle qui prédomine autour des canaux et se complique par la sclérose des acinis et donc un syndrome sec.
  
- Les **hyposialies nutritionnelles** sont méconnues mais sont présents chez les anorexiques, jeunes femmes déprimées suivant un régime strict.
  
- Les autres causes d'asialies chroniques sont rares et mal connues : Les **asialies neurologiques** qui comprennent les psychoses, les syndromes dépressifs, les tumeurs cérébrales, les encéphalopathies, la sclérose multiloculaire, les lymphomes malins non hodgkiniens restent mal connues.
  
- Syndrome de Shy et Drager, dû à la dégénérescence des neurones préganglionnaires
  
- Les pathologies amenant une perturbation de l'équilibre hydroélectrique : les différents types de diabète, vomissement et diarrhée chroniques, déshydratation...

### I.12.2. Sialorrhée

Ce terme désigne l'excrétion salivaire exagérée (et non pas l'écoulement de la salive hors de la bouche, qui peut être la conséquence).

L'**hypersialorrhée** est définie comme l'incapacité à contrôler les sécrétions orales, entraînant un excès de salive dans l'oropharynx. Les différentes étiologies sont les suivantes :

- Les *lésions digestives*, qui peuvent être presque toutes incriminées par mécanisme réflexe : gastrite, lithiase, cancers...
- Les *causes neurologiques* : maladie de Parkinson, crise épileptique, névralgies faciales, encéphalites
- Les *facteurs endocriniens* : hyperthyroïdie.
- Les *facteurs médicamenteux* : pilocarpine, iodures, *Strophantus gratus* dont le principe actif est l'ouabaïne.

La prise en charge de l'hypersalivation est réalisée par des moyens simples comme la prise de bonbons, chewing-gum afin d'activer la déglutition.

Des traitements médicamenteux tels que des anticholinergiques à effet muscariniques (patch de scopolamine) ou les imipraminiques (clomipramine) ou métoclopramine peuvent être utilisés mais avec des résultats médiocres (figure 6).

Le traitement chirurgical par section de la corde du tympan ou ligature des canaux de Wharton et de Sténon peut être discuté dans les cas extrêmes et chroniques.

	Molécules utilisées pour leur effet anticholinergique	Molécules à effet secondaire anticholinergique
Diminution de la sécrétion	<u>Bloqueurs muscariniques :</u> Atropine, Scopolamine, Clidinium, Ipratropium, Oxybutine, Pirenzepine, Propanthéline,	<u>Antidépresseurs :</u> Amitriptyline, Desipramine, Imipramine, Nortriptyline.  <u>Antihistaminique :</u> Dyphenhydramine, promethazine,  <u>Antiarythmique :</u> Dysopiramidine  <u>Antipsychotique :</u> Chlorpromazine, butyrophénone, lithium
Augmentation de la sécrétion	<u>Molécules à effet parasympathomimétique direct :</u> Arécoline, muscarine, pilocarpine	<u>Molécules à effet parasympathomimétique direct :</u> Néostigmine, cisapride

**Figure 7 :** Molécules à usage thérapeutique ayant un effet anticholinergique

## II. Recherche et dosage des médicaments dans la salive

---

### II.1. Les tests salivaires

Les tests salivaires appartiennent à la classe des prélèvements non invasifs car il s'agit d'un examen médical ne nécessitant aucune effraction de la peau.

Les drogues apparaissent généralement dans le fluide oral par diffusion passive à partir du sang, mais elles peuvent aussi se déposer dans la cavité buccale lors d'une administration orale, fumée ou intranasale. Les métabolites des médicaments peuvent également être détectés dans le liquide oral.

Au moins trois éléments doivent être pris en compte lors du prélèvement d'échantillons de liquide oral :

- Le débit du liquide oral,
- L'utilisation concomitante de médicaments,
- Le moment de l'administration du médicament par voie orale (24).

#### II.1.1. Techniques de prélèvement de la salive

Le prélèvement salivaire peut être réalisé de manière assistée ou en auto-prélèvement au laboratoire de biologie médicale, au domicile ou sur un site de dépistage.

- Soit le patient doit cracher ou prélever la salive sous la langue à l'aide d'une pipette. L'échantillon est ensuite recueilli un contenant dédié, sec ou contenant un liquide comme le dispositif de prélèvement Quantisal. Ce dispositif est largement utilisé pour les tests de dépistage de drogue dans la salive.
- Soit un simple prélèvement de salive à l'intérieur de la bouche à l'aide d'une languette ou d'un « coton-tige ». La salive imprègne le dispositif et le laboratoire reçoit ainsi un échantillon sec. C'est par exemple le cas du dispositif FLOQSwabs® (laboratoires Copan®) qui a été utilisé par les autorités françaises entre 2016 et 2021 pour le dépistage des stupéfiants chez les conducteurs.



**Figure 8 :** Écouvillon floqué FLOQSwabs tige plastique bouton nylon salive buccal

Le tableau ci-dessous rapporte quelques exemples de dispositifs de collection de salive.

Nom du collecteur	Mode opératoire
DrugWipe®	Balayage uniquement (langue ou peau)
Collecteur Cozart®	Mousse absorbante plus diluant
Dräger DrugTest®	Mousse absorbante avec diluant
Intercept®	Mousse absorbante avec diluant
OralScreen®	Coussinet en mousse absorbante uniquement, gouttes appliquées sur l'appareil
OralLab®	Tampon en mousse absorbante, collecteur pressé pour appliquer le liquide oral dans la cartouche de test
OraLine®	Application directe dans la cavité buccale ou utilisation d'autres collecteurs
OraTect®	Absorbant directement connecté à l'appareil
Quantisal™	Mousse absorbante plus diluant
SalivaScreen®	Coussinet en mousse absorbante, gouttes appliquées sur l'appareil
Salivette®	Coton-tige qui est ensuite filtré et centrifugé
Toxiquick®	Bourgeon absorbant, fluide oral pressé dans la seringue et appliqué sur l'appareil

**Tableau 2 :** Quelques dispositifs de collecte rapportés dans la littérature (25)

### **II.1.2. Les avantages**

Globalement, lorsque celui-ci est réalisable, il n'existe pas plus simple, moins cher et plus rapide que la réalisation d'un prélèvement salivaire.

Le prélèvement du liquide oral est non invasif, facilement accessible et peut être effectué par n'importe qui, y compris le patient. On peut donc réaliser un suivi thérapeutique posologique à tout moment aussi souvent que l'on souhaite (24).

La collecte peut être effectuée sous observation directe, ce qui réduit les risques de falsification et de substitution.

La mise en place d'une utilisation systématique d'un échantillon de salive dans les procédures visant à contrôler l'absence de consommation de produits stupéfiants au volant ou en milieu professionnelle, traduit bien l'intérêt de ce type de prélèvement.

### **II.1.3. Les inconvénients**

Le principal inconvénient d'un prélèvement salivaire réside dans le fait qu'une concentration salivaire n'est pas nécessairement un bon reflet de la concentration sanguine. Dans ce cas, l'intérêt se voit limité car il devient illusoire de vouloir interpréter une concentration salivaire, et on peut alors tout au plus constater la consommation d'un médicament ou d'une drogue si le résultat est « positif », sans ne pouvoir porter de jugement sur la dose ou le délai écoulé depuis la dernière consommation (25).

D'autre part, le prélèvement peut être difficile pour les personnes gravement malades et celles souffrant de xérostomie.

Il peut exister également une variation de débit, de consistance et de volume du liquide salivaire chez les personnes sous traitements.

La contamination par les saignements gingivaux et les résidus de comprimés non dissous est également un problème car elle peut entraîner l'obtention de fausses concentrations.

## II.2. Caractéristiques communes des substances se prêtant à un dosage salivaire

Les glandes salivaires sont hautement perfusées, ce qui permet un transfert rapide du médicament du sang vers les glandes salivaires. Le passage des drogues dans la salive a pu être modélisé par Matin et al. (26), en deux équations pour les acides et bases faibles.

On utilise classiquement le rapport (S/P) de la concentration salivaire (S) et de la concentration plasmatique (P) pour un xénobiotique donné.

### II.2.1. Mécanisme de diffusion

Le déterminant le plus important du rapport S/P est le mécanisme par lequel les constituants du sang sont transférés du compartiment intravasculaire à la salive en passant par les cellules salivaires. Pour passer d'un compartiment dans l'autre, le médicament doit franchir une ou plusieurs membranes. Les membranes sont formées de cellules liées les unes aux autres d'une manière plus ou moins serrée. Ces cellules reposent sur une membrane basale, elle-même plus ou moins perméable aux molécules. On distingue :

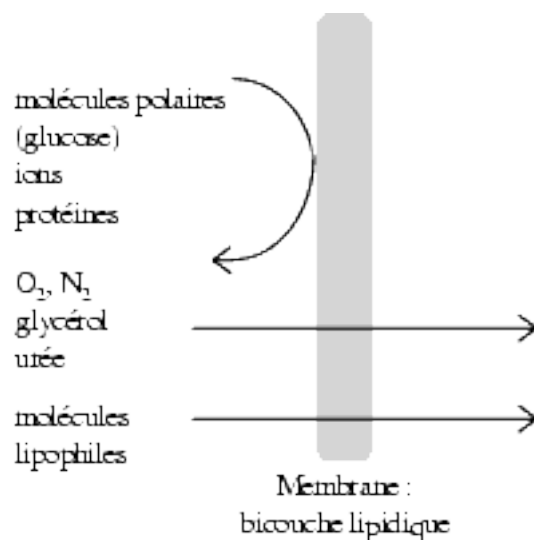
- ◆ Le **passage transcellulaire** : Lorsque les cellules sont serrées les unes contre les autres, le médicament doit traverser les cellules elles-mêmes, c'est-à-dire la membrane cytoplasmique, pour passer d'un compartiment à l'autre.
- ◆ Le **passage paracellulaire** : Lorsque les cellules épithéliales membranaires sont séparées les unes des autres par des jonctions plus lâches, les molécules peuvent passer par ces jonctions appelées « gap junctions ». Le transfert paracellulaire d'une molécule dépend essentiellement de son poids moléculaire et de sa flexibilité.
- ◆ Le **filtre poreux** : Certains épithéliums, comme celui du glomérule rénal, sont percés de pores, orifices qui peuvent laisser passer les molécules de taille inférieure à celui du pore.

Le transfert du médicament et des métabolites du sang à la salive se produit principalement par diffusion passive à travers la bicouche phospholipidique des cellules acineuses. Le passage à travers la bicouche lipidique se fait de façon passive, c'est-à-dire sans nécessiter d'apport d'énergie de la part de la cellule. La bicouche lipidique membranaire constitue une barrière :

- ◆ Imperméable aux ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  etc, aux molécules polaires même non chargées, c'est-à-dire non ioniques, comme le glucose, et aux protéines.
- ◆ Perméable aux molécules non polaires (liposolubles ou hydrophobes) de poids moléculaire faible ou moyen, ainsi qu'aux molécules présentes à l'état gazeux et aux petites molécules de faible polarité.

La migration à travers la membrane se fait de la solution la plus concentrée vers la solution la moins concentrée jusqu'à l'obtention d'un équilibre.

Par conséquent, on considère souvent que la concentration de médicaments dans la salive représente la fraction libre et non ionisée dans le sang. Il s'agit toutefois d'une simplification excessive qui n'est pas valable dans tous les cas. De multiples facteurs parfois non maîtrisés peuvent influencer le rapport S/P des composés diffusibles (27).



**Figure 9** : Diffusion passive à travers une bicouche lipidique

### II.2.2. Le poids moléculaire

Le poids moléculaire semble jouer un rôle mineur dans le passage des médicaments ou substances dans la salive, malgré la règle générale qui veut que les petites molécules diffusent plus facilement que les grandes. Pour les composés hydrophiles, il semblerait qu'un poids moléculaire de 100 g/mol soit la valeur optimale (27). Nous rappelons ici que la plupart des médicaments ont un poids moléculaire qui se situe en entre 100 et 350 g/mol.



### II.2.3. Liaison des protéines

La liaison protéique des médicaments est un autre facteur permettant d'essayer de prédire le rapport S/P. Les xénobiotiques sont liés soit à l'albumine, soit à la glycoprotéine acide 1 et en fonction des pathologies et des conditions physiologiques, la concentration des protéines est susceptible d'être différente. De plus, d'autres médicaments ou métabolites de médicaments liés aux protéines peuvent entrer en compétition sur les sites de liaison des protéines.

Les causes de la variabilité de la fraction libre de la concentration plasmatique du médicament sont les suivantes :

- Contamination passive constitue une porte d'entrée possible vers la cavité buccale et donc la salive totale. Ce cas est bien distinct de la contamination de la salive par une prise orale d'un comprimé ou de fumée de cannabis par exemple.
- Modification physiopathologique de la concentration d'albumine (maladie du foie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique, hyperthyroïdie, grossesse, l'âge, la dénutrition)
- Modification physiopathologie de la concentration en glycoprotéine acide 1 soit augmentation liée à des conditions de stress, après une transplantation rénale, la maladie de Crohn, une tumeur maligne, médicaments inducteurs enzymatiques comme les antiépileptiques ; soit diminué par la grossesse, les contraceptifs par voie orale, nouveau-nés.

Les polymères mucoïdes insolubles sont également capables d'absorber des médicaments. (28).

## II.2.4. Degré d'ionisation

Selon la théorie de la partition, la fraction ionisée de part et d'autre d'une membrane séparatrice dépend du pH réel du milieu et du pKa de la molécule en question.

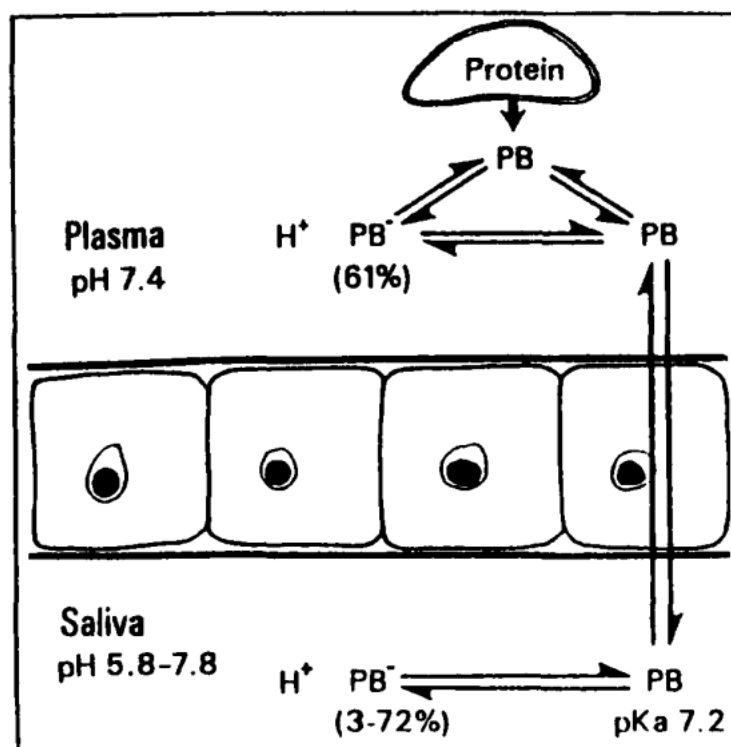
Le pH est différent entre l'espace extracellulaire et l'espace intracellulaire. La concentration totale du médicament est égale à la somme de la fraction ionisée et la fraction non ionisée.

Avec des médicaments acides, donc ionisé à pH physiologique, le rapport salive/plasma diminue avec l'augmentation du pH.

Avec des médicaments basiques, on retrouve la situation inverse.

Chez l'homme, la salive est généralement plus acide que le plasma. Il est donc attendu que le rapport salive/plasma :

- Soit égal ou inférieur à 1 pour les médicaments acides ;
- Soit égal ou inférieur à 1 pour les médicaments basiques ;
- Soit égal ou supérieur à 1 pour les médicaments basiques non liés.



**Figure 10 :** Représentation schématique du rôle du pH salivaire dans la distribution du phénobarbital (PB) entre le plasma et la salive (théorie du partage).

Le rapport salive/plasma théorique peut être calculée à l'aide de l'équation de Henderson-Hasselbach d'après les études de Martin et al (26).

C'est le pH de la salive au moment de la sécrétion qui détermine le partage transmembranaire du médicament et donc sa concentration salivaire. Lorsque la salive pénètre dans la cavité buccale et entre en contact avec l'air, il y a une perte de CO<sub>2</sub> et le pH salivaire augmente.

Chez les personnes saines en bonne santé, le pH de la salive recueillie à faible débit se situe en général entre 6 et 7. Le pH salivaire peut augmenter avec le taux de sécrétion en raison de la formation de bicarbonate ( $\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow 2 \text{NaHCO}_3$ ).

Il reste dans une fourchette relativement étroite dans la salive stimulée alors que le pH de la salive non stimulée est plus variable (40).

En fonction de leur degré d'ionisation dans la salive, les médicaments sont classés en deux groupes :

- Le groupe A : médicaments non ionisés, neutre, faiblement acides, avec un pKa > 1,5
- Le groupe B : médicaments largement ionisés au pH physiologique (moins adapté au suivi thérapeutique).

### **II.2.5. Solubilité lipidique**

Le mécanisme de diffusion nécessite que le soluté soit soluble dans le parenchyme des glandes salivaire donc dans la bicouche de phospholipides constitutive de la membrane :

- Il doit être hydrophobe ou apolaire.
- S'il est hydrophile ou polaire, il doit être de petite taille.

De nombreuses publications indiquent que les propriétés lipophiles des composés organiques, définies par le coefficient de partage huile/eau jouent un rôle important dans l'action des médicaments (27).

	APC	R
théophylline	1.05	1.9
proxiphylline	0.95	3.2
étophylline	0.45	1.9
diprophylline	0.18	0.5
acéphylline	0.10	0.0

**Tableau 3** : Le coefficient de partage apparent (APC) de l'octanol sur le tampon (pH = 7,4, 37°C) et le rapport moyen de la salive sur la fraction de plasma libre R de divers dérivés de la xanthine.

Le tableau montre que le rapport S/P de plusieurs composés de xanthine diminue avec le coefficient de partage apparent octanol/tampon. L'acéphylline semble être la substance la plus hydrophile de cette série et n'a pas du tout pu être détecté dans la salive.

### II.3. Exemple de classe thérapeutique

#### II.3.1.1. Les antifongiques

Il est désormais recommandé de réaliser un ajustement individuel de posologie des antifongiques tels que les azolés, les échinocandines, l'amphotéricine B et la flucytosine, après mesure des concentrations sanguines (ou plasmatiques). Le prélèvement de salive est considéré comme une alternative possible au prélèvement de plasma pour ce suivi thérapeutique des médicaments (TDM). En effet, des études ont été réalisées pour le fluconazole, le voriconazole, l'itraconazole et le kétoconazole. Le fluconazole et le voriconazole ont montré une bonne pénétration salivaire et une forte corrélation entre concentrations salivaires et concentrations sanguines.

### **II.3.1.2. Le fluconazole**

Le fluconazole a une faible liaison aux protéines (12%) et se présente à l'état ionisé dans les conditions physiologique (pH 6-7). Son hydrophobie lui permet de franchir les membranes lipophiles des glandes salivaires.

Dans une étude menée chez 8 patients ayant reçu une dose quotidienne de 50 à 200 mg per os, il a été observé une bonne pénétration dans la salive sans aucune stimulation salivaire (28). En effet, les rapports de concentration S/P du fluconazole étaient de 1,21 (+/- 0,31) en moyenne avec un  $r = 0,98$ , montrant ainsi que les concentrations salivaires sont en moyenne supérieures aux concentrations plasmatiques. ;

Dans l'étude de Laufen et al en 1995, il a été rapporté des résultats similaires avec un rapport S/P de 1,19 obtenue avec un prélèvement de salive non stimulée.

Ces auteurs ont observé une bonne corrélation entre concentrations salivaires et concentrations plasmatiques dès 3-4 heures après la prise et cela pendant 4 à 24 heures. Ils se sont toutefois aperçus que la forme galénique a un impact sur le rapport S/P. En effet, la concentration salivaire du médicament après administration d'une suspension était jusqu'à 80 % supérieur à celle des gélules malgré des concentrations plasmatiques similaires. Cela est probablement dû au médicament résiduel dans la cavité buccale et à l'excellente pénétration salivaire de la molécule par ses propriétés chimiques et moléculaires (29).

### **II.3.1.3. Le voriconazole**

Dans les études menées avec le voriconazole, la dose quotidienne était comprise entre 3 et 5 mg/kg per os (comprimé ou gélules). La période de traitement allait de 4 à 14 jours, avec des échantillons effectués à l'état d'équilibre à plusieurs temps après la prise.

Les rapports S/P observés dans ces études étaient comparables avec une valeur moyenne de 0,56 ( $\pm 0,18$ ) et la distribution salivaire du voriconazole ne semblait pas être affectée par la stimulation du pH, car il s'agit d'une molécule faiblement basique de pKa de 1,76 (30).

La majorité des études ont rapporté une très bonne corrélation entre concentrations salivaires et plasmatiques ( $r = 0,89$  à  $1,08$ ,  $p < 0,0001$  ou  $< 0,001$ ).

#### II.3.1.4. L'itraconazole

Deux études ont examiné la pharmacocinétique salivaire de l'itraconazole. La dose administrée était de 100 mg deux fois par jour. Quelle que soit la forme galénique, des rapports S/P variables et une absence de corrélation entre concentrations salivaires et sanguines ont été observés (29-33).

Les auteurs ont attribué ces phénomènes en grande partie au médicament résiduel dans la cavité buccale et la surestimation des concentrations maximales après administration sous forme de suspension. Cross et al ont, par exemple, rapporté un rapport S/P médian de 0,115 mais variant de 0 à 3,71.

Sous forme de gélules, les concentrations d'itraconazole ou de son métabolite actif (hydroxy-itraconazole) étaient indétectables dans la salive (32).

#### II.3.1.5. Le kétoconazole

Une étude dans le cadre de la prise en charge de candidoses oropharyngées et œsophagiennes a montré que le rapport S/P était au mieux de 0,01, 2 heures après l'administration d'un comprimé de 400 mg, malgré le fait que le kétoconazole soit présent dans la salive jusqu'à 24 heures après administration. La pénétration salivaire du kétoconazole est donc trop faible pour être exploitable (34).

#### II.3.1.6. En résumé les antifongiques :

Molécules	Corrélation	Particularités
Fluconazole	Bonne uniquement pour des dosages entre 3 et 24 heures après la prise	Besoin d'une stimulation salivaire pour obtenir des échantillons
Voriconazole	Très bonne ; $r = 0,89$ à $1,08$	Résultats indépendants de la stimulation salivaire
Itraconazole	Dépend de la forme galénique :	

	Gélule = nulle Suspension buvable = variable	
Kétoconazole	S/P très faible	
Autres molécules	Pas de recherches	

### II.3.2. Les antiépileptiques :

La plupart des antiépileptiques sont lipophiles et traversent la barrière hémato-encéphalique ; ils peuvent donc facilement pénétrer dans la salive à partir du sang. De plus, l'ultrafiltration à travers les pores des membranes des cellules épithéliales glandulaires est une autre voie pour les petites molécules polaires.

Les antiépileptiques basiques avec des constantes pKa plus élevées présentent une plus grande ionisation dans le plasma que ceux basiques avec des constantes de pKa inférieures.

#### II.3.2.1. L'acétazolamide

Le STP de cette molécule n'est pas systématiquement recommandé, étant donné son absence d'interactions médicamenteuses et sa relative bonne relation dose-concentration.

Il s'agit d'une petite molécule avec un pKa de 7,2 qui présente une faible pénétration dans la salive du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques de 95% et de son degré d'ionisation élevé dans des conditions physiologiques (35 ; 36).

Toutefois, deux études ont été réalisées sur des volontaires sains ayant reçu des doses de 250 mg et suggèrent que la salive est une matrice exploitable car, si les rapports S/P sont très faibles (0,001-0,02), la corrélation entre concentrations salivaires et plasmatiques semble très bonne ( $r = 0,99$ ).

#### II.3.2.2. La carbamazépine :

La carbamazépine est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Son STP est très recommandé.

Il s'agit d'une petite molécule de 236,27 g/mol avec un pKa de 13,9. Elle est donc ionisée dans le sang et la salive à un pH physiologique. Sa liaison aux protéines plasmatique est de 75%.

Des études ont montré que le rapport S/P est de l'ordre de 0,26 à 0,44.

Le moment de la collecte de salive doit être pris en compte. D'après Kaewdoug et al (37), la corrélation des concentrations salivaires et des concentrations plasmatiques s'établie lorsque les échantillons sont prélevés directement après l'administration.

De plus, une autre étude a rapporté une corrélation élevée ( $r = 0,93$ ) entre la salive et les concentrations sanguines, en monothérapie (38).

Une corrélation modérément élevée ( $r = 0,77$ ) a été observée en association avec le phénobarbital ou la phénytoïne et aucune corrélation lorsqu'il est utilisé en trithérapie (39).

### **II.3.2.3. Ethosuximide :**

Il s'agit d'une petite molécule de 141,17 g/mol de pKa de 10,73. Elle est donc principalement non chargée dans le sang et la salive au pH physiologique et a une liaison protéique faible. Elle laisse donc présager une bonne pénétration salivaire (40).

Des études ont été entreprises pour évaluer l'utilisation de la salive comme matrice pour effectuer un STP de l'éthosuximide, cependant les données les plus récentes datent de 1986. Les rapports S/P de l'éthosuximide varient de 0,78 à 1,04 et une bonne corrélation entre les concentration salivaires d'éthosuximide et ses concentrations plasmatiques de 0,74 à 0,99 a été observé (41 ; 43).

### **II.3.2.4. Gabapentine :**

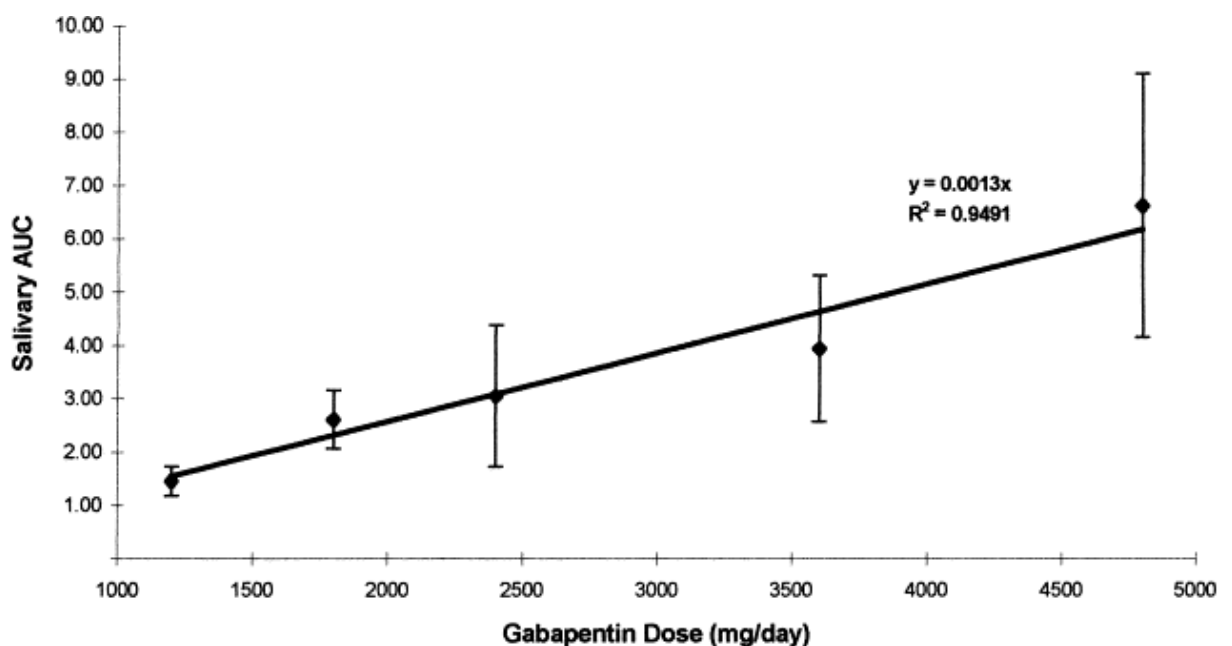
Il n'est pas connu d'interaction médicamenteuse majeure avec cette molécule, cependant l'absorption du médicament est variable d'un individu à un autre, ce qui explique en partie sa pharmacocinétique non linéaire. Ainsi, le STP de la gabapentine est fortement recommandé.

Il s'agit d'une petite molécule de 171,24 g/mol avec deux valeurs de pKa de 3,68 et 10,70 (39). Ainsi elle sera chargée au pH physiologique dans le sang et la salive ce qui laisse présager une faible pénétration dans la salive.



Dans une étude chez 10 patients épileptiques sous gabapentine à une dose allant jusqu'à 4800 mg par jour, les concentrations de gabapentine dans la salive représenteraient que 5 à 10 % de celle du sérum. Cette présente étude montre une forte corrélation avec  $r = 0,94$  entre la salive stimulée et les taux plasmatiques de médicament. Cependant, étant donné que les concentrations salivaires sont bien inférieures à celle du sérum, il est important de valider la méthode analytique sur la plage de valeurs attendues et dans la même matrice (43).

D'après la figure ci-dessous, les niveaux faibles et fluctuants de la gabapentine dans la salive ne fourniront qu'un moyen de confirmer que le patient a pris de la gabapentine. Le suivi thérapeutique médicamenteux ne sera donc pas possible avec la gabapentine.



**Figure 11** : Aire sous la courbe  $\pm$  (écart type moyen) salivaire moyenne du GBP pour tous les patients à chaque dose par rapport à la dose de GBP (mg par jour).

### **II.3.2.5. Lacosamide :**

Le STP n'est pas recommandé systématiquement car le lacosamide présente peu d'interactions médicamenteuses et sa pharmacocinétique est linéaire. Il s'agit d'une petite molécule de 250,29 g/mol avec un pKa supérieur à 12. La molécule n'est chargée, ni dans le sang, ni dans le liquide salivaire au pH physiologique. Elle présente également une faible liaison aux protéines plasmatiques : < 15%. Elle a donc une excellente pénétration dans la salive (44).

Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'utilité de la salive comme matrice pour le STP. Elles ont mis en évidence un rapport S/P de 0,91 à 1,11 et une corrélation de l'ordre de 0,8 à 0,9. Ces valeurs ont été obtenues avec des échantillons prélevés 0,5 à 1 heure après l'administration orale et sans stimulation salivaire (45).

### **II.3.2.6. Lamotrigine :**

Le STP est recommandé pour ce médicament dit « à marge thérapeutique étroite ».

Il s'agit d'une petite molécule de 256,1 g/mol et un pKa de 5,7. Par conséquent une fraction de la lamotrigine sera chargée dans le sang ainsi que dans la salive à pH physiologique.

La molécule est liée à 55% aux protéines plasmatiques. Des études ont observé des rapports S/P allant de 0,42 à 1,26. Ce qui illustre bien l'existence d'une grande variabilité entre les patients (46).

Une autre étude a été menée chez 40 patients épileptiques, âgés de 16 à 73 ans, recevant des doses usuelles de lamotrigine ainsi que d'autres traitements en parallèle. La corrélation entre la dose quotidienne de lamotrigine et la concentration sérique était faible mais significative ( $r = 0,47$ ) (47). Il y avait une forte corrélation entre la concentration de lamotrigine dans le sérum et la concentration salivaire non stimulée ( $r = 0,85$ ) ou stimulée ( $r = 0,94$ ) salive.

### II.3.2.7. Lévétiracétam :

Le STP n'est pas obligatoire étant donné sa pharmacocinétique linéaire et le faible nombre d'interactions médicamenteuses. Il s'agit d'une petite molécule de 170,21 g/mol avec un pKa de 16,1. Elle ne sera donc chargée, ni dans le sang, ni dans la salive au pH physiologique. Cette molécule présente une faible liaison aux protéines plasmatiques de 3%. Toutes ces caractéristiques laissent présager une excellente pénétration dans la salive.

Une première étude, dont le but était de déterminer la corrélation entre les concentrations plasmatiques, salivaires et capillaires de lévétiracétam chez 47 patients épileptiques, a révélé que les concentrations salivaires et plasmatiques étaient fortement corrélées avec un  $r = 0,93$ . Le sexe, l'âge et les autres médicaments antiépileptiques concomitants n'ont exercé aucune influence (48).

D'après les travaux de Mecarelli et al, les concentrations de lévétiracétam dans le sang et la salive seraient linéairement liées aux doses quotidiennes de médicament ( $r = 0,78$ ). Cette étude a été obtenue à partir d'échantillons de salive et de sang chez 30 patients épileptiques recevant un traitement chronique par lévétiracétam en monothérapie ou en traitement d'appoint (49).

Pour Grim et al, les 40 patients étaient sous lévétiracétam à dose usuelle pendant au moins 4 semaines avant le prélèvement. Les échantillons de sérum et de salive ont été analysés par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) dans deux laboratoires qui ont observés des rapports S/P de l'ordre de 0,4 et des corrélations entre concentrations salivaires et sériques de l'ordre de 0,9 (50).

Cependant Lins RL se sont interrogés sur l'impact du moment de prélèvement et de la forme galénique (51). Chez 4 sujets sains ayant pris une dose orale unique de 750 mg sous forme de solution 10% et 4 autres sujets ayant reçu 750 mg sous forme comprimé, ils ont mesuré des concentrations de lévétiracétam dans le plasma et la salive pendant 24 heures. Pour la solution, le rapport S/P se stabilisait uniquement 4 heures après la prise alors qu'il restait constant durant les 24 heures pour le comprimé.

### II.3.2.8. Oxcarbazépine

L'oxcarbazépine est une pro-drogue dont le métabolite actif est la mono-hydroxycarbazépine. Le STP est recommandé pour ce métabolite actif. Ce dernier est une petite molécule dont le poids moléculaire est de 254,29 g/mol et dont le pKa est de 1,5. Elle est principalement non chargée dans le sang et la salive au pH physiologique. Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 40% (40).

Ces caractéristiques laissent envisager une bonne pénétration de la mono-hydroxycarbazépine dans la salive.

Une première étude de 1982 concerne 7 volontaires sains sous 600 mg d'oxcarbazépine par jour, chez qui des échantillons de sérum et de salive stimulée ont été prélevés pendant 72 heures (52). Une bonne corrélation  $r = 0,91$  a été observée entre les concentrations sériques et salivaires de 8 à 72 heures après administration.

Cependant une autre étude également ancienne (1986) n'a pas confirmé ces résultats (53). En effet, celle-ci a inclus 17 patients épileptiques ambulatoire avec une dose moyenne de 22,7 mg/kg/j. En utilisant la salive non stimulée cette fois-ci, ils auraient obtenu un rapport salive/plasma de 0,65 et un  $r = 0,75$  soit une mauvaise corrélation.

Une autre étude de 2004 a été réalisée chez 28 patients épileptiques sous oxcarbazépine (54). Les échantillons de salive non stimulés ont été prélevés et congelés jusqu'à l'analyse et ceux de sang ont été obtenus par phlébotomie. Après analyse, le rapport moyen salive/sérum était de 0,96 et il y avait une corrélation positive avec  $r = 0,941$ . Les résultats de l'étude actuelle indiquent que la relation entre la salive qui s'écoule librement (non stimulée) et les concentrations sériques de mono-hydroxycarbazépine est suffisante pour le suivi thérapeutique des médicaments.

### II.3.2.9. Pérampanel

Le pérampanel a une pharmacocinétique linéaire avec une relation dose-concentration assez prévisible. Le STP de cette molécule n'est donc pas recommandé systématiquement. Cependant, il existe un fort risque d'interactions médicamenteuses du fait de son métabolisme par le CYP3A4.

Le pérampanel a un poids moléculaire de 362,9 g/mol et il se trouve sous forme ionisé au pH physiologique puisque son pKa est de 4,01. Avec son grand poids moléculaire et sa liaison protéique élevée de 98%, ces paramètres prédisent une pénétration relativement faible du perampanel dans la salive. Au vu de l'absence de donnée sur l'utilisation de la salive comme matrice pour le STP du perampanel lors de la rédaction de cet article, des études supplémentaires sont nécessaires (55 ; 56).

### **II.3.2.10. Phénytoïne**

De nombreuses recherches ont été menés pour évaluer l'utilisation de la salive comme matrice pour le STP de la phénytoïne car le STP de cette dernière est très pratiqué.

La phénytoïne est une petite molécule dont le poids moléculaire est de 256,26 g/mol.

C'est un acide faible qui présente un pKa de 8,3 ; elle est donc principalement retrouvée dans le sérum et la salive. La liaison aux protéines plasmatiques atteint 92%.

On retrouvera une bonne pénétration de la fraction de la phénytoïne non liée aux protéines plasmatiques (57).

Une récente étude de 2015 menée chez 24 volontaires sains, après une dose unique de phénytoïne, montre que les concentrations plasmatiques salivaires sont bien corrélées aux concentrations sanguines ( $r > 0,99$ ) (58).

Cependant dans la même année, une étude chez 116 patients sous trithérapie incluant la carbamazépine, la phénytoïne, et le phénobarbital depuis au moins 3 mois, a obtenu une moins bonne corrélation entre la salive et les concentrations sanguines ( $r = 0,75$ ) (59).

Une publication de Reynolds F et al montre qu'il serait préférable de prélever la salive sans stimulation afin d'obtenir des concentrations plus élevées dans les échantillons (59).

### **II.3.2.11. Le phénobarbital**

Le phénobarbital est le chef de file des barbituriques. C'est une molécule peu maniable et présentant un dangereux profil de toxicité et de nombreuses interactions médicamenteuses. Son STP est très recommandé.

Le phénobarbital est une petite molécule avec un poids moléculaire de 232,23 g/mol, un pKa de 7,3 et une liaison aux protéines plasmatiques de 55%. Au pH physiologique, le

phénobarbital est chargé à environ 50% dans le sang et le liquide buccal, de sorte que sa pénétration dans la salive soit peu fiable.

De nombreuses études sur le dosage salivaire du phénobarbital ont été réalisées. Elles ont montré qu'il existait une bonne corrélation entre les concentrations salivaires du phénobarbital et celles dans le sang du phénobarbital libre ( $r = 0,64-0,99$ ) ou du phénobarbital total ( $r = 0,64-0,98$ ) (58, 60).

Deux études ont démontré que la distribution du phénobarbital dans la salive dépend du pH salivaire. Les différences de pH entre le plasma et la salive peuvent influencer la concentration du phénobarbital. En effet, dans une étude publiée par McAuliffe et al en 1977, a permis de déterminer les concentrations de phénobarbital dans la salive et le sérum chez 115 patients. Tout cela grâce à une formule permettant de corriger l'effet du pH salivaire sur la concentration du médicament dans la salive :

$$\text{corrected salivary [PB]} = \text{measured salivary [PB]} \times y \text{ where } y = 10^{1,57 \times 10 - 0,253 \text{ pH}}$$

L'étude conclue qu'il n'existe aucune corrélation entre la concentration salivaire et les concentrations sanguines de phénobarbital libre jusqu'à ce que la concentration salivaire soit ajustée ( $r = 0,91$ ).

On retrouve la même conclusion pour l'étude publiée par Nishihara K et al (61). Il semblerait que, la meilleure corrélation entre les concentrations plasmatiques totale du phénobarbital et sa concentration salivaire, ait été obtenu pour un pKa salivaire de 7,41 ( $r = 0,96$ ).

Cependant dans d'autres études (58 ; 62 ; 63), aucune modification du coefficient de corrélation n'a été démontré malgré la modification du pH et du pKa salivaire.

### **II.3.2.12. Le topiramate :**

Le topiramate a un poids moléculaire de 339,39 g/mol, un pKa de 11,09 et une liaison aux protéines plasmatiques de 20%.

Chez 30 patients, une étude de Michel V Miles et al a montré une forte corrélation ( $r = 0,97$ ) entre concentrations sériques et salivaires (64). Dans cette étude, le rapport S/P était de 0,89.

Une autre étude a proposé de bénéficier de cette bonne corrélation en appliquant une équation de régression pour estimer la concentration sérique à partir de la concentration salivaire (65).

Les particularités de ces deux études c'est qu'elles ont recueilli de la salive non stimulée chez tous les patients, il est donc raisonnable de recueillir des échantillons salivaires non stimulés. De plus, il semblerait que l'on puisse trouver une corrélation entre les concentrations pour des patients prélevés avant ou après la prise du topiramate. Le moment du prélèvement n'a donc pas d'importance.

### **II.3.2.13. Acide valproïque**

L'acide valproïque est une petite molécule avec un poids moléculaire de 144,21 g/mol. C'est un acide faible avec un pKa de 4,9, ce qui indique qu'il est principalement ionisé à un pH physiologique dans le sang et la salive, et sa liaison aux protéines plasmatiques varie de 74 à 93 %. Cela prédit une pénétration faible et irrégulière de l'acide valproïque dans la salive.

D'après une étude chez 6 volontaires sains et après une dose unique en intraveineuse de 1000 mg d'acide valproïque, il n'y aurait qu'une faible corrélation entre les concentrations sériques d'acide valproïque totale et la concentration dans la salive ( $r = 0,42$ ) et d'acide valproïque libre ( $r = 0,123$ ) (66).

Cependant, une autre étude a rapporté des corrélations positives chez deux hommes adultes qui ont reçu 600 mg d'acide valproïque à jeun.

Les échantillons de salive stimulée ont été prélevés 4 heures après la prise du médicament. Il semblerait qu'il existe une corrélation pour les deux sujets avec un coefficient de corrélation  $r = 0,97$  pour le sujet A et un  $r = 0,94$  pour le sujet B (67).

### II.3.2.14. En résumé les antiépileptiques :

Molécules	Corrélation	Particularités
Acétazolamide	R = 0,99	
Carbamazépine	R = 0,93 monothérapie R = 0,77 bithérapie R = 0 trithérapie	Plus on augmente le nombre d'antiépileptiques en association plus la corrélation diminue. Le prélèvement doit se faire directement après l'administration
Ethosuximide	R = 0,74 à 0,99	
Gabapentine	R = 0,94 salive stimulée	Dose journalière jusqu'à 4800 mg
Lacosamide	R = 0,84	
Lamotrigine	R = 0,85 (salive non stimulée) R = 0,94 (salive stimulée)	
Lévétiracétam	R = 0,93	Pas d'influence par le sexe, l'âge, et prise d'autres antiépileptiques Heure du prélèvement dépend de la forme galénique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprimé n'importe quand</li> <li>- Solution uniquement 4 heures après administration</li> </ul>
Oxcarbazépine	R = 0,914 salive stimulée R = 0,65 salive non stimulée R = 0,941 salive non stimulée et congelée avant analyse	
Pérampanel	Absence de données	
Phénytoïne	R = 0,9947 monothérapie R = 0,75 trithérapie	Préférable d'utiliser la salive non stimulée
Phénobarbital	R = 0,64 à 0,99 R augmente si ajustement du pH et du pKa salivaire	Coefficient de corrélation identique pour le phénobarbital libre et total.
Topiramate	R = 0,97	Salive non stimulée Moment de prélèvement n'a aucun impact sur R.



Acide valproïque	RA = 0,97 et RB 0,93	Importance de prendre la molécule à jeun.
------------------	----------------------	---

### II.3.3. Les antipsychotiques :

Le STP des médicaments antipsychotiques est un outil essentiel de la prise en charge des patients car, globalement, l'observance est mauvaise chez les patients sous traitement. Environ 40% des patients schizophrènes ne respectent pas leur prise thérapeutique.

La plupart des antipsychotiques sont des composés lipophiles et basiques. Il est donc attendu que le rapport S/P soit supérieur à 1.

#### II.3.3.1. Le lithium

Une étude (67) a porté sur 10 hommes et 15 femmes tous âgés entre 20 et 50 ans. Tous les patients sont sous carbonate de lithium avec un dose journalière de 900 mg depuis 4 mois à 13 ans. Des échantillons de salive non stimulée ont été prélevés au même moment où les échantillons de salives ont été prélevés.

Les résultats de la comparaison des ions lithium entre le sérum et la salive 12 heures après la dernière prise du médicament montre une bonne corrélation  $r = 0,8601$  entre la salive et le sérum ainsi que les résultats 2 heures après la dernière prise  $r = 0,93$ . L'utilisation de la salive pour la détermination de la concentration de lithium dans le sérum est possible chez les patients maniaco-dépressifs lors d'un traitement hospitalier, dont l'état est stable.

#### II.3.3.2. Étude sur 11 antipsychotiques et 5 métabolites :

A l'aide de la méthode de chromatographie liquide ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse, Lisbeth Patteet et al proposent de quantifier 11 antipsychotiques couramment utilisés et 5 de leurs métabolites. (69)

L'étude a été menée chez 85 patients. Les échantillons de salive ont été collectés à l'aide d'un dispositif de collecte Quantisal, 12 heures après la dernière prise de médicament afin de mesurer des concentrations résiduelles.

Les résultats en fonction des molécules sont résumés dans le tableau suivant :

Antipsychotic	pKa	Pb (%)	n	No. Samples		Mean	Median	SD	Q1	Q3	Range	Regression Line	R <sup>2</sup>
				<200 µL NOF†									
AMI	9.4	17	10	1		13.42	6.01	19.03	3.68	12.43	1.04–68.66	y = 5.24x + 377.77*	0.68*
ARI	7.6	>99	15	1		0.21	0.15	0.11	0.12	0.32	0.07–0.39	y = 0.12x + 16.18	0.53
BRO	—	90	2	2		—	—	—	—	—	1.25–4.71	—	—
CLO	3.7; 7.6	95	15	1		2.75	1.50	3.84	1.04	2.16	0.53–15.57	y = 1.87x + 197.68	0.13
NORCLO	—	—	15	1		3.69	2.15	3.91	1.60	2.91	0.97–14.07	y = 3.99x - 27.60	0.23
HAL	8.3	90	7	0		6.28	4.17	3.93	3.60	8.09	2.36–14.05	y = 3.68x + 4.99‡	0.64‡
RHAL	—	—	7	0		28.50	13.53	33.30	9.62	26.00	7.48–107.27	y = 12.24x + 18.83‡	0.78‡
OLA	5.0; 7.4	93	20	3		6.44	3.25	6.39	1.68	9.97	0.16–21.62	y = 0.20x + 128.08	0.00
NOROLA	—	—	19	2		3.93	2.6	3.80	1.37	4.36	0.50–13.16	y = 0.69x + 15.31	0.03
PAL	2.6; 8.2	74	21	1		1.75	1.30	1.36	0.78	2.34	0.19–5.12	y = 0.91x + 24.10	0.14
PIP	4.2; 8.0	—	2	0		—	—	—	—	—	1.26–15.76	—	—
QUE	3.3; 6.8	83	25	5		1.54	1.33	0.96	0.78	1.86	0.30–4.26	y = 1.71x - 17.89	0.49
7OH-NDA-QUE	—	—	24	5		1.85	1.48	1.29	1.09	2.09	0.64–6.65	y = 4.77x - 17.01	0.62
7OH-QUE	—	—	23	5		5.35	4.76	3.20	2.28	7.11	1.54–13.20	y = 8.67x - 15.62	0.64
RIS	3.1; 8.2	89	11	3		2.53	2.27	1.88	1.05	2.95	0.91–7.77	y = 0.98x + 9.29	0.45
9-OH-RIS	—	74	9§	3		1.69	1.43	1.51	0.74	1.81	0.39–5.64	y = 0.78x + 13.29	0.27
ZUC	3.4; 6.1	98	4	1		0.66	0.73	0.30	0.51	0.88	0.20–0.99	y = 0.69x - 0.65‡	0.44‡

\*One sample was determined as outlier (serum 213 ng/mL; OF 14,624 ng/mL).  
†Samples which contained less than 200 µL of neat oral fluid (NOF) were excluded from the calculations (n = 10). For every APs the pKa and the % Pb is also given.  
‡Data are not reliable because only a limited number of concentrations were available.  
§Two patients were taking both RIS and PAL, these data were excluded from the calculations.

**Tableau 4 :** Moyenne, médiane, écart-type, percentiles de 25% et 75% (Q1 et Q3) et plage des rapports salive/sérum, ainsi que l'équation de régression et le coefficient de corrélation de tous les antipsychotiques trouvés dans les échantillons des patients n = 79.

On observe que le rapport salive/sérum est supérieur à 1 pour tous les principes actifs sauf pour l'Aripiprazole (0,21) et pour le Zuclopenthixol (S/Sé = 0,66).

D'après la figure ci-dessous, on observe que le coefficient de corrélation (R<sup>2</sup>) de chacune des molécules restent faible (r<sup>2</sup> = 0 à 0,78).

Ainsi, il ne semble pas possible de prédire une concentration sanguine en fonction de la concentration salivaire pour ce panel de molécules.

### **II.3.3.3. L'halopéridol :**

Jain et al ont comparé les concentrations d'halopéridol dans la salive et le sérum après dosage par une méthode de chromatographie en phase liquide (CL) couplée à un détecteur (UV) (70). La salive a été collecté après stimulation des glandes salivaires en utilisant de l'acide citrique. Ces auteurs ont observé que le rapport S/Sér était de l'ordre de 2,3 et une très bonne corrélation entre les 2 matrices ( $r^2 = 0,99$ ). Ce rapport était plus faible que celui de l'étude de Lisbeth Patteet (S/Sér = 6,28), soulignant l'importance de la stimulation des glandes salivaires pour le dosage de l'halopéridol.

### **II.3.3.4. Le rispéridone :**

Le STP de la rispéridone repose sur la mesure de la rispéridone elle-même et de son métabolite, la 9-OH rispéridone (9-OH-RIS) également nommé palipéridone.

Saracino et al. ont recueilli des échantillons de sang et de salive auprès de 6 patients (4 hommes, âge moyen = 28 ans ; 2 femmes, âge moyen = 35 ans) soumis à un traitement oral par Risperdal® à des doses quotidiennes comprises entre 2 mg et 16 mg. Une excellente corrélation ( $R^2 = 0,99$ ) a été observée entre les deux matrices (71).

### **II.3.3.5. L'amisulpride et les neuroleptiques atypiques :**

Une étude sur l'amisulpride, l'aripiprazole et le déhydroaripiprazole, la clozapine et la norclozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et de la 9-hydroxyrispéridone, et le sulpiride dans le plasma, le sérum, la salive et le sang total a été publiée par Fisher et al (72). Il y avait 101 échantillons provenant de 90 patients (56 hommes et 34 femmes ; et seulement 5 échantillons pour l'aripiprazole, l'amisulpride et le sulpiride). Les concentrations plasmatiques et les concentrations dans la salive de l'amisulpride étaient similaires, tandis que les concentrations de l'aripiprazole et du déhydroaripiprazole dans la salive étaient d'environ 8 % de celles du plasma, ce qui reflète la liaison faible pour l'un, et forte pour l'autre, de ces composés aux protéines plasmatiques. Pour les autres analytes, les concentrations

plasmatiques étaient 2 à 4 fois plus élevées que les concentrations dans la salive. D'une façon générale, il y avait une mauvaise corrélation ( $R^2 = 0,3-0,7$ ) entre les concentrations plasmatiques et les concentrations, suggérant ainsi que l'ensemble de ces antipsychotiques ne sont pas de bons candidats pour le STP. Seuls la rispéridone et l'halopéridol pourraient donnés des résultats intéressants.

#### II.3.4. En résumé les neuroleptiques :

Molécule	Méthodes de prélèvement	R <sup>2</sup>
Lithium	Après 2 heures R 2 Après 12 heures R 12 Sans stimulation salivaire	R 2 = 0,93 R 12 = 0,8601
Amisulpiride	12 h après la dernière prise	0,68
Aripiprazole	12 h après la dernière prise	0,53
Clozapine	12 h après la dernière prise	0,13
Halopéridol	12 h après la dernière prise	Sans stimulation : 0,64 Avec stimulation : 0,99
Olanzapine	12 h après la dernière prise	0
Palipéridone	12 h après la dernière prise	0,14 pour le palipéridone seul sinon 0,99 avec prise en compte du rispéridone
Quétiapine	12 h après la dernière prise	0,49
Rispéridone	12 h après la dernière prise	De 0,45 à 0,99

#### II.3.5. Antidépresseurs

Pour les antidépresseurs de nouvelle génération tels que la venlafaxine, le citalopram, paroxétine, fluvoxamine, sertraline, fluoxétine, clomipramine et leurs métabolites, Castro et al ont développé une méthode chromatographie liquide couplé à la spectrométrie de masse

pour l'analyse d'échantillons de salive. Cette méthode incluait également des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine et nortriptyline).

Dans cette étude, les échantillons de salive et de plasma ont été recueillis chez 5 patients à 4 occasions. Trois d'entre eux étaient sous 150 mg par jour de venlafaxine et les deux autres sous 75 mg par jour (73).

Le rapport concentration de venlafaxine dans le plasma par la concentration de venlafaxine dans la salive a été calculé pour chaque patient. Les concentrations dans la salive étaient plus élevés que les concentrations plasmatiques. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la venlafaxine est une base faible. Pour chaque patient, la corrélation entre les concentrations plasmatiques et les concentrations salivaires puis plasmatique non liée/salive ont été analysé par régression linéaire et seulement un seul patient sur les cinq a obtenu un coefficient de détermination  $R^2 > 0,8$ . Ainsi les résultats obtenus dans cette étude ne montrent pas une bonne corrélation entre le taux de venlafaxine dans la salive et le plasma.

Patient		Min.	Max.	Moyenne	CV	$r^2$
1	ROF/PL	2.4	5.5	4.0	30.9	0.631
	ROF/PL-FF	4.0	6.8	5.0	25.6	0.848
2	ROF/PL	4.2	7.7	5.5	28.3	0.239
	ROF/PL-FF	6.5	8.7	7.7	12.9	0.332
3	ROF/PL	3.4	9.0	6.9	35.7	0.178
	ROF/PL-FF	4.9	25.0	14.4	57.2	0.028
4	ROF/PL	3.6	6.3	4.8	24.2	0.245
	ROF/PL-FF	6.9	16.9	13.1	33.6	0.252
5	ROF/PL	2.3	8.6	4.3	69.6	0.027
	ROF/PL-FF	7.3	23.3	12.5	58.8	0.101

**Tableau 5** : Étude de corrélation salive/plasma sur de la venlafaxine

Ainsi, très peu d'études sur les antidépresseurs de nouvelles générations ont été réalisées. De plus, les études sur les antidépresseurs tricycliques et inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ne nous permettent pas de conclure sur la corrélation des concentrations salivaires et des concentrations dans le sang.

### II.3.6. En résumé les antidépresseurs :

Molécules	Méthodes de prélèvement	R <sup>2</sup>
Venlafaxine		De 0,101 à 0,843 (variation inter-individuelle +++)
Fluvaxamine, Sertraline, Fluoxétine, Clomipramine	Étude non concluante	

### II.3.7. Les antiarythmiques et antihypertenseurs :

#### II.3.7.1. La digoxine :

Les premiers travaux sur la digoxine et sa concentration salivaire datent de 1979 et étaient très encourageants. En effet, l'étude de Huffman et al a montré une excellente corrélation linéaire ( $r = 0,99$ ) entre les concentrations salivaires et sériques de digoxine. De plus, le rapport salive/sérum pour la concentration de digoxine était de  $0,78 \pm 0,07$  (74). On retrouve également les mêmes conclusions dans une étude de 1987 menée chez 50 patients hospitalisés avec un  $r = 0,96$  et un rapport salive/sérum de  $0,67$  (75).

Une autre étude permet de nous apporter une information complémentaire sur la corrélation. Il semblerait que la concentration salivaire de digoxine diminue avec l'augmentation du taux de production de salive (76).

La dernière étude publiée en 2003 a rapporté une variabilité individuelle chez 18 patients portant sur des nourrissons, des enfants et des adolescents sous digoxine depuis 10 jours à 15 avec un très mauvais rapport moyen des concentrations plasmatiques/ salive de  $2,8$  et un excellent coefficient de corrélation  $r = 0,83$ . Cependant, la variabilité individuelle marquée dans le rapport de concentration salive/plasma exclut l'utilisation de la salive pour prédire la concentration plasmatique de digoxine (77).

### **II.3.8. Les antihypertenseurs :**

Dans la seule étude concernant l'ensemble des classes thérapeutiques utilisées dans l'hypertension, aucune corrélation entre la concentration plasmatiques et salivaires n'a été démontré. Ils ont juste validé leur méthode et étudié les rapports entre les concentrations plasmatiques et salivaires ainsi que les rapports de concentrations urinaires et salivaires. Ils en ont conclu qu'il serait possible de réaliser et comparer les concentrations urinaires et salivaires du nébivolol et de la nifédipine (78).

### **II.3.9. La théophylline :**

Globalement les études sur la théophylline montrent un bon rapport concentration salive/sérum, avec également une bonne corrélation entre les concentrations des 2 matrices plasma et la salive stimulée ( $R > 0,9$ ) (79 ; 80).

### **II.3.10. Les antalgiques non opioïdes :**

#### **II.3.10.1. Le paracétamol**

Les premières études sur le dosage salivaire du doliprane (1973) ont rapporté une corrélation modeste entre la concentration salivaire et la concentration plasmatique ( $r > 0,45$ ) jusqu'à 125 minutes après la prise de paracétamol (81). En 2000, Hahn et al se sont intéressés à la corrélation entre concentration salivaire et concentration plasmatique après administration rectale et orale de paracétamol chez 24 femmes âgées de 18 à 60 ans (82). Les patientes ont reçu des suppositoires de 2000 mg de paracétamol après l'opération et des doses orales de 1000 mg à 4 et 8 heures après l'opération. Après l'administration rectale, la régression linéaire a donné un excellent coefficient de corrélation  $r = 0,96$  et un rapport salive/sérum = 0,99. Il en a été de même après l'administration par voie orale avec un coefficient de corrélation  $r = 0,90$  et un ratio de 1 entre les 2 matrices.

Plus tard, dans les années 2010, des recherches se sont intéressées à la mesure salivaire du paracétamol dans le cadre d'intoxications volontaires. Une première étude concernait 21 patients adultes présentant une intoxication volontaire avec un rapport plasmatique/salivaire de 0,77 et une bonne corrélation de  $r = 0,91$  (83). Une seconde étude ayant inclus 56 patients avec une dose médiane déclarée de paracétamol de 10 g et des prélèvements réalisés 4 heures après l'ingestion, a également rapporté un très bon coefficient de corrélation ( $r = 0,97$ ) entre concentrations plasmatiques et salivaires. Même si dans cette dernière étude une légère surestimation des concentrations plasmatiques était obtenue à partir de la mesure salivaire, il semblait que dans le cadre d'une intoxication volontaire la concentration salivaire en paracétamol soit un assez bon reflet de la concentration plasmatique. (84)



## Discussion

---

Je me suis d'abord penchée sur la sphère infectieuse avec les antifongiques. Cette classe thérapeutique est sujette à une très grande variabilité pharmacocinétique, alors même qu'une exposition trop importante est associée à un risque important d'effets toxiques et qu'une sous-exposition sera associée à un échec au traitement ; fût-il préemptif, prophylactique ou curatif. C'est pour ces raisons que le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) d'antifongiques comme le voriconazole, le posaconazole, l'itraconazole et la flucytosine, est consensuellement recommandé.

Le voriconazole et le fluconazole ont démontré une pénétration substantielle dans la salive. Une forte corrélation entre les concentrations de médicament dans la salive et dans le plasma a été observée pour ces deux médicaments quel que soit le délai écoulé depuis l'administration.

Pour l'itraconazole, aucun métabolite actif n'a été détecté dans la salive alors que la mesure de ce dernier est importante (il participe à l'activité antifongique). Un STP sur la base d'une concentration salivaire n'est donc pas envisageable pour cette molécule.

De façon assez surprenant, dans la sphère infectieuse, je n'ai pas retrouvé d'autres études concernant les antibiotiques ou antiviraux permettant d'envisager qu'un STP à l'aide de la salive soit possible.

Une riche bibliographie assez riche existe pour les antiépileptiques. Ceci est assez logique car une activité intense de STP existe pour cette classe, qu'il s'agisse des molécules anciennes comme l'acide valproïque ou la carbamazépine, ou de molécules plus récentes comme l'oxcarbazépine ou la gabapentine. Cependant, les études publiées rapportent le plus souvent un nombre limité de sujets (10 à 20). Toutefois, pour la carbamazépine, l'éthosuximide, le lacosamide, la lamotrigine, le levetiracetam, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, le topiramate et l'acide valproïque, des preuves raisonnables ont été apportées pour supporter l'idée que le dosage salivaire soit possible. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour les autres antiépileptiques.

Concernant les antidépresseurs, je n'ai trouvé aucune publication intéressante, hormis une portant sur la venlafaxine suggérant qu'un STP à base de la salive soit inenvisageable. La plupart des publications disponibles à ce jour, rapportent le développement de méthodes analytiques pour réaliser la mesure d'antidépresseurs, mais aucune étude explorant

concrètement les liens entre concentrations salivaires et concentrations sanguines n'a été publiée.

Pour les antipsychotiques le nombre de publication est plus important. Concernant le lithium, dans la salive non stimulée, il est environ deux à trois fois plus élevé que les niveaux sériques, les ions lithium étant activement sécrétés dans la salive. La demi-vie d'élimination dans la présente étude a été estimée pour la salive  $t = 34,6$  h et le sérum  $t = 24$  h. De plus, la concentration en ions lithium au niveau de la salive augmente et diminue en fonction de la concentration sérique, on peut donc parler de transport réversible. Ce qui prouve que son dosage salivaire pourrait être intéressant chez les patients sous lithium dont l'état est stable. Pour la clozapine, l'hypersalivation est un effet indésirable fréquent et augmente donc le pH salivaire. Le passage entre le sang et la salive est très faible, presque indétectable. Les méthodes actuelles ne sont pas assez sensibles pour détecter cette substance dans la salive. Pour l'aripiprazole, les concentrations dans le liquide buccal seraient environ 12 fois inférieures à celles dans le plasma, probablement en raison de la forte liaison protéique plasmatique (plus de 99%), ce qui suggère que le STP à base de salive ne sera pas réalisable. Il en est de même pour le zuclopenthixol.

Une étude portant sur la rispéridone et son métabolite (9-hydroxyrispéridone) est encourageante, mais a été menée sur un faible nombre de patients.

L'halopéridol, quant à lui, a un excellent coefficient de corrélation uniquement si l'échantillon est fait à partir d'une salive stimulée contrairement à tous les autres antipsychotiques.

Concernant la sphère cardiaque, peu d'études ont été entreprises pour les antihypertenseurs. Leur but est essentiellement de décrire et valider des méthodes analytiques dédiées au STP salivaire des médicaments antihypertenseurs. Il sera important que des études explorent concrètement la faisabilité de surveiller les concentrations salivaires, car le suivi de l'observance des traitements antihypertenseurs grâce au STP est un outil en plein développement.

Par ailleurs, les résultats actuels sur une petite cohorte ont montré une meilleure performance salivaire pour le nébivolol et la nifédipine, tandis que les sartans ont montré un taux de pénétration plus faible dans la salive.

La digoxine fait partie des premières molécules dont le STP a été rendu obligatoire notamment à cause de sa toxicité et de sa marge thérapeutique étroite. C'est la raison pour laquelle, il

existe de vieilles publications des années 70-90. De nos jours, cette molécule est moins prescrite. Il est bien connu que la digoxine est concentrée dans les muscles et d'autres tissus, y compris les érythrocytes. Par conséquent, dans la salive non stimulée, la concentration de digoxine n'était pas corrélée avec la concentration totale ou libre du sérum, mais avec la concentration dans les érythrocytes. Des auteurs ont également suggéré une accumulation dans les glandes salivaires. Il se pourrait donc que la salive non stimulée reflète la concentration intracellulaire de digoxine et la salive stimulée la concentration de digoxine libre dans le plasma. Le rapport salive/sérum de la concentration de digoxine varie avec la transition d'une dose faible à l'état d'équilibre et avec l'augmentation du débit salivaire. Ces deux effets doivent être pris en compte lors de l'interprétation du rapport salive/sérum et ils peuvent expliquer les résultats contradictoires de la littérature puisque dans deux études nous avons trouvé une excellente corrélation et une autre étude a conclu l'inverse.

Globalement pour la sphère antalgique non opioïde, de nombreuses études ont été menées autour du paracétamol et notamment sur le dosage salivaire dans la prévention et le diagnostic de sa toxicité. Il a été conclu qu'il existait un bon coefficient de corrélation que ce soit pour son administration rectale ou orale. Cependant il a été rapporté dans la dernière étude de 2010 une légère surestimation des concentration plasmatiques obtenue à partir de la mesure salivaire. Dans le cas d'une intoxication volontaire, cette surestimation sera toutefois négligeable.

## Conclusion

---

La salive est vue depuis longtemps comme une alternative séduisante aux classiques prélèvements sanguins.

Cependant, nous avons montré que peu d'études ont permis de répondre à la questions clé que nous nous posions : pour quels médicaments sujets à un ajustement individuel de posologie pourrions-nous remplacer un prélèvement sanguin par un prélèvement salivaire ? En l'état, la littérature rapporte le plus souvent des méthodes analytiques permettant une mesure dans la salive, ce qui est effectivement un premier écueil à franchir. Il existe toutefois quelques molécules pour lesquelles un suivi thérapeutique pharmacologique est obligatoire ou est fortement recommandé. C'est le cas notamment de quelques antifongiques et de quelques antiépileptiques. Pour d'autres molécules, soit les résultats des études ont confirmé que leurs propriétés physicochimiques n'étaient pas en faveur d'un passage salivaire, soit il a été observé que la salive n'est pas un bon reflet de la concentration sanguine.

## Références bibliographiques

---

1. Devoize L, R D. Salivation. EMC - Médecine Buccale. 1 janv 2010
2. Glandes salivaires – Dermatologie buccale [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://dermatologiebuccale-nice.fr/anatomie-et-histologie-de-la-muqueuse-buccale/anatomie-topographique-de-la-cavite-orale/glandes-salivaires/>
3. Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, 2014
4. De Almeida PDV, Grégio AMT, Machado MAN, de Lima AAS, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9(3):72-80.
5. Pellerin C., Pellat B., Biochimie odonto-stomatologique. Collection des abrégés d'odontologie et de stomatologie. Paris : édition Masson, 1986, 263p
6. Vidailhet B., Robin O., Polo A. et al. Salivation. In : *Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie*, 22-008-A-05, 2000,7p
7. Bosch JA. The use of saliva markers in psychobiology: mechanisms and methods. In: Ligtenberg AJM, Veerman ECl. *Saliva: Secretion and Functions*. Paris : Karger; 2014. p. 99–108.
8. Arellano M, Jiang J, Zhou X, Zhang L, Ye H, Wong DT, et al. Current advances in identification of cancer biomarkers in saliva. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2009;1:296-303.
9. Streckfus C, Bigler L. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Diseases*. 2002;8(2):69-76.
10. Sixou M, Diouf A, Alvares D. Biofilm buccal et pathologies buccodentaires. *Antibiotiques*. 2008; 9(3) : 181-188.
11. Parret J., Bobillon G., Lissac M., Milieu buccal. In : *Encycl Méd Chir, Stomatologie*, 22008-A-10, 10-1982
12. Szpiqlash H., Ben Slama L. Pathologie de la muqueuse buccale. In : *Encycl Med Chir*, 1999, pp 240-243
13. Aps JK, Martens LC. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int*. 2005; 150(2-3):119–131
14. Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol*. 1972;220(3):529-45.
15. Jehl-Pietri C., Monteil R., Madinier I., Raybaud-Diogene H., Bracco M. Sécheresse buccale, xérostomie et mesure de l'activité sécrétoire salivaire. *Ann Med Interne (Paris)* 1997 ; 148(3) : 209-216

16. Meyer P. Physiologie humaine. Paris : Flammarion Médecine- sciences, 1983
17. Vidailhet B., Robin O., Polo A., Bravetti P., Mahler P. Salivation [en ligne]. In : EMC (Elsevier Masson SAS) Médecine buccale 2008 ; 28-150-M-10. Disponible sur <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/189306/>
18. Amerongen AV, Veerman EC. Saliva: the defender of oral cavity. Oral Diseases. 2002; 8(1) : 12-22
19. 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.
20. Kawai T, Fushiki T. Importance of lipolysis in oral cavity for orosensory detection of fat. Am J Physiol. 2003; 285(2): 447-454)
21. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. Br Dent J. 1992; 172(8): 305-312.
22. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva - a review. Crit Rev Oral Biol Med.2002; 13(2):197-212
23. Collège Français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Edition: Elsevier Masson. 2017
24. Kwong TC, Magnani B, Moore C. Urine and oral fluid drug testing in support of pain management. Crit Rev Clin Lab Sci. sept 2017;54(6):433-45.
25. Drummer OH. Drug Testing in Oral Fluid. Clin Biochem Rev. août 2006;27(3):147-59.
26. K. Martin, A.S.V. Burgen, Changes in the permeability of the salivary gland caused by sympathetic stimulation and by catecholamines, J. Gen. Physiol. 46 (1962) 225–243.
27. R. Haeckel, P. Hanecke, The application of saliva, sweat and tear fluid for diagnostic purposes, Ann. Biol. Clin. Paris 51 (1993) 903–910.
28. Force RW, Nahata MC. Salivary concentrations of ketoconazole and fluconazole: implications for drug efficacy in oropharyngeal and esophageal candidiasis. Ann Pharmacother. janv 1995;29(1):10-5.
29. Laufen, H., Yeates, R. A., Zimmermann, T., and de los Reyes, C. (1995). Pharmacokinetic optimization of the treatment of oral candidiasis with fluconazole: studies with a suspension. Drugs Exp. Clin. Res. 21 (1), 23–28.
30. Michael C, Bierbach U, Frenzel K, Lange T, Basara N, Niederwieser D, et al. Determination of saliva trough levels for monitoring voriconazole therapy in immunocompromised children and adults. Ther Drug Monit. avr 2010;32(2):194-9.

31. Reynes J, Bazin C, Ajana F, Datry A, Le Moing JP, Chwetzoff E, et al. Pharmacokinetics of itraconazole (oral solution) in two groups of human immunodeficiency virus-infected adults with oral candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 1997;41(11):2554-8.
32. Cross, L. J., Bagg, J., Oliver, D., and Warnock, D. (2000). Serum itraconazole concentrations and clinical responses in Candida-associated denture stomatitis patients treated with itraconazole solution and itraconazole capsules. *J. Antimicrob. Chemother.* 45 (1), 95–99. doi: 10.1093/jac/45.1.95
33. Koks, C. H., Crommentuyn, K. M., Hoetelmans, R. M., Mathot, R. A., and Beijnen, J. H. (2001). Can fluconazole concentrations in saliva be used for therapeutic drug monitoring? *Ther. Drug Monit.* 23 (4), 449–453. doi: 10.1097/00007691-200108000-00022
34. Force RW, Nahata MC. Salivary concentrations of ketoconazole and fluconazole: implications for drug efficacy in oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Ann Pharmacother.* janv 1995;29(1):10-5.
35. Wallace SM, Shah VP, Riegelman S. GLC analysis of acetazolamide in blood, plasma, and saliva following oral administration to normal subjects. *J Pharm Sci.* avr 1977;66(4):527-30.
36. Hartley R, Lucock M, Becker M, Smith IJ, Forsythe WI. Solid-phase extraction of acetazolamide from biological fluids and subsequent analysis by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 25 avr 1986;377:295-305.
37. Kaewdoug P, Chinvarun Y, Puripokai C, Tantisira M. Relationship between carbamazepine concentrations in serum and saliva of Thai epileptic patients. *Thai J Pharm Sci.* 2015;39:21–7
38. Rr L, Xy S, Ly M, Hx Y, Lx C, Cy C, et al. Saliva and Plasma Monohydroxycarbamazepine Concentrations in Pediatric Patients With Epilepsy. *Ther Drug Monit.* 1 juin 2016;38(3):365-70.
39. Dwivedi R, Gupta YK, Singh M, Joshi R, Tiwari P, Kaleekal T, et al. Correlation of saliva and serum free valproic acid concentrations in persons with epilepsy. *Seizure.* 2015;25:187–90.
40. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a

- position paper by the Subcommittee on Therapeutic Drug Monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49:1239–76.
41. McAuliffe JJ, Sherwin AL, Leppik IE, Fayle SA, Pippenger CE, et al. Salivary levels of anticonvulsants: a practical approach to drug monitoring. *Neurology*. 1977;27:409–13
  42. Piredda S, Monaco F. Ethosuximide in tears, saliva, and cerebrospinal fluid. *Ther Drug Monit*. 1981;3(4):321-3.
  43. Berry DJ, Beran RG, Plunkeft MJ, Clarke LA, Hung WT. The absorption of gabapentin following high dose escalation. *Seizure*. 2003;12(1):28–36.
  44. Brandt C, Bien CG, Helmer R, May TW. Assessment of the correlations of lacosamide concentrations in saliva and serum in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59:e34–9. <https://doi.org/10.1111/epi.14023>.
  45. Greenaway C, Ratnaraj N, Sander JW, Patsalos PN. Saliva and serum lacosamide concentrations in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:258–63. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02751.x>.
  46. Trnavska Z, Krejcova H, Tkaczykovam, Salcmanova Z, Elis J. Pharmacokinetics of lamotrigine (Lamictal) in plasma and saliva. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1991;3:211–5.
  47. Tsiropoulos I, Kristensen O, Klitgaard NA. Saliva and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2000;22:517–21. <https://doi.org/10.1097/00007691-200010000-00003>.
  48. Karas-Ruszczak K, Kuczynska J, Sienkiewicz-Jarosz H, Kurkowska-Jastrzebska I, Bienkowski P, Restel M, et al. Comparison of plasma, saliva, and hair levetiracetam concentrations. *Ther Drug Monit*. 2017;39:263–8. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000396>.
  49. Mecarelli O, Voti PL, Pro S, Romolo FS, Rotolo M, Pulitano P, et al. Saliva and Serum Levetiracetam Concentrations in Patients With Epilepsy. *Therapeutic Drug Monitoring*. juin 2007;29(3):313-8.
  50. Grim SA, Ryan M, Miles MV, Tang PH, Strawsburg RH, deGrauw TJ, et al. Correlation of Levetiracetam Concentrations Between Serum and Saliva. *Therapeutic Drug Monitoring*. févr 2003;25(1):61-6.



51. Lins RL, Otoul C, De Smedt F, Coupez R, Stockis A. Comparison of plasma and saliva concentrations of levetiracetam following administration orally as a tablet and as a solution in healthy adult volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* janv 2007;45(1):47-54.
52. Kristensen O, Klitgaard NA, Jonsson B, Sindrup S. Pharmacokinetics of 10-OH-carbazepine, the main metabolic of the antiepileptic oxcarbazepine, from serum and saliva concentrations. *Acta Neurol Scand.* 1983;68:145–50
53. Klitgaard NA, Kristensen O. Use of saliva for monitoring oxcarbazepine therapy in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;31:91–4.
54. Miles MV, Tang PH, Ryan MA, Grim SA, Fakhoury TA, Strawsburg RH, et al. Feasibility and limitations of oxcarbazepine monitoring using salivary monohydroxycarbamazepine (MHD). *Ther Drug Monit.* 2004;26:300–4.
55. Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, et al. Therapeutic Drug Monitoring for Perampanel in Japanese Epilepsy Patients: Influence of Concomitant Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit.* août 2017;39(4):446-9.
56. Gidal BE, Ferry J, Majid O, Hussein Z. Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmaco-resistant partial-onset seizures. *Epilepsia.* août 2013;54(8):1490-7.
57. Hassell TM. Epilepsy and the oral manifestations of phenytoin therapy. *Monogr Oral Sci.* 1981;9:1–205.
58. Dwivedi R, Singh M, Kaleekal T, Gupta YK, Tripathi M, et al. Concentration of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: a comparative study in serum and saliva. *Int J Neurosci.* 2016;126:972–8
59. Reynolds F, Ziroyanis PN, Jones NF, Smith SE. Salivary phenytoin concentrations in epilepsy and in chronic renal failure. *Lancet.* 21 août 1976;2(7982):384-6.
60. Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit.* 2013;35:4–29.
61. Nishihara K, Uchino K, Saitoh Y, Honda Y, Nakagawa F, Tamura Z. Estimation of plasma unbound phenobarbital concentration by using mixed saliva. *Epilepsia.* févr 1979;20(1):37-45.
62. Tokugawa K, Ueda K, Fujito H, Kurokawa T. Correlation between the saliva and free serum concentration of phenobarbital in epileptic children. *Eur J Pediatr.* 1 oct 1986;145(5):401-2.

63. Friedman IM, Litt IF, Henson R, Holtzman D, Halverson D. Saliva phenobarbital and phenytoin concentrations in epileptic adolescents. *J Pediatr.* 1981;98:645–7.
64. Miles MV, Tang PH, Glauser TA, Ryan MA, Grim SA, Strawsburg RH, et al. Topiramate concentration in saliva: an alternative to serum monitoring. *Pediatr Neurol.* août 2003;29(2):143-7.
65. Kongrit J, Chinvarun Y, Niwattisaiwong N. Verification of using saliva as an alternative to serum for topiramate monitoring. *Thai J Pharm Sci.* 2014;38:61–6.
66. Nitsche V, Mascher H. The pharmacokinetics of valproic acid after oral and parenteral administration in healthy volunteers. *Epilepsia.* avr 1982;23(2):153-62. Determination of saliva trough levels for monitoring voriconazole therapy in immunocompromised children and adults - PubMed [Internet].
67. . Serdarević N, Kozjek F, Malešič I. Saliva and Serum Lithium Monitoring in Hospitalized Patients and Possibility to Replace Serum to Saliva. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* 2006;6(4):32-5.
68. Abbott FS, Burton R, Orr J, Wladichuk D, Ferguson S, Sun TH. Valproic acid analysis in saliva and serum using selected ion monitoring (electron ionization) of the tert.-butyldimethylsilyl derivatives. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications.* févr 1982;227(2):433-44
69. Patteet L, Maudens KE, Morrens M, Sabbe B, Dom G, Neels H. Determination of Common Antipsychotics in Quantisal-Collected Oral Fluid by UHPLC-MS/MS: Method Validation and Applicability for Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring.* févr 2016;38(1):87-97.
70. Jain T, Bhandari A, Ram V, Sharma S, Parakh M, Parakh MC. Correlation of haloperidol levels between saliva and plasma of acutely ill schizophrenic patients. *Clin Biochem.* juin 2011;44(8-9):675-80.
71. Saracino MA, de Palma A, Boncompagni G, Raggi MA. Analysis of risperidone and its metabolite in plasma and saliva by LC with coulometric detection and a novel MEPS procedure. *Talanta.* 15 juin 2010;81(4-5):1547-53.
72. Fisher DS, Partridge SJ, Handley SA, Couchman L, Morgan PE, Flanagan RJ. LC-MS/MS of some atypical antipsychotics in human plasma, serum, oral fluid and haemolysed whole blood. *Forensic Sci Int.* 10 juin 2013;229(1-3):145-50.

73. Castro A, Concheiro M, Quintela O, Cruz A, López-Rivadulla M. LC-MS/MS method for the determination of nine antidepressants and some of their main metabolites in oral fluid and plasma. Study of correlation between venlafaxine concentrations in both matrices. *J Pharm Biomed Anal.* 10 sept 2008;48(1):183-93.
74. Huffman DH. Relationship between digoxin concentrations in serum and saliva. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* mars 1975;17(3):310-2.
75. Mahmood S, Smith DS, Landon J. Radioimmunoassay of salivary digoxin by simple adaptation of a kit method for serum digoxin: saliva/serum ratio and correlation. *Ther Drug Monit.* 1987;9(1):91-6.
76. Miles MV, Miranda-Massari JR, Dupuis RE, Mill MR, Zaritsky AL, Nocera M, et al. Determination of salivary digoxin with a dry strip immunometric assay. *Ther Drug Monit.* juin 1992;14(3):249-54
77. Zalstein E, Zucker N, Lifshitz M. Digoxin concentration in saliva and plasma in infants, children, and adolescents with heart disease. *Curr Ther Res Clin Exp.* nov 2003;64(9):743-9.
78. Avataneo V, Fanelli E, De Nicolò A, Rabbia F, Palermi A, Pappaccogli M, et al. A Non-Invasive Method for Detection of Antihypertensive Drugs in Biological Fluids: The Salivary Therapeutic Drug Monitoring. *Frontiers in Pharmacology [Internet].* 2022 [cité 29 juill 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.755184>
79. Krivoy N, Zinman P, Hoffer E, Teitelman U, Rubin A. Relationship between plasma and stimulated-saliva concentrations of theophylline in asthmatic children. *Pharmatherapeutica.* 1985;4(5):285-7
80. Koysooko R, Ellis EF, Levy G. Relationship between theophylline concentration in plasma and saliva of man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* mai 1974;15(5):454-60.
81. Glynn JP, Bastain W. Salivary excretion of paracetamol in man. *J Pharm Pharmacol.* mai 1973;25(5):420-1.
82. Hahn TW, Mogensen T, Lund C, Schouenborg L, Rasmussen M. High-dose rectal and oral acetaminophen in postoperative patients--serum and saliva concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand.* mars 2000;44(3):302-6.

83. Ryan J, Mandelt C, Wade H, Vasikaran SD. Salivary paracetamol: evaluation of a colorimetric method in assessing deliberate self-poisoning. *Ann Clin Biochem.* mars 2009;46(Pt 2):149-51.
84. Soderstrom JH, Fatovich DM, Mandelt C, Vasikaran S, McCoubrie DL, Daly FF, et al. Correlation of paired toxic plasma and saliva paracetamol concentrations following deliberate self-poisoning with paracetamol. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2012;74(1):154-60



## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

## **TITRE : Dosage des médicaments dans la salive**

---

### **RESUME :**

Certains médicaments font l'objet d'un ajustement individuel de posologie après mesure de leur concentration sanguine. On parle de suivi thérapeutique pharmacologique (STP) qui peut être fortement recommandé voir obligatoire. Ceci concerne, notamment, des anti-infectieux, des médicaments de la sphère cardiovasculaire, des psychotropes. La plupart des médicaments ciblés ont une marge thérapeutique étroite.

Dans les cas pour lesquels un STP très régulier doit être réalisé, la salive apparait comme une alternative attractive car le prélèvement sanguin est un acte invasif et implique un personnel infirmier ou un déplacement dans un laboratoire.

Ces travaux avaient pour objectif de faire un état des lieux des classes médicamenteuses pour lesquelles des études ont d'ores et déjà montré qu'une mesure des concentrations salivaires soit réalisable et puisse servir de base à un ajustement individuel de posologie.

---

Mots-clés : STP, salive, alternative

## **TITLE: Dosing of drugs in saliva**

---

### **ABSTRACT:**

Some drugs are subject to individual dosage adjustments after measuring their blood concentration.

This is known as therapeutic drug monitoring (TDM), which may be strongly recommended or mandatory. This particularly concerns anti-infectives, cardiovascular drugs and psychotropic drugs. Most of the targeted drugs have a narrow therapeutic index.

In cases where very regular TDM must be done, saliva appears to be an attractive alternative because blood sampling is an invasive procedure and involves nursing staff.

The aim of this work was to review the classes of drugs for which studies have already shown that the measurement of saliva concentrations is possible and can be used as a good biomarker for individual dosage adjustment.

---

Keywords : TMP, saliva, alternative

