

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2019

N°:

**THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 03 Juillet 2019

Par Maxim NIKDEL

Né le 31 Janvier 1993 à Lille – France

**LES PROTEINES RICHES EN PROLINE, LEURS RÔLES
AU SEIN DE LA CAVITE BUCCALE**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Monsieur le Docteur Kevimy AGOSSA

Madame le Docteur Bernice LOVI

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Pr. E. DEVEAUX
Vice-Doyens	:	Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et Pr. G. PENEL
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie Doyen de la Faculté
G. PENEL	Responsable du Département de Biologie Orale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury...

Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

**Professeur des Universités – Praticien hospitalier
Sous-section Sciences Biologiques**

Docteur en chirurgie dentaire
Doctorat de l'université René Descartes (Paris V)

CES d'Odontologie Chirurgicale
Habilité à diriger des Recherches
Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire
Responsable de la Sous-Section Sciences Biologiques

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et je vous en suis reconnaissant. Vous avez été un guide pendant toutes ces années, votre passion dans votre enseignement m'a beaucoup inspiré.

Vous trouverez dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon respect envers vous.

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD
Sous-Section Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique,
Anesthésiologie et Réanimation**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Maîtrise en Biologie Humaine

C.E.S. d'Odontologie Chirurgicale

Coordonnateur Adjoint du D.E.S. de Chirurgie Orale

Secrétaire du Collège Hospitalo-Universitaire de Médecine Buccale et
Chirurgie Buccale

Vice-Doyen Relations Intérieures et Extérieures de la Faculté de Chirurgie
Dentaire

Chef du Service d'Odontologie du Centre Abel Caumartin-CHRU de Lille

C'est un honneur et un plaisir de vous compter parmi les membres du jury. Je
vous remercie pour le savoir théorique et clinique que vous m'avez apporté.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Kevimy AGOSSA

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD
Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale
Département Parodontologie**

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université de Lille - mention Sciences de la vie et de la santé
Master Santé publique «*Health Services and Clinical Research*»
C.E.S de Parodontologie
Attestation d'Etudes Approfondies en Odontologie

Ancien Assistant des Hospices Civils de Lyon
Ancien Interne en Odontologie
Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Parodontologie au CHU de Lille

Je vous suis redevable de la qualité de vos enseignements,
de votre pédagogie et de votre disponibilité durant toutes mes années d'étude.

Je vous remercie pour votre investissement au sein de la faculté.

C'est avec honneur de vous avoir dans mon jury.

Madame le Docteur Bernice LOVI

**Assistante Hospitalo-Universitaire – Praticien Hospitalier des CERSD
Sous-Section Sciences Biologiques**

Docteur en Chirurgie Dentaire

CES d'Odontologie Chirurgicale mention Médecine Buccale

Sans votre dévouement, mon projet n'aurait pas pu être envisagé car il est très spécifique. Je vous en suis redevable, car en plus de m'octroyer votre direction, j'ai eu de la liberté concernant le choix du sujet.

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce projet, pour m'avoir accompagné et guidé tout au long de ce travail.

Je vous en suis très reconnaissant.

Pour votre aide, votre disponibilité et votre rigueur,
je vous remercie.

Je dédie cette thèse à...

Table des matières

Table des abréviations.....	14
Introduction.....	15
1. Généralités.....	16
1.1. Composition générale, sécrétion et rôles de la salive.....	16
1.1.1. Caractéristiques et composition de la salive.....	16
1.1.1.1. Caractéristiques.....	16
1.1.1.2. Composition.....	16
1.1.2. Sécrétion de la salive par les glandes salivaires.....	17
1.1.3. Régulation de la sécrétion salivaire	17
1.1.4. Rôles de la salive	18
1.1.4.1. Régulation du pH.....	18
1.1.4.2. Protection par lubrification.....	18
1.1.4.3. Maintien de l'intégrité des tissus dentaires.....	19
1.1.4.4. Propriété antimicrobienne.....	19
1.1.4.5. Rôle dans la digestion, la gustation et la déglutition.....	19
1.1.4.6. Rôle de nettoyage.....	19
1.2. Les protéines salivaires.....	19
1.2.1. Les protéines extrinsèques.....	20
1.2.2. Les protéines intrinsèques.....	20
1.2.2.1. Enzymes salivaires.....	20
1.2.2.2. Autres protéines intrinsèques.....	20
1.3. Les protéines riches en proline.....	21
1.3.1. Caractéristiques.....	22
1.3.1.1. Composition.....	22
1.3.1.2. Structures.....	23
1.3.2. Les protéines acides riches en proline	24
1.3.3. Les protéines basiques riches en proline.....	25
1.3.4. Les protéines glycosylées riches en proline.....	25
2. Protection contre la déminéralisation.....	26
2.1. Régulation du calcium.....	26
2.1.1. Les protéines A et C	26
2.1.2. Site de liaison spécifique au calcium.....	28
2.1.3. Influence de la phosphorylation par la phosphosérine et l'acide aspartique.....	29
2.2. Régulation et stabilisation des sels de phosphate de calcium dans la salive.....	30
2.2.1. Concentration sursaturée.....	30
2.2.2. Régulation du pH.....	30
2.2.3. Intervention de facteurs.....	31
2.2.3.1. La phosphosérine.....	31
2.2.3.2. Le polyglutamate et le polyaspartate.....	32
3. Protection antibactérienne.....	33
3.1. Adhésion aux bactéries.....	33
3.1.1. Affinité bactérienne	33
3.1.2. Fixation avec les PRPs.....	34
3.1.2.1. L'acide sialique.....	34
3.1.2.2. Adhésines spécifiques.....	34
3.1.2.3. La colonisation primaire et secondaire	36
3.1.3. Elimination des bactéries cariogènes.....	40

3.2. Les PRPs et leurs interactions.....	40
3.2.1. Spécificité bactérienne.....	40
3.2.2. Actinomyces viscosus.....	41
3.2.3. Streptococcus gordonii.....	41
3.2.4. Streptococcus mutans.....	42
3.2.5. Porphyromonas gingivalis.....	42
4. Protection mécanique.....	44
4.1. La pellicule dentaire acquise.....	44
4.1.1. Formation.....	44
4.1.2. Spécificité de la pellicule selon la localisation.....	46
4.1.3. Activité de la liaison.....	46
4.2. Rôle de lubrification	47
4.2.1. Protection des tissus.....	47
4.2.1.1. Protection des surfaces dentaires.....	47
4.2.1.2. Protection des muqueuses.....	48
4.2.2. Rôle dans la mastication et la déglutition.....	49
4.3. Interactions avec les tanins.....	49
4.3.1. Les PRPs basiques.....	49
4.3.2. Les tanins.....	50
4.3.3. Inhibition des tanins par formation de complexe.....	50
4.3.4. Le phénomène d'astringence.....	51
5. Protection antivirale.....	52
5.1. Le HSV.....	52
5.2. Le VIH.....	53
5.2.1. Mode d'action.....	53
5.2.2. Mécanismes d'action des PRPs.....	53
5.2.2.1. La protéine Nef et les motifs PRPs.....	53
5.2.2.2. Interactions avec différents facteurs.....	54
5.2.2.3. Liaison des PRPs à une protéine du manteau du VIH-1.....	55
Conclusion.....	58
Références bibliographiques.....	60

Table des abréviations

Ca²⁺ : Calcium

C-ter : Extrémité C-terminal

FA : Fluoroapatite

HA : Hydroxyapatite

HSV : Herpes Simplex Virus

MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue (Tissu lymphoïde associé aux muqueuses)

N-ter : Extrémité N-terminal

PAE : Pellicule Acquise Exogène

Peptide TX : Peptide Tryptique

PRPs : Protéines Riches en Proline

SM-SL : Submandibulaire et Sublinguale

SLPI : Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (Inhibiteur de la protéase des leucocytes sécrétoires)

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

La salive est un liquide biologique essentiel pour la santé bucco-dentaire permettant le fonctionnement des fonctions orales comme la mastication, la gustation, la digestion ou la phonation. Elle fait partie intégrante de la cavité buccale et a un rôle de protection au niveau des dents et des muqueuses.

La salive est un facteur majeur de l'homéostasie dans la cavité orale. Sa production est assurée par un ensemble de glandes majeures (glandes parotides, submandibulaires et sublinguales) et mineures (glandes salivaires accessoires) (1).

Sa composition protéique est variée puisqu'il existe plus de 50 protéines et peptides dans la salive humaine distincts par leurs structures et leurs rôles (2). Parmi elles, les protéines riches en proline qui peuvent être divisées en :

- Protéines acides riches en proline,
- Protéines basiques riches en proline,
- Protéines glycosylées riches en proline.

Ces protéines sont des composants fondamentaux des glandes salivaires. En effet, les deux tiers des protéines totales sécrétées par les glandes parotides et les glandes submandibulaires sont représentées par les protéines riches en proline (3).

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence la complexité de cette famille de macromolécules inhabituelle et méconnue. Cette thèse se propose de faire le point sur l'ensemble des rôles des protéines riches en proline dans le but de permettre au chirurgien-dentiste de se rendre compte du rôle prédominant qu'occupe la salive et ses constituants protéiques (4).

1. Généralités

1.1. Composition générale, sécrétion et rôles de la salive

1.1.1. Caractéristiques et composition de la salive

1.1.1.1. Caractéristiques

La salive est un liquide clair et filant sécrété par les glandes salivaires qui facilite la déglutition des aliments.

Elle est visqueuse, incolore et composée à 99,5% d'eau (5). Son pH est neutre ou faiblement alcalin selon les débits de sécrétion. Il varie entre 5,5 et 8,5 chez l'Homme en fonction de l'âge et de la localisation (6).

Plus le débit salivaire est faible, plus la composition en électrolytes de la salive baisse et plus son osmolarité s'éloigne de celle du plasma. Au niveau physico-chimique, la différence de viscosité de la salive est principalement attribuée **aux mucines** présentes dans les différentes sécrétions des glandes salivaires (7).

1.1.1.2. Composition

Les principaux *ions inorganiques* de la salive :

- Le sodium dont la concentration **augmente fortement lors de la stimulation de la salive**. Le potassium est **l'ion le plus concentré dans la salive**. Les variations de leurs concentrations permettent d'obtenir une salive stimulée (8).
- Le chlorure est indispensable au fonctionnement des amylases.
- Les bicarbonates participent à la valeur de l'osmolarité de la salive. Leur rôle le plus important est d'**assurer le pouvoir tampon salivaire** (9).
- Le fluorure joue un rôle majeur dans la prévention des lésions carieuses.
- Le calcium et le phosphate ne sont pas entièrement sous forme libre dans la salive, une partie des ions est liée aux protéines. Les ions phosphates participent au **pouvoir tampon salivaire**.

NB : La concentration en calcium et en phosphate est telle que la salive en est sursaturée.

D'autres ions inorganiques sont présents en plus faibles quantités : Le thiocyanate, le magnésium, les nitrates, l'ammonium, les hydrogènes et l'iode (10).

Les *constituants organiques* sont quantitativement peu importants dans la salive. Ils ont une concentration moyenne de 3 à 3,4 g/l.

Les protéines représentent **l'élément majoritaire du matériel organique des sécrétions salivaires**. Une différence de concentration protéique est observée entre les différentes glandes.

L'analyse protéique a démontré une grande diversité : PRPs, statherines, histatines, cystatines, mucines, glycoprotéines à activité groupe sanguin, immunoglobulines, α -amylase, peroxydases, lyzosymes, lactoferrine et anhydrases carboniques (10).

D'autres composés organiques sont également présents dans la salive comme l'urée, le glucose, la créatinine, le cholestérol, les facteurs de croissance et les cytokines (6).

1.1.2. Sécrétion de la salive par les glandes salivaires

Les trois paires de glandes salivaires principales sont responsables d'environ 95 % de la sécrétion salivaire et de nombreuses petites glandes mineures entretiennent le reste de la sécrétion (11). Ce sont des glandes acino-tubulaires c'est-à-dire qu'elles sont faites de cellules sécrétoires groupées en acini et de canaux qui transportent les produits de sécrétion jusqu'à la cavité buccale (12).

Les glandes parotides sont situées derrière la branche montante de la mandibule, elles se drainent au niveau de la face interne des joues par le canal de Sténon. Cette glande est **séreuse pure** (13).

Les glandes submandibulaires se drainent par le canal de Wharton au niveau du plancher buccal, sous la langue. Il s'agit d'une glande mixte, **séro-muqueuse à prédominance séreuse** (14).

Les glandes sublinguales se situent sous la langue, et se drainent dans la partie interne du plancher buccal. Les canaux excréteurs confluent vers un conduit unique : le canal de Bartholin. Cette glande est mixte, **séro-muqueuse à prédominance muqueuse**.

Les glandes salivaires mineures sont dispersées sous la muqueuse buccale. Les glandes labiales se trouvent au niveau de la face interne des lèvres, les glandes buccales au niveau de la face interne des joues, les glandes palatines au niveau de la sous-muqueuse du palais et les glandes linguales au niveau de la face ventrale de la langue (15).

1.1.3. Régulation de la sécrétion salivaire

Le volume quotidien de salive produit par les glandes va de 0,5 à 1 litre (16). Les stimuli naturels sont provoqués majoritairement par le biais des organes des sens (17). Ces stimuli envoient d'abord un signal ascendant au système nerveux autonome.

Par la suite, le système nerveux transmet un influx descendant vers les cellules sécrétoires des glandes salivaires qui provoqueront des **changements intracellulaires nécessaires à l'activation du noyau responsable de la production de la salive** (18).

Le système nerveux végétatif ou autonome contrôle les **réactions dites viscérales**, c'est-à-dire les réactions qui ne sont pas soumises à notre volonté. Il est constitué de deux sous-réseaux, le système nerveux orthosympathique (ou sympathique) et le système nerveux parasympathique (19).

Le débit et la composition salivaire vont dépendre du stimuli. Les actions du système parasympathique sont majoritaires par rapport aux actions du système orthosympathique (17).

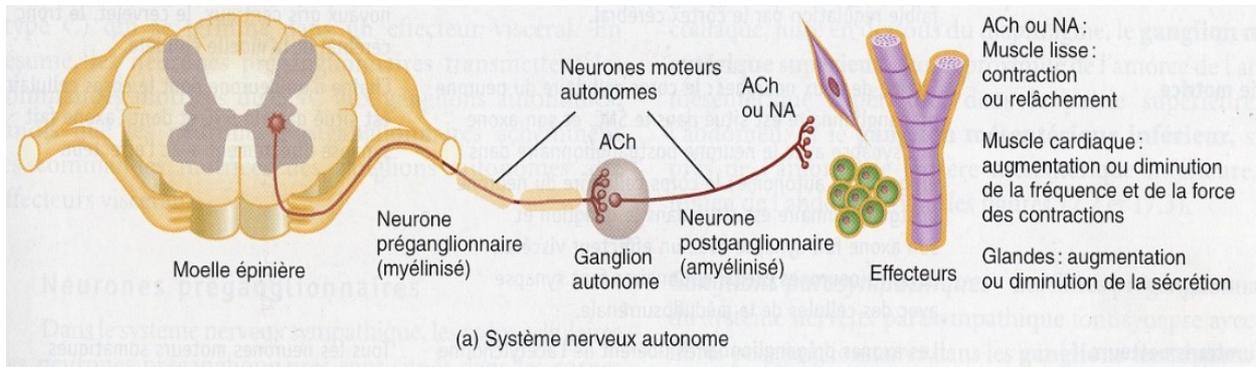


Illustration 1: Le circuit du système nerveux autonome (20).

L'innervation des glandes salivaires est mixte :

- Cholinergique : le neurotransmetteur qui est l'acétylcholine, se fixe sur les récepteurs muscariniques pour le système nerveux parasympathique. Les fibres parasympathique provoquent une salive aqueuse riche en enzymes et en ions, c'est-à-dire une **sécrétion abondante et fluide**.
- Et Noradrénergique : la noradrénaline qui est un neurotransmetteur, se fixe sur les récepteurs α et β -adrénergiques pour le système nerveux orthosympathique. Les fibres orthosympathiques provoquent une salive riche en mucines et en protéines, **peu abondante et visqueuse** (20).

Il existe aussi un contrôle hormonal mineur de la sécrétion salivaire. Les hormones sexuelles (androgènes, oestrogènes), les hormones thyroïdiennes, les hormones hypophysaires, les hormones de croissance et les corticoïdes ont une influence sur la sécrétion salivaire (21).

1.1.4. Rôles de la salive

1.1.4.1. Régulation du pH

Le pouvoir tampon neutralise les acides produits par les micro-organismes acidogènes. Ainsi, il prévient les déminéralisations de l'émail en optimisant les conditions environnementales (22).

1.1.4.2. Protection par lubrification

La salive forme une couverture séro-muqueuse, qui lubrifie et protège les tissus oraux contre les agents irritants.

Elle module aussi l'adhésion des micro-organismes sur la surface des tissus, cela contribue au contrôle de la colonisation bactérienne et fongique (23).

1.1.4.3. Maintien de l'intégrité des tissus dentaires

La salive joue un rôle fondamental dans le maintien de l'intégrité physico-chimique de l'émail dentaire par la modulation de la reminéralisation et de la déminéralisation (24).

Les facteurs principaux qui contrôlent la stabilité de l'hydroxyapatite (HA) de l'émail sont **la concentration libre active en calcium, en phosphate et en fluor** dans la solution ainsi que **le pH salivaire** (25).

1.1.4.4. Propriété antimicrobienne

La salive contient un spectre de protéines immunologiques et non-immunologiques avec des rôles antibactériens.

L'immunoglobuline A (IgA) est le plus large composant immunologique de la salive. Elle peut neutraliser des virus, des bactéries et des toxines enzymatiques (12).

1.1.4.5. Rôle dans la digestion, la gustation et la déglutition

La salive est responsable de la digestion initiale de l'amidon, favorisant la digestion du bol alimentaire. Cette action est permise principalement par la présence de **l' α -amylase** (26).

L'hypotonicité de la salive (faible teneur en glucose, sodium, chlorure et urée) et sa capacité à fournir la dissolution des substances permettent aux bourgeons gustatifs de percevoir les différentes saveurs. Les protéines salivaires sont nécessaires à la maturation de ces bourgeons et donc à la gustation (21).

1.1.4.6. Rôle de nettoyage

La consistance de ce fluide permet un **nettoyage mécanique** des résidus présent dans la bouche, comme les bactéries non-adhérentes ou les débris alimentaires.

La salive tend à éliminer les excès de carbohydrates, cela limite la colonisation des micro-organismes (22).

1.2. Les protéines salivaires

Les trois familles majoritaires que sont les mucines, les α -amylases et les PRPs représentent 60% de la composition protéique salivaire.

Plus de 1 300 protéines ont été identifiées à ce jour par diverses approches protéomiques (27).

Il existe une classification qui distingue les protéines extrinsèques qui sont issues du sérum, des protéines intrinsèques qui sont synthétisées par les glandes salivaires (28).

1.2.1. Les protéines extrinsèques

Elles sont représentées par des albumines sériques, des immunoglobulines de type IgA, IgG, IgM, des α et β -globulines, des calprotectines ou d'autres protéines du système immunitaire.

Leurs concentrations, qui représentent 20% des protéines totales, diminuent lorsque le débit salivaire augmente.

Leurs rôles sont multiples : interférence avec l'adhésion des bactéries, inhibition du métabolisme bactérien, activation du complément, opsonisation (29).

1.2.2. Les protéines intrinsèques

1.2.2.1. Enzymes salivaires

Il existe plusieurs enzymes salivaires avec des rôles variés : L' α -amylase (ou ptyaline), la lipase salivaire, le lysozyme, la peroxydase, les kallikréines, les collagénases d'origine tissulaire, les gélatinases, les élastases, les protéases, les cholinestérases et les ribonucléases (30).

1.2.2.2. Autres protéines intrinsèques

- **Les mucines** sont des glycoprotéines ramifiées qui représentent environ 16% des protéines de la salive. On distingue deux grandes familles de mucines : La famille MG1 contient des molécules à poids moléculaire élevé et fortement glycosylées, et la famille MG2 contient des molécules à bas poids moléculaire dont la proportion fait varier les caractéristiques de viscoélasticité.
Ces glycoprotéines polymérisent en milieu aqueux pour former un gel visqueux recouvrant les tissus, conférant à la salive son pouvoir lubrifiant (31). Elles participent à l'**élaboration de la pellicule acquise** (32).
- **Les stathérines** sont des protéines salivaires capables d'inhiber la précipitation spontanée des phosphates de calcium dans une salive sursaturée, de lubrifier les surfaces dentaires et de participer à la formation de la pellicule exogène acquise (33).
- Le système immunitaire muqueux de la cavité orale fait partie du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). La majeure partie des **immunoglobulines sécrétoires** est synthétisée au niveau de ce système et surtout au niveau des glandes salivaires. Elles représentent une ligne de défense contre les bactéries et les virus qui s'introduisent dans l'organisme (29).
- Il existe aussi d'autres protéines intrinsèques comme **la lactoferrine, la cystatine et la défensine** (32,34).
- **Les Protéines riches en Proline (PRPs)** salivaires sont classées comme acides, basiques et glycosylées (36).



Illustration 2: Répartition des protéines majeures de la salive (36).

1.3. Les protéines riches en proline

La famille des PRPs représente chez l'homme près des deux tiers du total des protéines de la salive parotidienne (1,251-230 µg/ml) et submandibulaire (1,335-270 µg/ml). Les PRPs salivaires peuvent être acides, basiques ou glycosylées (3).

Leur nom de protéines riches en proline s'explique par le fait que les prolines représentent près de la moitié des acides aminés de ces protéines. La plupart des protéines usuelles ne comportent pas plus de 5% de proline dans leurs séquences (37).

Plus de onze PRPs basiques et plus de cinq isoformes acides ont été identifiées chez l'Homme (38). Sur le chromosome humain 12 :

- Deux loci, PRH1 et PRH2, codent pour les PRPs acides.
- Deux loci, PRB1 et PRB2, codent pour les PRPs basiques glycosylées
- et les deux loci, PRB3 et PRB4 pour les PRPs basiques non glycosylées (39).

Les peptides codés par ces six loci ont tous été identifiés dans la salive. Trois loci présents sur le chromosome 4 humain sont également associés à des PRPs salivaires (39).

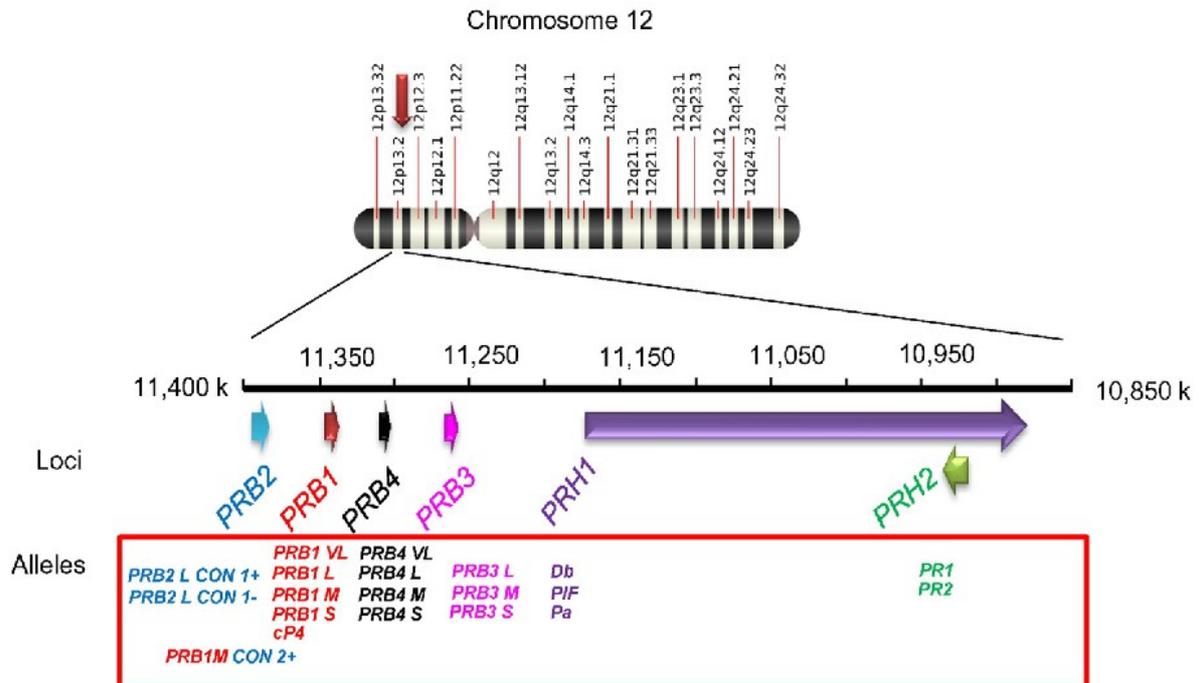


Illustration 3: Les loci du chromosome 12 (39).

1.3.1. Caractéristiques

1.3.1.1. Composition

Comme leur nom l'indique, les PRPs montrent une richesse anormale en proline. Un minimum de 20% de cet acide aminé est rencontré chez les PRPs.

La famille des protéines riches en proline est composée de 70 à 85% par trois résidus :

- La proline (environ 40% des protéines),
- La glycine (environ 21% des protéines),
- Et la glutamine (environ 17% des protéines) (37).

Ces PRPs sont classées en fonction de la valeur de leur point isoélectrique, de leur nature chimique, de leurs charges et leur éventuelle glycosylation. Ces caractéristiques donnent alors des propriétés acides, basiques ou glycosylées.

Le pHi ou pI (point isoélectrique) est l'un des paramètres qui va permettre de différencier les différentes PRPs. Il est défini comme étant le pH pour lequel la charge globale de cette molécule est nulle (électriquement neutre). Les charges des différents acides aminés d'une PRP vont déterminer sa nature.

- Si $\text{pH} < \text{pHi}$ (charge positive), la protéine a tendance à conserver ses protons ou à en capter du milieu acide.
- Si $\text{pH} > \text{pHi}$ (charge négative), la protéine a tendance à céder ses protons au milieu basique (37).

1.3.1.2. Structures

Il y a plusieurs acides aminés qui constituent les PRPs. Il s'agit d'acides organiques contenant un groupement amine et se différenciant les uns des autres par leur radical. Il y a théoriquement une infinité d'acides aminés. Cependant chez l'Homme, seuls vingt acides aminés différents sont incorporés dans les protéines lors de la traduction. Leur masse molaire moléculaire moyenne est de 110 Da (40).

La proline (Pro – P - $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$) :

L'amine portée par le carbone alpha est une amine secondaire. La proline est classée avec les acides aminés aliphatiques hydrophobes (apolaires) et est non chargée à pH neutre (41).

La structure de la chaîne latérale est **hétérocyclique**, elle comporte une chaîne latérale cyclisée (pyrolidine). C'est un acide aminé peu fréquent dans les protéines et il est non essentiel dans l'alimentation chez l'Homme (42).

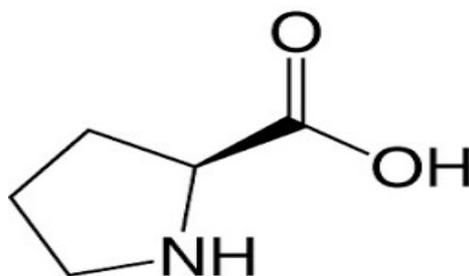


Illustration 4: Structure de la proline (41).

La glycine (Gly – G - $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$) :

La glycine est le plus simple des acides aminés, c'est l'acide aminé ayant la plus petite masse moléculaire. Elle ne possède pas de carbone asymétrique puisque le carbone alpha porte deux hydrogènes.

Elle est classée avec les acides aminés aliphatiques hydrophobes (apolaires) et est non chargée à pH neutre. Cet acide aminé est non essentiel dans l'alimentation chez l'Homme (43).

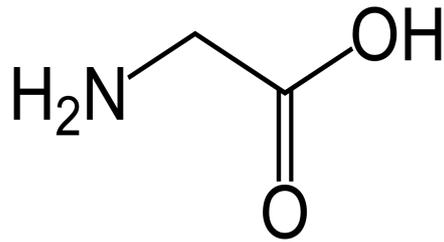


Illustration 5: Structure de la glycine (41).

La glutamine (Gln– Q - C₅H₁₀N₂O₃) :

Le groupement carboxamide terminal est polaire mais non-ionisable. Elle est classée avec les acides aminés amidés. C'est l'acide aminé le plus abondant dans le sang, il est non essentiel dans l'alimentation chez l'Homme (44).

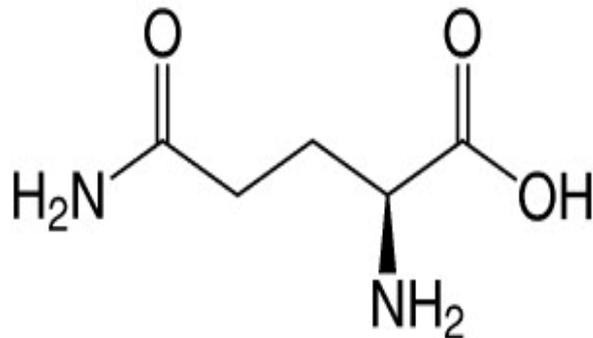


Illustration 6: Structure de la glutamine (44).

1.3.2. Les protéines acides riches en proline

Les PRPs acides représentent **45% des PRPs**, il s'agit de la plus grande famille (34).

Des études montrent qu'elles lient le calcium et qu'elles jouent un rôle dans la stabilisation des sels de phosphate de calcium dans la salive.

Elles pourraient agir comme un réservoir à calcium permettant le maintien de l'homéostasie calcique dans la bouche (45).

1.3.3. Les protéines basiques riches en proline

Les PRPs basiques représentent **30% des PRPs** et ont un rôle très spécifique dans le domaine de la chimie (46).

Elles se distinguent des autres PRPs par leurs structures fibrillaires. Grâce à leur conformation, elles peuvent neutraliser les effets des tanins (composés polyphénoliques retrouvés dans les plantes). A haute dose, les tanins ont la capacité de **diminuer l'assimilation des aliments**.

Les PRPs sont secrétées dans la salive des mammifères herbivores et omnivores. Elles interagissent avec les tanins pour les inhiber (47). En effet, elles vont agir comme **une défense contre les tanins en formant des complexes avec eux** (2).

Ces protéines ne sont présentes qu'en faible concentration au sein de la cavité buccale, mais leur concentration augmente grandement en présence d'un agent activateur (48).

L'astringence évoque une substance qui resserre et assèche les tissus, les tanins sont les molécules à l'origine de cette sensation (49).

1.3.4. Les protéines glycosylées riches en proline

La glycosylation est une réaction enzymatique qui consiste à lier de façon covalente un glucide à une chaîne peptidique, une protéine, un lipide ou à une molécule. Si les protéines sont aptes à fixer un groupement carbohydrate de façon covalente, elles sont potentiellement glycosylées.

Les PRPs glycosylées représentent **25% des PRPs** totales. Elles jouent un rôle de lubrification, de fixation des bactéries buccales et de protection. Puis, un rôle antiviral a été mis en évidence (50).

2. Protection contre la déminéralisation

2.1. Régulation du calcium

Les protéines acides **aident à maintenir la concentration de calcium** dans la salive et à maintenir intact le tissu minéralisé exposé des dents dans des conditions physiologiques (51).

Bien que ces activités soient partagées par toutes les PRPs acides étudiées jusqu'ici, des différences quantitatives sont observées entre elles. Cela pourrait être lié à des **différences de structure**.

Il n'est pas logique que plusieurs de ces protéines soient présentes dans la salive. Il est possible qu'elles soient des produits de gènes différents ou qu'elles puissent survenir d'une modification post-ribosomale d'un produit génique.

Il est alors important d'identifier la structure primaire des protéines (50).

2.1.1. Les protéines A et C

Les protéines A et C sont des PRPs avec des structures distinctes. Les différences de structure de ces protéines ont des répercussions sur leur capacité à lier le calcium.

Les structures primaires des protéines salivaires A et C suggèrent que la protéine salivaire A est formée par un clivage post-ribosomal de la protéine C salivaire aux résidus 106 à 107.

Les protéines salivaires C contiennent **la structure entière de la protéine A (de 106 résidus)** dans sa partie N-ter, **et continuent jusqu'au 150^{ème} résidu** en C-ter (52). La structure primaire complète de cette phosphoprotéine riche en proline se liant au calcium appelée protéine C salivaire a été déterminée à partir de peptides obtenus par des clivages enzymatiques et chimiques de la protéine (53).

2.1.2. Site de liaison spécifique au calcium

Une relation évolutive existe entre le site de liaison au calcium et la famille des PRPs salivaires. En effet, il y a dans une région des protéines salivaires, une liaison plus faible avec le calcium.

Dans une étude, la localisation du site de liaison au calcium des PRPs salivaires, a été déterminée par l'équilibre obtenu après une dialyse des peptides tryptiques avec des tampons contenant du calcium (54).

La nature du site de liaison au calcium peut être différente dans le peptide tryptique et les protéines natives salivaires A et C. Deux types de site peuvent être distingués dans le peptide tryptique :

- Site de type 1 : La constante de dissociation apparente (K) de 38 μM est responsable de la liaison de 2,6 mol de Ca/mol de peptide. Le montant de calcium lié dans les sites de type 1 diminue à **1,5 mol/mol de protéines A** et à **0,6 mol/mol de protéines C**, mais pas de changement pour les protéines K.

Il y a donc **plus de sites de type 1 dans les protéines A, que dans les protéines C**.

- Site de type 2 : K de 780 μM et 5,3 mol de de Ca/mol de peptide. Dans les protéines natives, le montant de liaison au calcium dans les sites de type 2 diminue à **3,9 mol de Ca/mol de protéines A et C**, et les protéines K augmentent à 1100 μM .

NB : K = Constante de dissociation apparente à l'équilibre (en μM). Elle reflète l'affinité du ligand pour le récepteur. C'est la concentration de ligand qui occupe à l'équilibre 50 % des sites récepteurs.

Une étude a démontré que la déphosphorylation affecte la liaison du calcium sur les deux types de site. L'acide aspartique et la phosphosérine sont des phosphoprotéines très anioniques. Les études ont montré que **le domaine C-ter des protéines natives affecte le nombre et la nature des sites de liaison au calcium**. Au niveau de cette extrémité, l'acide aspartique et la phosphosérine peuvent fixer les sites de liaison au calcium.

La différence d'**affinité de liaison au calcium** des protéines salivaires A et C peut être **partiellement dûe à la présence d'acide aspartique et de phosphosérine** (55).

Les données suggèrent qu'il n'y a qu'un seul type de site de liaison au calcium dans les protéines A et C (avec une constante de dissociation K à 200 μmol). Les deux protéines natives et les peptides TX contiennent deux différentes classes de sites de liaison. Il n'est pas possible de savoir si ces sites sont indépendants l'un de l'autre ou s'ils coopèrent de façon négative.

Le clivage protéolytique des protéines A et C modifie la liaison au calcium. La suppression du peptide TX de la protéine C, résultant de la formation de la protéine A, entraîne une **augmentation** du nombre de site de type 1.

Un clivage plus étendu des protéines salivaires A au niveau des peptides TX entraîne une **augmentation** du nombre de site de type 1 et de type 2, ainsi qu'une affinité au calcium **augmentée** pour les sites de type 2.

Plus le clivage est étendu, plus l'affinité au calcium augmente et plus le nombre de sites (de type 1 ou 2) augmente.

Cela indique que l'extrémité C-ter des protéines A et C ne peut pas fixer par elle-même le calcium, du fait de l'altération du nombre et de la nature des sites de liaison au calcium. Ce phénomène peut être dû à la différence de conformation de l'extrémité N-ter de la protéine ou à une interaction ionique (55).

2.1.3. Influence de la phosphorylation par la phosphosérine et l'acide aspartique

Le plus faible nombre de sites de type 1 dans la protéine C (par rapport à la protéine A) pourrait être dû aux **interactions de charges positives dans l'extrémité C-ter de la protéine C**. En effet, la protéine C présente des **interactions avec l'acide aspartique ou la phosphosérine, au lieu d'être un site de liaison au calcium** dans la protéine A (52).

La plus faible valeur de pK des **phosphosérines** dans les protéines natives en présence de calcium est indicative des résidus faisant partie des différents types de site de liaison au calcium. Les résidus sont nécessaires pour maintenir la conformation des sites des protéines. Ces changements dans le pK sont identiques dans les protéines salivaires A et C ce qui suggère que la différence dans la liaison de calcium aux protéines n'implique pas les phosphosérines.

La nécessité des phosphosérines dans la liaison au calcium est démontrée par l'effet de la déphosphorylation. Des sites de liaison au calcium de la protéine salivaire se trouvent dans la séquence, et la déphosphorylation de la phosphosérine au niveau d'un résidu de cette séquence diminue la quantité de calcium liée.

Les séquences d'acides aminés contenant des acides aspartiques dans les protéines A et C sont identiques. Les études suggèrent qu'un ou plusieurs des **acides aspartiques n'occupent pas la même position dans les deux protéines**, avec des valeurs de pK différentes.

Cela peut expliquer la différence de liaison au calcium de ces deux protéines. Cette suggestion est en accord avec l'observation qui dit qu'avec l'addition de calcium, il y a plus d'acide aspartique dans les protéines A que dans les protéines C.

L'acide aspartique fait partie des sites de type 1, lequel est plus présent dans les protéines A que dans les protéines C (52).

Comme dans la protéine A salivaire, **les activités biologiques sont toutes localisées dans les 30 résidus N-ter.**

La protéine salivaire A contient six ou sept sites de liaison au calcium, alors que la protéine C salivaire n'en contient que trois. Il semble que **la chaîne polypeptidique plus longue dans la protéine C salivaire provoque un encombrement stérique et une inhibition de la liaison du calcium.**

Les acides aminés chargés positivement situés entre les résidus 107 et 150 dans la protéine C peuvent interagir avec des résidus chargés négativement au lieu d'être un site de liaison au calcium (52).

2.2. Régulation et stabilisation des sels de phosphate de calcium dans la salive

2.2.1. Concentration sursaturée

Les ions calcium et phosphate ne sont pas entièrement sous forme libre dans la salive. Une partie de ces ions est liée aux protéines et une autre forme des complexes. La part non libre et non filtrable concerne de 4% à 20% des ions calcium et de 6% à 24% des ions phosphate. Le restant est rencontré sous la forme libre PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} ou H_2PO_4^- pour les phosphates et Ca^{2+} pour le calcium.

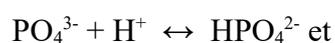
Abstraction faite des formes liées des ions, la concentration en calcium et en phosphate est telle que la salive en est sursaturée. C'est-à-dire que leurs concentrations atteignent **des valeurs supérieures au seuil où une précipitation devrait avoir lieu** (54).

2.2.2. Régulation du pH

Les ions jouent un rôle clé dans les mécanismes pH-dépendants de dissolution et de reminéralisation de l'HA (56). L'équilibre dissolution/reminéralisation est présent avec comme équation :



Si le **pH diminue**, les ions OH^- sont neutralisés en eau et les ions PO_4^{3-} sont convertis en HPO_4^{2-} ou H_2PO_4^- selon l'équation :



La solution n'est alors plus sursaturée et la réaction se fait vers la droite (dissolution de l'HA).

Si le **pH augmente**, la réaction se fait vers la gauche (reminéralisation) car la sursaturation augmente (56).

Le pH auquel l'équation est en parfait équilibre entre dissolution et reminéralisation est appelé le **pH critique** dont la valeur est fixée à **pH = 5,5** (57).

2.2.3. Intervention de facteurs

L'absence de précipitation des sels de phosphate de calcium sur les surfaces dentaires (alors que leur concentration est sursaturée) a été attribuée en partie à la présence de PRPs dans les sécrétions salivaires. Ces macromolécules sont considérées comme agissant par adsorption sur l'émail dentaire où elles inhibent la précipitation en surface des sels de phosphate de calcium. L'activité inhibitrice est connue pour être associée principalement à la région N-ter des PRPs.

Ces résultats montrent l'importance de la présence simultanée de deux phosphosérines dans ces inhibiteurs de précipitation ainsi que les contributions apportées par les groupes carboxyliques. Ils montrent également qu'une partie importante de l'activité inhibitrice est liée à la structure de la molécule intacte (58).

2.2.3.1. La phosphosérine

Des études antérieures ont montré que les segments amino-terminaux des PRPs contenant trente résidus et de la phosphosérine possèdent les groupes ou séquences spécifiques principalement responsables de l'activité inhibitrice.

Plusieurs PRPs ont été identifiées et les séquences d'acides aminés de quatre de ces protéines ont été déterminées. Il s'agit de PRP1 (protéine C), PRP2, PRP3 (deux protéines A) et PRP4. Ils vont s'intéresser au segment amino-terminal à trente résidus de PRP3, qui contient les deux phosphosérines et onze des treize groupes carboxyles. Ce segment a été obtenu par digestion trypsique (59).

La déphosphorylation de PRP3 réduit considérablement son activité inhibitrice et augmente de façon marquée le volume moléculaire de ce peptide en changeant, avec toute vraisemblance, sa structure secondaire (60).

Schlesinger DH et al. ont conclu que les niveaux d'activités inhibitrices associés à ces structures de base pouvaient être considérablement modifiés par le nombre de groupes actifs, leur stéréochimie et d'autres facteurs de stress. De même, les activités des deux acides aminés carboxyliques et de la phosphosérine semblent expliquer l'activité relativement plus élevée des peptides (60).

2.2.3.2. Le polyglutamate et le polyaspartate

Les groupes qui constituent les propriétés moléculaires et les niveaux de structure secondaire sont influents. L'importance de cet aspect est démontrée par la grande différence dans les comportements d'adsorption et les activités inhibitrices du polyglutamate et du polyaspartate.

Le polyglutamate est un inhibiteur de la précipitation primaire des sels de phosphate de calcium beaucoup **moins efficace que le polyaspartate**.

En dépit de similitudes chimiques étroites, le polyglutamate s'adsorbe relativement mal au niveau de l'HA par rapport au polyaspartate. Il est également un inhibiteur relativement pauvre de la précipitationensemencée des sels de phosphate de calcium par rapport au polyaspartate (61).

Les sécrétions salivaires humaines sont sursaturées par rapport aux phosphates de calcium basiques. La précipitation spontanée des sels de phosphate de calcium sur l'émail dentaire ne se produit pas toujours normalement (58). Cette stabilité inattendue a été attribuée aux **activités inhibitrices de deux types de phosphoprotéines : la statherine et les phosphoprotéines riches en proline** (60).

Les PRPs sont des inhibiteurs très puissants de la croissance cristallineensemencée des sels de phosphate de calcium (60). Ces activités ont une signification biologique car elles agissent pour fournir un environnement super-saturé, mais stable, protecteur et réparateur pour l'émail dentaire (62).

3. Protection antibactérienne

Plusieurs composants de la salive vont contribuer à l'activité antibactérienne : lysozymes, lactoferrines, lactoperoxydases, mucines, cystatines, histatines, immunoglobulines A, PRPs glycosylées (63).

3.1. Adhésion aux bactéries

3.1.1. Affinité bactérienne

À mesure que le biofilm dentaire arrive à maturité, la colonisation des bactéries progresse. Ce processus permet la diversité bactérienne dans la plaque dentaire avec des bactéries aérobies, aérobies facultatives et anaérobies. Les organismes coexistent, il y a entre 300 et 500 bactéries qui colonisent les biofilms dentaires (63).

Les masses bactériennes sont responsables du déclenchement de caries dentaires et de divers types de maladies parodontales. L'affinité des bactéries est élevée pour les surfaces dentaires, et l'agglutination de ces bactéries sur les surfaces dentaires permet de les isoler de la flore buccale (64).

La pellicule acquise exogène (PAE) permet l'adhésion bactérienne, l'amorçage de la formation du biofilm et la déshydratation des tissus de la voie orale. Les PRPs dans la pellicule vont favoriser l'adhésion (65).

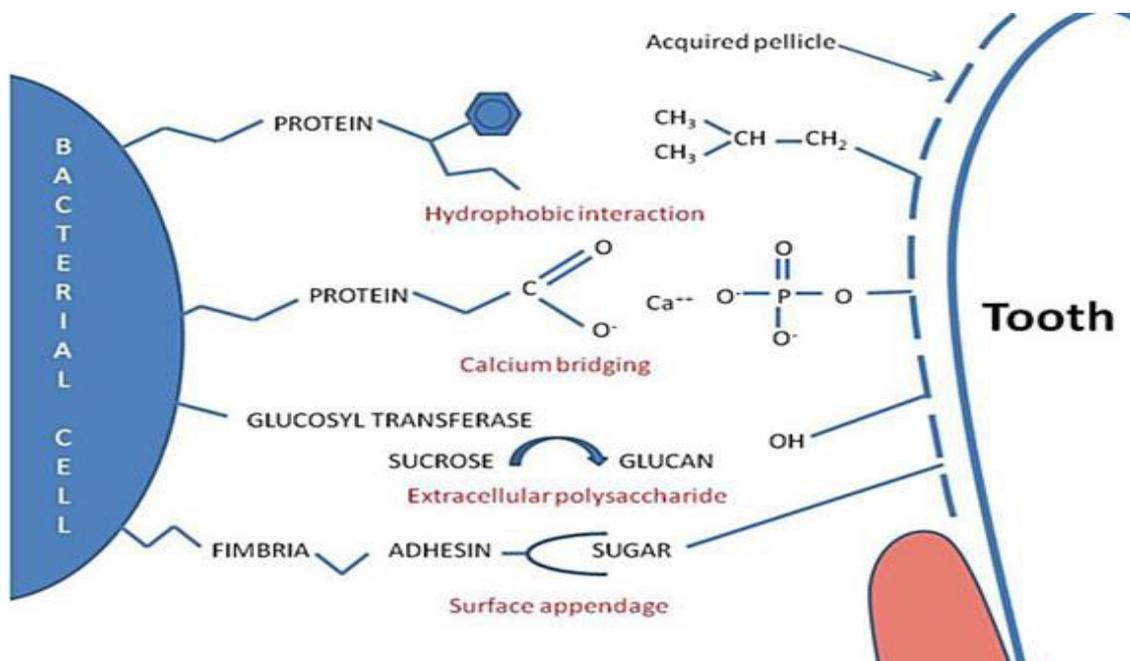


Illustration 8: Mécanisme de l'attachement bactérien au niveau de la pellicule acquise de l'émail (66).

3.1.2. Fixation avec les PRPs

3.1.2.1. L'acide sialique

L'acide sialique, présent dans les membranes autour des organes, protège les protéines. En effet, l'acide sialique assure le fonctionnement des acides aminés.

La reconnaissance bactérienne des récepteurs salivaires sur la pellicule est une étape précoce importante dans la pathogenèse de la maladie buccale (66).

Des études sur l'adhésion des streptocoques du groupe viridans à l'HA traitée par la salive ont fourni des preuves précoces de la reconnaissance bactérienne des récepteurs salivaires contenant de l'acide sialique. Ainsi, l'adhérence de certaines souches streptococciques a été inhibée suite à un traitement de ce substrat avec de la sialidase. De plus, l'acide sialique est lié à plusieurs composants salivaires tels que la mucine de bas poids moléculaire MG2 (67).

3.1.2.2. Adhésines spécifiques

L'adhésine est une molécule adhésive bactérienne jouant le **rôle de ligand** dans une interaction de type ligand-récepteur.

Les adhésines se retrouvent sur les fimbriae et sur les flagelles.

Les lectines représentent une des différentes catégories d'adhésines bactériennes. Elles se fixent de façon spécifique à un récepteur saccharidique. Les bactéries possèdent des adhésines chargées positivement qui vont se fixer aux lectines chargées négativement au niveau de la pellicule (68).

NB : Les fimbriae (forme oligomérique de la fimbrilline) sont des appendices extracellulaires responsables de l'adhérence bactérienne en établissant un pont entre le corps bactérien et la surface à coloniser (69).

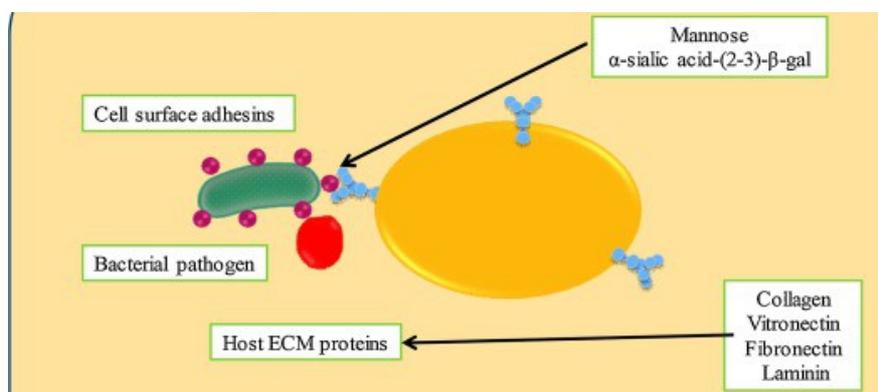


Illustration 9: Les interactions lors de l'adhérence bactérienne (68).

D'autres adhésines peuvent se lier à des récepteurs protéiques, notamment les PRPs. Ces dernières subissent des changements conformationnels quand elles sont adsorbées à la surface de l'émail. Ces modifications structurales ont pour effet d'exposer certains segments moléculaires qui n'étaient pas accessibles quand les PRPs étaient en solution dans la salive.

Ces récepteurs cachés qui deviennent accessibles aux adhésines bactériennes quand ils sont adsorbés, sont appelés **cryptitopes**. Ce mécanisme évite l'agrégation bactérienne dans la phase planctonique et ne compromet pas la formation du biofilm dentaire. Les adhésines, qui reconnaissent les cryptitopes, fournissent un avantage sélectif aux microorganismes qui colonisent une dent (65).

La colonisation de la surface des dents par des streptocoques du groupe actinomyces et viridans implique la liaison de ces bactéries aux composants salivaires adsorbés de la pellicule d'émail acquise.

L'attachement des adhésines spécifiques a été évalué avec la liaison de bactéries (ayant des propriétés adhésives) à des tâches de salive parotidienne et submandibulaire-sublinguale (SM-SL) (48) :

- Les fimbriae de *Streptococcus sanguis* et *Actinomyces naeslundii* de type 2, qui ont lié respectivement l'acide sialique terminal et Gal β 1-3GalNAc, ont reconnu seulement quelques composants salivaires SM-SL (principalement MG2).
- En revanche, les fimbriae de *A. naeslundii* et *S. gordonii* de type 1, qui fixent les PRPs purifiées, ont reconnu plusieurs autres composants provenant à la fois des composants SM-SL et de la salive parotidienne.

De manière significative, pour les bactéries qui manquaient de liaisons aux PRPs, les activités de type lectine détectées n'ont pas réussi à se lier à un composant salivaire. Ces résultats suggèrent **l'implication d'adhésines spécifiques dans la reconnaissance bactérienne de nombreuses protéines et glycoprotéines salivaires adsorbées.**

La liaison de *S. sanguis*, *S. gordonii* et *A. naeslundii* à des composants salivaires spécifiques comprenant MG2 et PRP1 est bien établie.

Des transferts de salive parotidienne, sublinguale et submandibulaire ont été sondés avec des souches d'actinomyces et de streptocoques. Ils différaient par leur attachement aux MG2 et aux PRPs purifiés, associant des adhésines correspondantes aux récepteurs salivaires.

L'implication des adhésines liant le PRP dans la colonisation bactérienne de la surface dentaire est en accord avec la présence des PRPs dans la cellule. En revanche, MG2, le récepteur salivaire le plus important pour les adhésines de type lectine examinées, a été identifié comme une forme de film salivaire *in vitro* ou *in vivo*.

De même, la reconnaissance des MG2 ou d'autres glycoprotéines par les fimbriae de type 2 ne joue qu'un rôle mineur dans l'adhésion à l'HA, qui dépend principalement de la liaison des PRPs adsorbés avec les fimbriae de type 1.

Une propriété importante des adhésines microbiennes orales est leur capacité à **reconnaître les récepteurs associés à la surface**, même en présence de molécules réceptrices solubles qui pourraient agir de manière compétitive pour inhiber l'adhérence (70).

L'adhésion de bactéries à des composants salivaires adsorbés et leur incapacité à lier les mêmes molécules en solution peuvent s'expliquer de deux manières :

- **La spécificité,**
- **L'avidité de la liaison** de l'adhésine bactérienne (71).

3.1.2.3. La colonisation primaire et secondaire

La formation de biofilm microbien implique un processus en plusieurs étapes dans lequel les bactéries et les champignons adhèrent à la surface.

Au stade débutant, seules les forces faibles sont en fonctionnement, cela correspond à l'étape de **fixation réversible initiale**.

Puis, il y a une production d'une matrice extracellulaire (contenant des polysaccharides, des protéines et de l'ADN) qui résulte en une fixation plus forte, cela correspond au stade d'**attachement irréversible**. Suite à cette fixation, la croissance du biofilm suit deux autres phases : l'étalement et la dispersion des micro-organismes (50).

Le processus de fixation implique l'équilibre des forces électrostatiques. Les microbes et les surfaces dentaires sont chargés négativement. Puisqu'elles sont immergés dans un système fluide qui est riche en calcium et en ions, ces surfaces chargées négativement attirent et mobilisent les cations (72).

Une double couche chargée est formée et provoque une force électrostatique répulsive. Simultanément, lorsque la bactérie s'approche de la surface de la dent, elle subit également une force répulsive (force de van der Waals).

Les combinaisons de forces répulsives et d'attraction vont moduler l'adhérence des micro-organismes aux surfaces dentaires.

Ceci est également valable pour les matériaux de restauration dentaire, ils peuvent être plus favorable puisqu'une surface poreuse ou irrégulière facilite l'adhérence bactérienne (65).

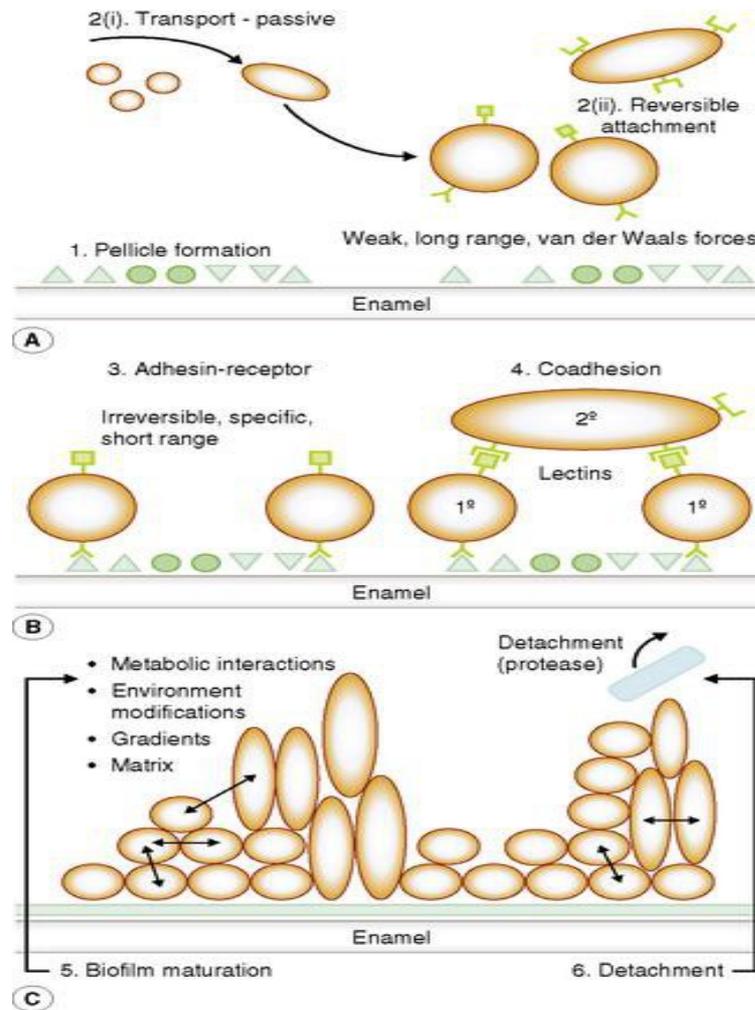


Illustration 10: Schéma des différentes étapes de la formation de la plaque dentaire (50).

Sur ce schéma, les étapes successives de la formation de la plaque dentaire :

1. Formation de la pellicule sur une surface dentaire propre.
2. Les bactéries sont transportées passivement à la surface de la dent où elles peuvent être maintenues de manière **réversible** par de faibles forces d'attraction électrostatiques.
3. L'attachement devient **irréversible** par des interactions moléculaires stéréochimiques spécifiques entre les adhésines sur la bactérie et les récepteurs dans la pellicule acquise.
4. Les colonisateurs secondaires se fixent aux colonisateurs primaires, souvent par des interactions de type lectine (co-adhésion).
5. La croissance entraîne la **maturation du biofilm**, ce qui facilite les interactions inter-bactériennes.
6. Enfin, le détachement peut se produire, souvent à la suite de la dégradation des adhésines par les bactéries (50).

La formation du biofilm dentaire est un modèle qui est décrit par un développement et une succession d'adhésion, d'intégration et de multiplication.

Dans le modèle d'intégration successif, les premiers organismes à s'attacher à une surface sont appelés colonisateurs primaires ou précoces. L'adhésion peut se faire par des interactions physico-chimiques non spécifiques avec le film de conditionnement recouvrant la surface. Elle peut se faire également par des des interactions spécifiques protéine-saccharide avec la PAE (73).

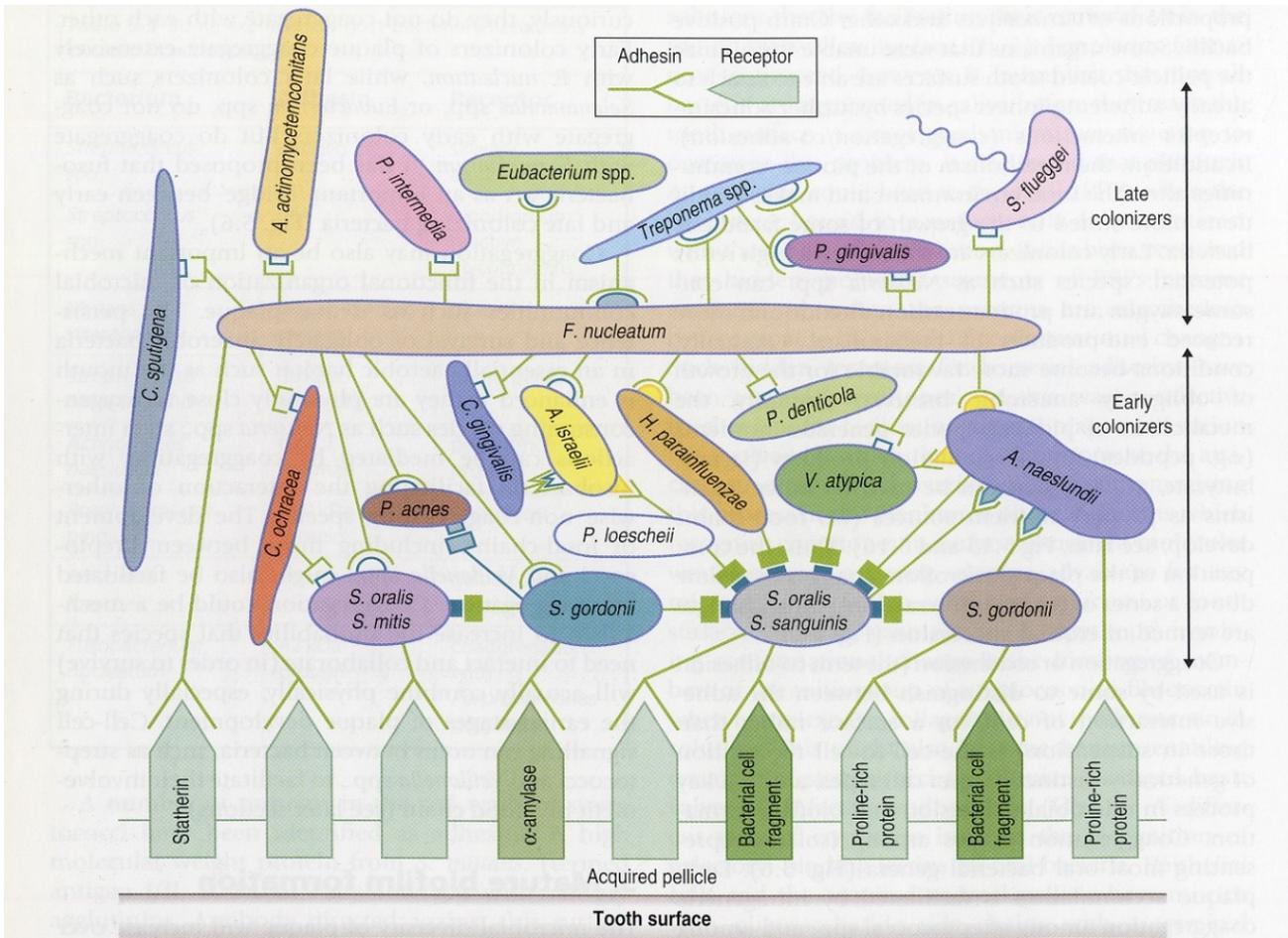


Illustration 11: Schéma de l'accrétion bactérienne buccale humaine précoce et tardive sur la surface dentaire (73).

Les premières bactéries à se lier à la pellicule acquise sur la surface de la dent sont appelées les espèces pionnières (*Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*) (74).

Par le biais de la salive, les protéines, les glycoprotéines et les polysaccharides ainsi que les constituants bactériens recouvrent rapidement la surface. Ces polymères sont des cibles pour l'adhérence des colonisateurs primaires, tels que les Streptocoques et les Actinomyces. *S. gordonii*, par exemple, a montré une adhérence améliorée sur les surfaces revêtues de PRPs et d'α-amylases par rapport aux surfaces non revêtues (65).

La liaison à d'autres bactéries peut se produire par des interactions physico-chimiques non spécifiques avec des membres de la même espèce ou provenant d'espèces différentes. Il peut également y avoir des interactions spécifiques avec le récepteur d'une espèce différente.

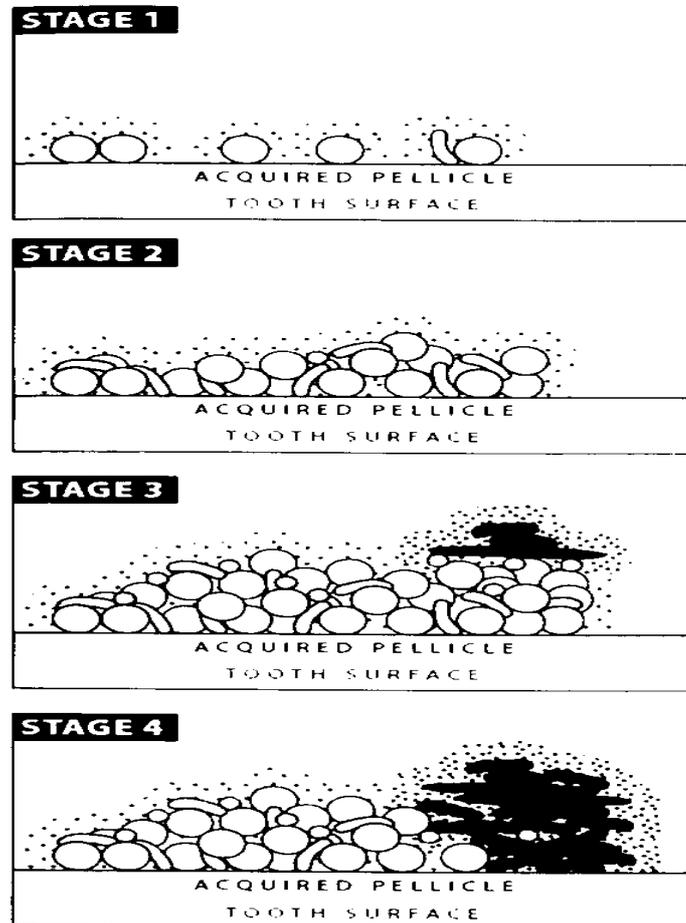


Illustration 12: Le développement successif de plusieurs biofilms spécifiques sur la surface d'émail (50).

Les formes de cellules blanches et grises sont considérées comme de la plaque robuste, les formes de cellules noires sont associées à une maladie parodontale :

- Étape 1 : Colonisation primaire par Streptocoques et Actinomyces.
- Étape 2 : Les cellules grossissent et il y a une interaction avec la surface d'autres cellules. Les espèces qui intègrent le biofilm contenant des colonisateurs primaires sont appelées les colonisateurs secondaires. L'intégration des nouvelles bactéries va être promue par les colonisateurs primaires et secondaires.
- Étape 3 : Le biofilm contenant les colonisateurs primaires et secondaires grossit et développe un biofilm de colonisateurs précoces.

Il y a *Porphyromonas gingivalis* qui est un colonisateur tardif et il peut être intégré dans des interactions avec d'autres colonisateurs secondaires.

- Étape 4 : Le nombre de cellules augmente rapidement aux dépens des colonisateurs primaires et secondaires. Cette étape est celle de la maladie parodontale (50).

3.1.3. Elimination des bactéries cariogènes

Les PRPs glycosylées se lient à des micro-organismes. Selon leur présence dans la pellicule dentaire ou la salive, elles facilitent l'adhérence des bactéries aux surfaces buccales et permettent leurs éliminations dans le milieu buccal.

La salive, par son flux, élimine les micro-organismes de la cavité buccale ainsi que les débris alimentaires et les substances potentiellement toxiques. En général, plus le flux est élevé, plus la clairance est rapide et plus la capacité tampon est importante. C'est pourquoi la carie dentaire est une conséquence fréquente d'un état d'hyposalivation (75).

Les PRPs sont des constituants salivaires majeurs et hautement polymorphes qui facilitent l'adhérence bactérienne aux surfaces buccales. Les membres des genres *Streptococcus* et *Actinomyces*, qui constituent tous deux une partie importante de la plaque dentaire précoce, se lient avidement aux PRPs.

NB : Les PRPs s'attachent aux streptocoques oraux producteurs d'acide et peuvent neutraliser leur production d'acide (75).

Dans une étude, un allèle de PRP acide (codé dans le chromosome 12) protège les enfants caucasiens contre les caries. Certains phénotypes alléliques de PRPs basiques sont trois fois plus fréquents chez les adultes sans caries que chez ceux atteints de caries sévères (75).

3.2. Les PRPs et leurs interactions

3.2.1. Spécificité bactérienne

Les bactéries pathogènes présentent des tropismes spécifiques pour coloniser différents tissus. Les préférences de certaines bactéries buccales pour les sites colonisateurs dans la bouche ont été associées à leur capacité à se fixer à la surface tissulaire respective (76).

La colonisation de la surface de la dent par les streptocoques et les actinomyces du groupe viridans implique la fixation de ces bactéries aux composants salivaires adsorbés de la pellicule d'émail acquise.

Certains streptocoques oraux peuvent se lier spécifiquement à certaines glycoprotéines salivaires. Les interactions identifiées peuvent jouer un rôle important dans la gestion de l'adhérence et de la clairance des bactéries dans la cavité buccale.

Par exemple, *S. salivarius* est un habitant important de la langue dorsale et il ne se trouve que dans de faibles proportions sur les dents. Alors que, *S. sanguis*, *S. mutans* et *Actinomyces viscosus* se trouvent en plus grande proportion sur les dents (77).

3.2.2. Actinomyces viscosus

Actinomyces viscosus est présent dans la plaque dentaire supra et infra-gingivale. Des proportions élevées d'*A. viscosus* ont été trouvées dans les cas de gingivite ou de parodontite.

Les souches typiques d'*A. viscosus* possèdent deux types de fimbriae qui peuvent être distinguées fonctionnellement :

- Les fimbriae de type 1 assurent la fixation des cellules d'*A. viscosus* aux pellicules salivaires formées sur des surfaces d'apatite (au niveau des dents).
- Les fimbriae de type 2 sont associées à une lectine spécifique au galactose et à la N-acétylgalactosamine. Elles permettent de fixer des récepteurs présents sur certaines bactéries et cellules de mammifères (77).

Les PRPs et la statherine ont une grande affinité pour les minéraux apatitiques. Les deux protéines devraient être présentes dans la circulation sanguine, ce qui a été confirmé pour les PRPs. Une étude a montré que ces protéines servent de **récepteurs salivaires majeurs** pour les adhésines fimbriales de type 1. Elles induisent la **fixation d'*A. viscosus*** à des pellicules formées sur des surfaces d'HA (78).

3.2.3. Streptococcus gordonii

Les *Streptococcus gordonii* sont des bactéries buccales pionnières qui initient la formation de la plaque dentaire (79).

Des pellicules expérimentales ont été préparées en traitant l'HA avec deux microgrammes de PRPs (des résidus de 150 acides aminés purs). **Les PRPs ont favorisé l'adhérence des cellules de *S. gordonii*** dans une mesure comparable à celle obtenue avec des fractions non fractionnées de salive.

Cependant, les pellicules préparées à partir d'une PRP de 106 résidus (PRP3) étaient significativement moins efficaces, et celles préparées à partir du peptide tryptique amino-terminal (résidus 1 à 30) du PRP étaient complètement inefficaces pour favoriser l'adhérence (78).

Bien que l'adhésion de plusieurs souches de *S. gordonii* ait été favorisée par le PRP1 adsorbé, l'adhérence de plusieurs souches de *Streptococcus sanguis* ou de *Streptococcus oralis* n'était pas affectée ou seulement faiblement augmentée par cette protéine. Les streptocoques ne semblaient pas se lier aux PRPs en solution, car les concentrations de PRP aussi élevées que 200 mg/ml n'inhibaient pas la liaison des cellules bactériennes aux pellicules préparées à partir de PRP pur.

Les cellules de *S. gordonii* se sont également bien fixées aux PRPs ou à un décapeptide synthétique représentant les résidus 142 à 150 du PRP lorsque le peptide était lié à des billes d'agarose. Des études avec une série de décapeptides synthétiques ont indiqué que le segment minimal de PRP qui favorisait des niveaux élevés d'adhérence de *S. gordonii* était le dipeptide C-ter Pro-Gln (résidus 149 et 150) (78).

Les *S. gordonii* fimbriés, qui ont lié des PRPs purifiées, ont reconnu plusieurs autres composants provenant de la salive parotidienne, sublinguale et submandibulaire (80).

De manière significative, les bactéries dépourvues de liaison aux PRPs et d'activités analogues à des lectines n'ont pas réussi à se lier à un composant salivaire immobilisé. Ces découvertes suggèrent l'implication d'adhésines spécifiques dans la reconnaissance bactérienne de nombreuses protéines et glycoprotéines salivaires adsorbées (80).

3.2.4. *Streptococcus mutans*

S. mutans est considéré comme le pathogène primaire dans le développement des caries dentaires. Ce cariogène acidogène est acquis tôt dans la vie (74).

L'activité favorisant l'adhésion est associée aux PRPs et aux mucines. Les pellicules préparées à partir de solutions de PRP1 pur à raison de 10-20 µg/mL ont été **efficaces pour favoriser la fixation des cellules de *S. mutans***. Le PRP3 était moins efficace, alors que la statherine salivaire humaine, le fibrinogène, la fibronectine, le collagène de type 1 et le peptide trypsique amino-terminal dérivé du PRP1 étaient inefficaces (81).

Les données obtenues suggèrent que ces protéines entrent en compétition pour des sites de liaison similaires sur l'HA, et que leurs rapports dans la salive influenceraient donc la quantité des PRPs qui sont incorporés dans la pellicule. Une telle compétition peut contribuer à la variabilité observée dans les activités favorisant l'adhésion de différents échantillons de salive (81).

3.2.5. *Porphyromonas gingivalis*

P. gingivalis est considéré comme un des pathogènes majeurs des maladies parodontales. Les fimbriae sont importants dans l'adhésion de *Porphyromonas gingivalis* dans la cavité buccale (82).

Dans une étude, les domaines structuraux de *P. gingivalis* qui médient la liaison à PRP1 et à la statherine ont été étudiés. Une série de peptides de fimbrilline synthétiques a été utilisée pour localiser les domaines actifs de la fimbrilline impliqués dans la liaison à PRP1 et à la statherine.

La liaison de la fimbrilline à des billes d'hydroxyapatite revêtues de PRP1 et de statherine a été fortement inhibée par les peptides C-ter de la fimbrilline. La liaison de cellules entières de *P. gingivalis* à HAP enrobé de PRP1 ou de statherine a été inhibée à plus de 80% par les mêmes peptides actifs (83).

Pour confirmer que la partie C-ter de la fimbrilline comprend des domaines responsables de la liaison, deux variants tronqués à l'extrémité C-ter de la fimbrilline recombinante ont été générés et purifiés. Les résultats suggèrent qu'**il existe des sites de liaison distincts et multiples pour PRP1 et la statherine dans la fimbrilline de *P. gingivalis***, et l'addition de tous ces sites de liaison peut être **indispensable pour établir une adhérence bactérienne stable** aux surfaces recouvertes de salive dans la cavité buccale (83).

Les connaissances acquises peuvent être largement appliquées dans le développement de **nouvelles approches pour prévenir et contrôler les maladies associées à la colonisation microbienne** des surfaces dentaires et muqueuses de l'hôte, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'environnement buccal (84).

4. Protection mécanique

4.1. La pellicule dentaire acquise

4.1.1. Formation

Presque immédiatement après l'éruption de la dent, la surface dentaire exposée est protégée par une pellicule. Celle-ci recouvre rapidement toutes les surfaces de l'environnement buccal.

La pellicule d'émail est un **film protéique fin dépourvu d'éléments cellulaires et de bactéries**. Elle se forme spontanément sur les surfaces dentaires par adsorption sélective de protéines d'origine salivaire, de peptides et d'autres molécules de la salive. Elle se compose d'une couche protectrice qui se lie avidement à l'HA via la statherine, les PRPs et les protéines mucineuses dérivées de la salive (80).

Il existe également d'autres composants : des glycoprotéines, des phosphoprotéines comme les immunoglobulines A et G, l'albumine, le lysosyme, l'alpha amylase, la glycosyl-transférase, des cystatines, l'anhydrase carbonique, l'acide sialique, du galactose, du mannose et du glucose (85).

L'émail acquis acellulaire est une couche de seulement **0,1 à 1 µm d'épaisseur** qui fournit une base pour le développement de la plaque dentaire (63). La PAE est un élément important puisqu'il constitue l'interface entre la surface de l'émail et la première couche du biofilm oral.

Les PRPs, les histatines et la statherine sont des protéines salivaires qui présentent de fortes affinités pour les surfaces d'HA et s'adsorbent sélectivement à la surface des dents (86).

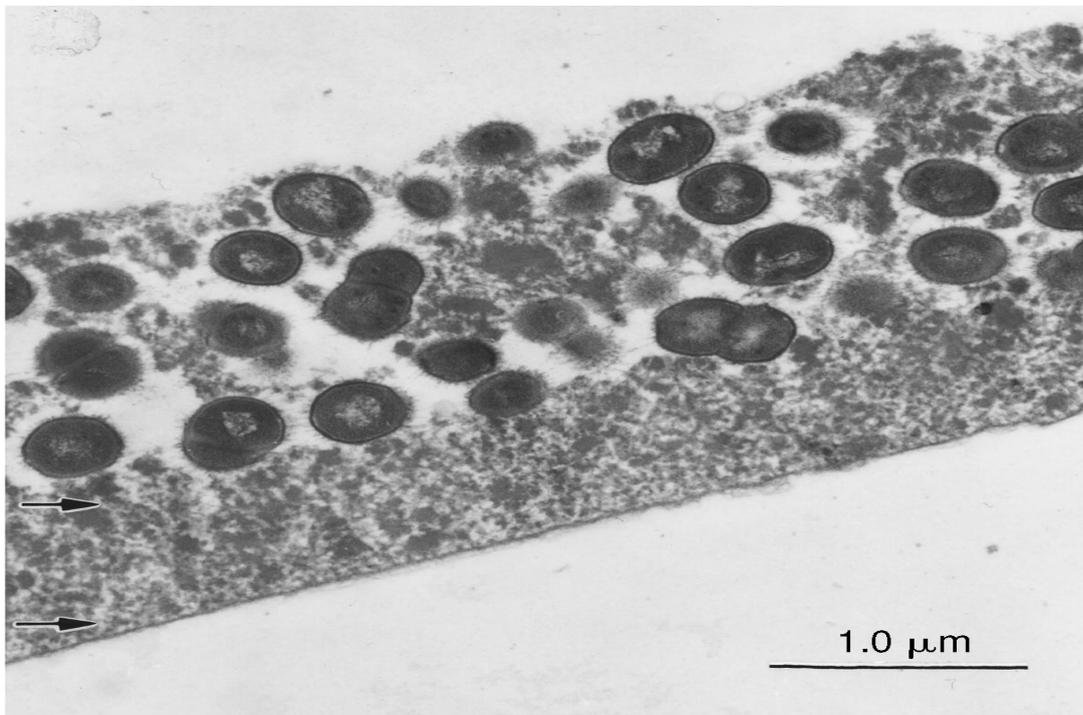


Illustration 13: La pellicule d'émail acquise et le biofilm adhérent qui sont formés en vingt-quatre heures sur la surface de l'émail (87).

Les PRPs ont été détectées, par des techniques immunologiques, dans la pellicule d'émail acquise. Ainsi la présence de ces protéines à l'interface émail-salive pourrait expliquer pourquoi les gisements minéraux ne se créent pas sur les surfaces des dents en l'absence de plaque. En effet, un rôle tout aussi important est la **prévention de l'accrétion minérale** sur les surfaces dentaires (64).

La formation de la pellicule acquise est impliquée dans l'adsorption sélective de macromolécules salivaires à la surface des dents (87).

Une telle sélectivité a été remarquée *in vitro* lorsque les macromolécules salivaires sont adsorbées par le calcium synthétique des apatites. Les PRPs qui la composent se fixent sur les atomes de phosphates et de calcium, exposés par les cristaux d'HA de manière spontanée (85).

La surface de la dent est constamment protégée de l'usure par un film de mucines salivaires et de PRPs. Les protéines pelliculaires précoces (les PRPs et la stathérine) favorisent la reminéralisation de l'émail en attirant les ions calcium. La déminéralisation est retardée par les protéines de la pellicule, le liquide de la plaque, ainsi que par les ions calcium et phosphate de la salive (65).

4.1.2. Spécificité de la pellicule selon la localisation

Dans une étude, des résultats d'expériences ont été comparés sur la formation *in vitro* d'une nouvelle pellicule sur les racines et l'émail des dents humaines. Dans ces pellicules, les PRPs représentent **1,4% des protéines des surfaces radiculaires** alors qu'elles représentent **65,6% des protéines à la surface de l'émail**.

La PAE trouvée dans le sillon gingivo-dentaire est différente puisqu'elle comprend d'autres constituants comme des phospholipides.

La nature du tissu de surface permet donc de déterminer la composition du film qui est formé (88).

4.1.3. Activité de la liaison

La capacité des protéines à lier le calcium et à se lier à l'HA est localisée dans le peptide tryptique N-ter. Les parties peptidiques C-ter ne contiennent aucune de ces activités.

En effet, les phosphosérines présentes dans les régions amino-terminales des PRPs, de la statherine et de l'histatine 1 induisent une conformation qui favorise l'accessibilité au substrat de la lysine. Les résidus de lysine et de glutamine présents dans les PRPs et la statherine sont des **substrats idéals pour les liaisons croisées avec la pellicule acquise (80)**.

Les PRPs acides sont des éléments importants pour la pellicule. Il y a une dégradation des PRPs après qu'elles aient été adsorbées, entraînant la formation de protéines A et de peptides plus petits.

Ceci est en accord avec une étude qui a démontré que les PRPs acides adsorbés sur l'HA, peuvent être dégradés par l'activité protéolytique isolée des sédiments salivaires. Ce phénomène entraîne la perte de la partie C-ter des protéines. Le peptide N-ter reste intact et est retenu sur le minéral (59).

La quantité totale de PRPs reste relativement inchangée dans les vingt-quatre heures suivant le début de la formation. Même si elles ne sont plus totalement actives, elles peuvent encore exercer leur fonction biologique. La pellicule peut compenser le rôle des nouvelles protéines. Il est parfois possible que **des changements dans la structure et la fonction de l'ancienne pellicule, compensent le rôle joué par les protéines dans la pellicule nouvellement formée.**

Une étude sur une transglutaminase orale a prouvé qu'elle pouvait catalyser des liaisons croisées entre les protéines précoces de la pellicule. De telles liaisons avec des protéines salivaires ou des protéines d'origine non salivaire, qui n'ont pas d'affinité avec l'HA, peuvent incorporer la pellicule d'émail. Ce phénomène de réticulation pourrait être un facteur important pour la **génération de structures protéiques hybrides** trouvées dans la pellicule d'émail. Cela peut entraîner la découverte d'une nouvelle macromolécule post-sécrétoire avec des fonctions jusqu'ici non identifiées (51).

4.2. Rôle de lubrification

Plusieurs éléments vont contribuer à la lubrification : les mucines, l'eau ainsi que les protéines glycosylées riches en proline.

4.2.1. Protection des tissus

4.2.1.1. Protection des surfaces dentaires

La surface dentaire est protégée en permanence contre l'usure par un film de mucines salivaires et de PRPs. Il va servir de lubrifiant et il s'avère tenace puisqu'il ne s'élimine pas avec de simples méthodes d'hygiène habituelles (89).

Les systèmes antimicrobiens coexistent dans la salive humaine. Il y a les glycoprotéines salivaires majeures bien connues, les glycoprotéines riches en proline et les immunoglobulines.

Il existe aussi un certain nombre de protéines salivaires mineures, comme l'agglutinine, la lactoferrine, les cystatines et le lysozyme. Ces protéines sont impliquées dans la première ligne de défense dans la cavité buccale.

En outre, des petits peptides antimicrobiens comme les défensines, la cathélicidine et les histatines sont impliqués (90).

Ceux-ci sont potentiellement adaptés comme modèles pour la conception d'une nouvelle génération d'antibiotiques. En effet, ils tuent un large spectre de micro-organismes tout en évitant une résistance, contrairement aux antibiotiques classiques (54).

La formation de la pellicule d'émail acquise dans la bouche survient quelques minutes après l'exposition des différentes surfaces.

Les PRPs, la statherine et les histatines initient la formation de la pellicule, suivie de la réticulation et de la complexation des protéines entre elles, par des enzymes comme la transglutaminase qui forment des liaisons covalentes entre les groupes amides d'une glutamine spécifique et un groupe amine d'une lysine spécifique. *In vitro*, la transglutaminase a pu catalyser une liaison croisée entre la PRP1 acide et la statherine.

Les PRPs jouent un rôle dans l'homéostasie minérale de l'émail dentaire en formant **une barrière et un tampon contre les agents de déminéralisation** et en constituant un réservoir en électrolytes de reminéralisation. Ce film protéique va agir en attirant le calcium.

Ces protéines salivaires, en particulier glycosylées, empêchent l'adhérence des micro-organismes oraux au niveau de la pellicule d'émail et inhibent leur croissance (89).

Le calcium augmente généralement la viscosité de ces protéines. L'appauvrissement en calcium rend la viscosité particulièrement sensible à l'acidification. La régulation du calcium des PRPs limite l'acidification, un milieu acide étant un facteur favorisant l'arrivée de caries dentaires.

Dans une étude, une pellicule formée par une exposition de trois jours à des PRPs et à des mucines salivaires *in vitro* a donné une protection à 100% de la surface de la dent contre la déminéralisation par l'acide citrique. Il peut être conclu que les mucines dans la salive humaine comme les PRPs ont un rôle protecteur contre les attaques acides au niveau de la surface des dents (85).

4.2.1.2. Protection des muqueuses

La formation de la pellicule dérivée de la salive va également se former au niveau des muqueuses. La pellicule muqueuse agit comme une barrière physique et ce rôle est moins bien connue. Elle contrôle l'adhésion des agents pathogènes et permet d'avoir **une couche lubrifiante** sur les tissus mous buccaux, essentielle pour la phonation et la mastication (91).

En plus des PRPs, la pellicule muqueuse contient des espèces de mucine salivaire et peut former des complexes avec d'autres molécules (comme les protéines riches en cystéine et les lipides). Des espèces protéiques distinctes semblent se lier aux cellules, formant des **complexes macromoléculaires qui enrobent la muqueuse**. Ce revêtement est appelé la pellicule muqueuse (92).

Récemment, il a été prouvé que certaines protéines salivaires se lient spécifiquement aux cellules de la muqueuse buccale. Yao et al ont montré la capacité des PRPs, *in vitro*, à créer des liens croisés avec d'autres protéines salivaires, comme la statherine ou les histatines (93).

Bradway et al. ont mis en évidence indirectement l'existence de PRPs dans la pellicule muqueuse par marquage au tritium. Cette liaison est catalysée par la **transglutaminase**, une enzyme située sur la membrane plasmique de la muqueuse. En utilisant de la salive radiomarquée comme substrat, ils ont montré que ce processus de réticulation était sélectif et que les PRPs étaient préférentiellement liés aux cellules épithéliales buccales (94).

Sur les muqueuses de la cavité buccale, telles que les cellules buccales de la joue, la formation de la pellicule est renforcée par MUC1 (95). Cette protéine est une mucine multifonctionnelle, fixée sur des cellules épithéliales, qui lie et permet la rétention des protéines impliquées dans la formation de la pellicule (96).

La pellicule muqueuse constitue **une barrière protectrice** importante contre la dessiccation et l'abrasion par frottement de la muqueuse buccale (91).

4.2.2. Rôle dans la mastication et la déglutition

La lubrification des aliments permet de faciliter les différentes fonctions orales. Les patients atteints d'hyposialie ont de nombreux problèmes physiologiques comme une sécheresse buccale, des altérations dans le goût, une perte de rétention des prothèses amovibles ou une dysphagie (22).

En plus de ces problèmes subjectifs, certains signes cliniques sont associés à l'hypofonction de la glande. Il est fréquemment retrouvé une augmentation de la susceptibilité à la carie, des candidoses buccales ou encore des mucites.

Les propriétés de ces signes et de ces symptômes sont généralement médiées par des protéines spécifiques. Tous les rôles de la salive nécessitent une **production de fluide adéquate**, puisque les protéines ont besoin d'eau **pour être délivrées à leur site d'action**. Toutes les fonctions se produisent dans un environnement aqueux (97).

Ainsi, la sécrétion de liquide est le paramètre le plus fréquemment surveillé. Pourtant, il est difficile de s'appuyer sur les normes de population pour la production de fluides. En effet, les personnes en bonne santé présentent des sécrétions très variables.

4.3. Interactions avec les tanins

Des PRPs spécifiques sont secrétées dans la salive des mammifères herbivores et omnivores, elles interagissent avec les tanins pour les neutraliser au niveau de la cavité buccale (4).

4.3.1. Les PRPs basiques

Les PRPs basiques, qui n'ont pas d'autres fonctions biologiques connues, sont très efficaces pour former des complexes insolubles avec les tanins condensés et les tanins acides. Il y a très peu de tanins qui se lient aux PRPs acides et aux PRPs glycosylées, suggérant que les tanins dans l'alimentation n'affectent pas leurs activités biologiques (48).

Les protéines basiques se distinguent des autres PRPs par leurs **structures fibrillaires** (semblable à une hélice collagène) qui permettent de neutraliser les effets néfastes des tanins alimentaires (49). La présence de nombreux motifs riches en proline renforce la spécificité des PRPs basiques dont la structure secondaire apparaît comme une hélice de type II. Les nombreuses prolines affectent la conformation de la chaîne carbonée et défavorisent la formation d'hélice α (4).

Ces PRPs basiques, de par leur structure fibrillaire, ont une meilleure aptitude à neutraliser les effets des tanins alimentaires **par complexation et précipitation**. Elles peuvent ainsi présenter un **rôle protecteur contre le potentiel toxique et cancérigène de certains tanins alimentaires** (18).

Ces protéines ne sont présentes qu'en faible concentration au sein de la cavité buccale puisque **leur production dépend de la présence d'un agent activateur**. En effet, la présence d'agents activateurs, comme les tanins, augmente fortement leur concentration (18).

4.3.2. Les tanins

Dans la nature, les tanins sont des composés synthétisés naturellement par les plantes pour se défendre contre leurs agresseurs. C'est un groupe diversifié de **composés phénoliques hydrosolubles** ayant une grande affinité pour les protéines. Ils sont largement distribués dans diverses parties des plantes et ont des effets négatifs sur les herbivores après ingestion. Présents dans les légumes, les fruits, les boissons (en particulier le vin) et les produits dérivés, ils interagissent avec les protéines (98).

Deux types de tanins sont retrouvés : les tanins hydrolysables sont de petits polymères, retrouvés souvent dans le chêne et les tanins condensés sont de gros polymères, retrouvés surtout dans les raisins et le vin rouge. Les tanins condensés sont les **principaux contributeurs de l'astringence du vin** (49).

A haute dose, les tanins ont la capacité de diminuer l'assimilation des aliments en se fixant sur les protéines et en inhibant les enzymes digestives. Généralement, les espèces qui ingèrent des tanins dans leur régime alimentaire produisent des taux élevés de PRPs, tandis que les espèces non exposées aux tanins ne produisent que peu de PRPs (18).

4.3.3. Inhibition des tanins par formation de complexe

Les PRPs basiques de la salive peuvent agir comme une protection contre les tanins, en formant des complexes avec eux. Elles ont tendance à se replier autour des tanins pour les piéger.

Elles peuvent ainsi éviter des interactions avec les autres composés biologiques et empêcher leur absorption par le canal intestinal. Le rôle des PRPs basiques est de protéger le tractus gastro-intestinal des effets toxiques des tanins (99).

La formation d'un complexe insoluble s'effectue selon un processus de reconnaissance et se traduit par le **phénomène de précipitation** (100), ce processus s'effectue en deux étapes :

- D'abord, plusieurs tanins fixent la protéine, formant alors une mono-couche et diminuant ainsi leur caractère hydrophile ;
- Puis, l'augmentation de la concentration en protéines permet aux polyphénols de jouer le rôle d'agent intermédiaire entre les différentes molécules. **La couche superficielle hydrophobe se forme** et provoque la précipitation des protéines (98).

Cette complexation peut être favorisée par de **nombreux facteurs** (nature des molécules, concentration, solvant, pH, force ionique...).

La précipitation pouvant être réversible par un ajout de protéines ou de polysaccharides, avec lesquels les tanins s'agrègent ce qui engendre une baisse de la liaison avec les protéines par effet compétitif (101).

En comparant des PRPs basiques avec des séquences différentes, il y a peu de différences dans la capacité de précipitation avec les tanins. Cela indique qu'il y a une variation du phénotype des PRPs, et ce n'est probablement pas l'unique cause de la variation de leurs capacités à fixer les tanins (102).

4.3.4. Le phénomène d'astringence

Les interactions qui s'établissent entre ces protéines et les tanins semblent jouer un rôle dans la sensation d'astringence.

Partie intégrante du plaisir que peuvent procurer certains aliments ou boissons, la sensation d'astringence est **l'une des qualités organoleptiques** les plus importantes (100).

Ce phénomène évoque une substance qui **resserre et assèche les tissus, et peut faciliter leur cicatrisation.**

Les tanins sont les molécules végétales à l'origine de cette sensation, qui n'impliquerait pas de récepteurs spécifiques comme il peut en exister pour d'autres saveurs (sucré, salé, gras). L'astringence est une caractéristique importante pour la qualité du vin (103).

5. Protection antivirale

Les protéines salivaires jouent un rôle important dans le maintien de l'écologie orale.

En effet, la salive humaine peut supprimer sélectivement l'infectivité *in vitro* du virus de l'herpès simplex 1. Les particules du virus de l'herpès simplex (HSV) interagissent de manière sélective avec les PRPs. Ces protéines inhibent la réplication virale (104).

D'autre part, les PRPs vont réguler la réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les protéines Nef du VIH et du virus de l'immunodéficience simienne contiennent un profil similaire avec le site PRP (105).

5.1. Le HSV

La salive baigne continuellement la cavité buccale, ce qui engendre une adsorption des constituants salivaires sur les surfaces buccales. Cette adsorption sélective de composants salivaires rend les sécrétions indispensables à la protection contre les agressions microbiennes.

Des recherches ont été consacrées à l'identification des constituants salivaires qui jouent un rôle dans la modulation de l'infectivité des bactéries et des champignons. L'adsorption sélective des constituants salivaires peut influencer les interactions entre l'hôte et la flore buccale. Des composants variés interagissent avec les surfaces buccales et microbiennes, ils vont modifier la capacité des microbes à coloniser les tissus buccaux (106).

Comme pour les bactéries et les champignons, **une interaction salivaire avec un virus peut venir des constituants salivaires** (107).

Des études ont montré que les salives humaines des glandes salivaires majeures peuvent supprimer sélectivement l'infectivité *in vitro* du virus de l'herpès simplex 1. L'objectif était d'identifier les composants salivaires de la salive submandibulaire et sublinguale humaine modulant l'infectivité *in vitro*. L'évaluation de l'interaction des particules virales avec les composants salivaires a été réalisée à l'aide d'un test *in vitro* en phase solide.

Ces expériences ont montré que les particules du virus de l'herpès simplex interagissaient de manière sélective avec les membres des familles de PRPs (107).

Des essais ultérieurs ont démontré la capacité des PRPs à **inhiber la réplication virale**, les PRPs basiques étant plus efficaces. Heineman & Greenberg ont prouvé que la salive humaine prévient l'infection *in vitro* des cellules épithéliales par le virus virulent de type 1, l'effet protecteur vient de l'action de la salive sur les cellules plutôt que de l'inactivation du virus (108).

Les études complémentaires de Bergey et al. ont démontré l'**inactivation directe du HSV-1 par la salive humaine**, qui était majoritairement associée à celle obtenue à partir des glandes submandibulaires et sublinguales. Des analyses suggèrent que les PRPs réduisent le titre du virus en **interférant avec la pénétration et le traitement cellulaire du virus dans la cellule cible** (109).

En ce qui concerne le HSV, il y a peu de données récentes, la salive humaine a bien été impliquée dans la modulation de l'infectiosité *in vitro* du HSV-1. Ces résultats suggèrent que les protéines salivaires jouent un rôle important dans le mécanisme de défense de l'hôte contre les infections récurrentes du virus de l'herpès (107).

5.2. Le VIH

5.2.1. Mode d'action

Le VIH est un rétrovirus qui possède deux brins d'ARN, une enzyme (la transcriptase inverse) et une enveloppe de phosphoglycérolipides (83).

Cette enveloppe est hérissée de spicules composés de glycoprotéines appelées gp120 et gp41. Ces dernières se lient à deux éléments de la membrane cellulaire du lymphocyte T CD4⁺ : le récepteur CCR5 et le corécepteur CXCR4 (55).

Après la liaison, l'enveloppe virale fusionne avec la cellule CD4⁺ et y pénètre. Puis, la décapsidation entraîne une synthèse de nouveaux virus par le biais de l'ARN libéré (105).

5.2.2. Mécanismes d'action des PRPs

5.2.2.1. La protéine Nef et les motifs PRPs

Le VIH contient des séquences codantes pour des protéines régulatrices, qui jouent un rôle stratégique dans la réplication du virus. En effet, elles contrôlent l'expression du génome viral par interaction avec des régions spécifiques de l'ARN viral (105).

Parmi ces protéines régulatrices, il y a la protéine Nef. Les multiples propriétés de la protéine Nef du VIH-1 sont responsables de sa capacité à accélérer la progression vers l'immunodéficience. La régulation négative des CD4 et la promotion de la croissance virale sont les deux fonctions distinctes de cette protéine. Le recrutement de Hck par Nef peut entraîner une modification des cibles de cette tyrosine kinase. Nef pourrait de cette manière activer une voie de transduction du signal cellulaire favorisant la réplication accrue du VIH (110).

Les protéines Nef du VIH et du virus de l'immunodéficience simienne contiennent un profil similaire avec le site PRP pour les interactions protéine-protéine médiées par la région d'homologie SH3. **Les motifs Nef-PRPs montrent une liaison spécifique aux domaines SH3 de Hck et Lyn**, mais pas à ceux des autres kinases de la famille Src, Lck ou Fyn, malgré la similarité étroite de leurs domaines SH3 (111).

La liaison au site principal SH3 est permise par les motifs PRPs (par sa structure de répétition de tétraproline conservée). Sans sa contribution, cela peut complètement bloquer la formation du complexe, l'activation de la kinase et la transformation, indiquant que la fonction de liaison Nef au SH3 est requise pour ses effets sur Hck.

En plus de la spécificité de l'interaction Nef-Hck-SH3 dans les tests de liaison, un rôle coopératif unique de la proline est également observé. La sélection PRPs-dépendante de la protéine Hck endogène par Nef, suggère que Hck pourrait en effet être un médiateur physiologique de la fonction de Nef. Cette interaction n'est pas possible avec une déficience en protéine mutante PRPs.

Les motifs Nef-PRPs sont indispensables pour la régulation négative de CD4 induite par Nef et sont nécessaires pour le potentiel de répliquer *in vitro* des virus (111).

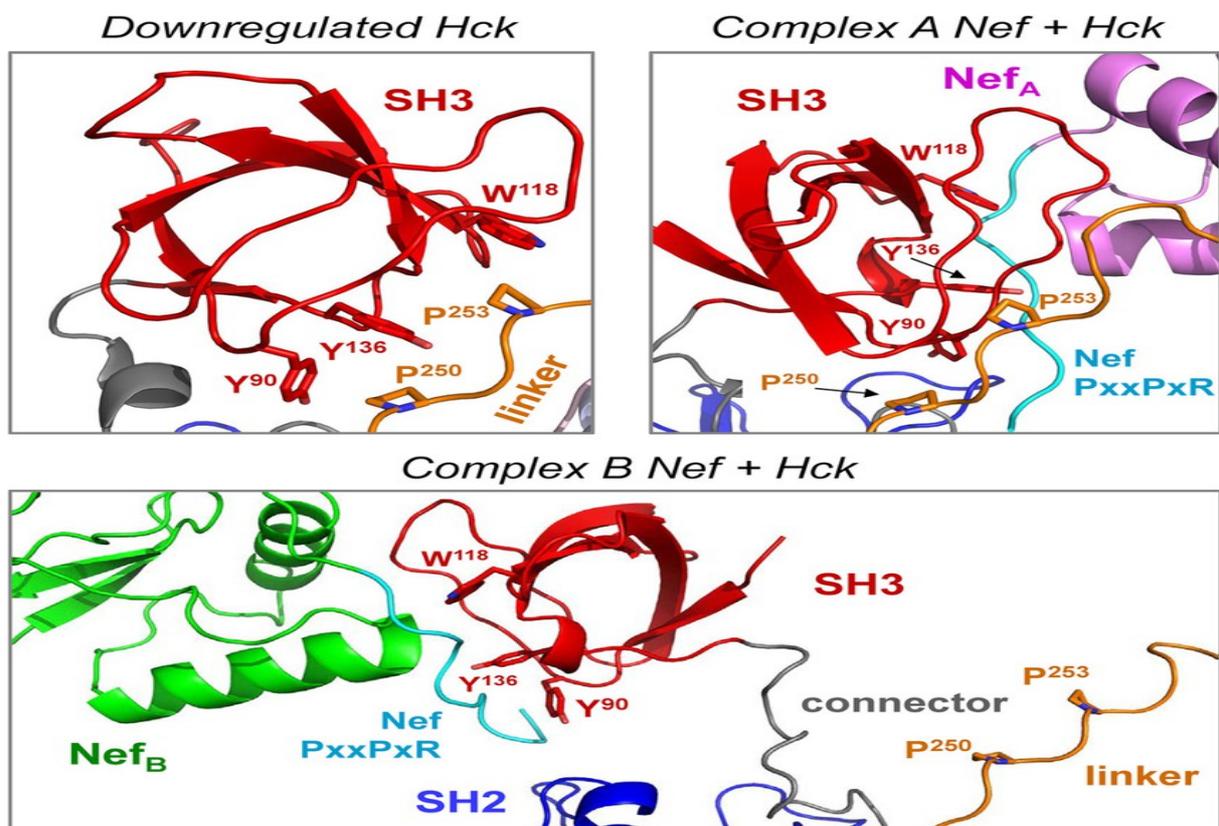


Illustration 14: Interaction Nef-Hck-SH3 (107).

5.2.2.2. Interactions avec différents facteurs

Le VIH-1 est rarement transmis par la bouche. Plusieurs facteurs (des titres viraux faibles, un faible nombre de cellules cibles CD4 positives, des anticorps anti-VIH, des facteurs anti-viraux salivaires endogènes) agissent de concert pour protéger les tissus buccaux contre l'infection et réduire le risque de transmission virale par les sécrétions salivaires.

En plus des facteurs immunitaires spécifiques, il est probable que des **facteurs non spécifiques innés puissent être significatifs dans la protection des surfaces muqueuses**, y compris la lactoferrine, l'inhibiteur sécrétoire des protéases leucocytaires (SLPI), les mucines, les PRPs et les cystatines (36).

En effet, plusieurs protéines salivaires protègent les monocytes contre l'infection par la souche du VIH-1 (112).

Le VIH-1 salivaire est inactivé par une agrégation des glycoprotéines. Le rôle de ces facteurs non spécifiques est mineur dans l'inhibition du VIH, mais reste tout de même primordial (113).

5.2.2.3. Liaison des PRPs à une protéine du manteau du VIH-1

Les PRPs inhibent la réplication des virus en interférant avec leur habilité à entrer dans les cellules hôtes (23).

Il a été démontré que **les PRPs salivaires inhibent l'infektivité du VIH-1, en se liant à gp120** (50).

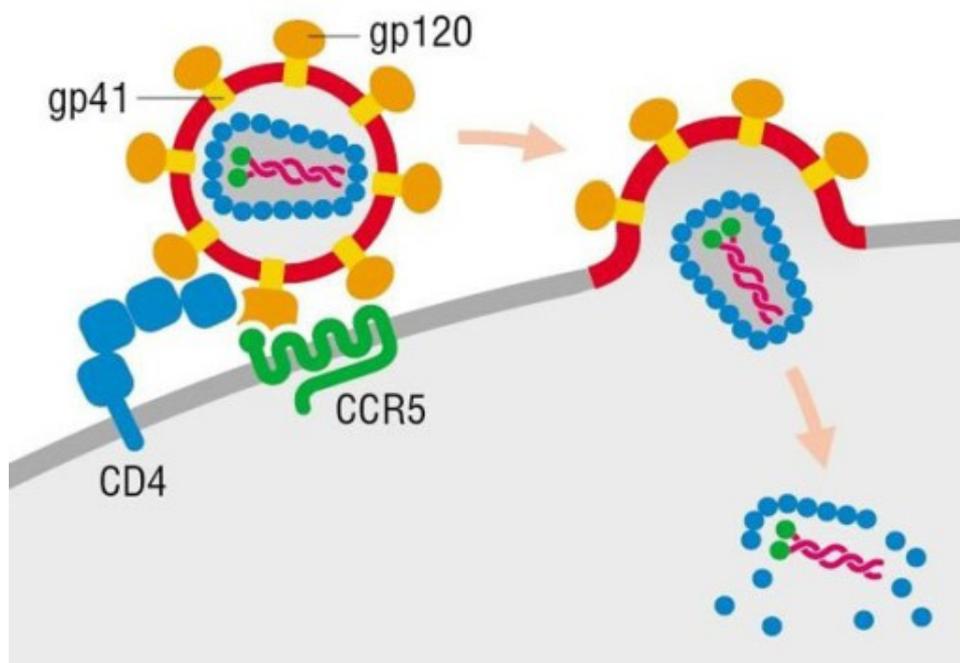


Illustration 15: L'entrée du virus VIH-1 dans une cellule hôte (87).

Dans une étude, la chromatographie gp120-CH-sapharose recombinante de la salive parotidienne d'un sujet a révélé une liaison spécifique de PRPs humaine. Un tamis moléculaire et une chromatographie par échange de cations ont donné une fraction fortement enrichie de cette protéine.

Ces fractions ont inhibé à la fois les souches T-tropiques et M-tropiques du VIH-1 lorsqu'elles ont été testées dans le système. Puisque l'activité SLPI n'est pas observable dans ce test, cette inhibition n'était pas due à SLPI (57).

Des PRPs dans la salive parotidienne humaine possèdent une **activité anti-VIH-1** significative indépendante de celle attribuable à SLPI. Puisque l'inhibition est détectable avec le dosage réalisé, son mécanisme d'action implique une cellule hôte virale. Il y a une interaction de la PRP avec l'enveloppe VIH-1, par le biais de la protéine du manteau gp120 du virus, avant l'introduction du produit génique dans la cellule hôte.

Les types de molécules anioniques se lient à la glycoprotéine gp120 de l'enveloppe virale par des interactions de charge, créant ainsi un blocage de l'infection cellulaire en **empêchant la formation de complexes entre la protéine du manteau gp120 et le récepteur du VIH-1 de haute affinité CD4** (57).

Il a donc été démontré que les protéines spécifiques riches en proline dans la salive parotidienne humaine possèdent une activité anti-VIH-1 significative et indépendante de celle qui est attribuable au SLPI. Son mécanisme d'action implique une interaction cellule-virus et vient de la liaison des PRPs au gp120 du virus (57).

Tout composant fonctionnel important pour la pathogénicité du VIH représente une **cible potentielle pour l'intervention pharmaceutique**. Les molécules qui pourraient être liées aux facteurs cellulaires et viraux, tels que Hck et Nef, seraient particulièrement intéressantes, puisque les restrictions conformationnelles présentées devraient minimiser la capacité du virus à surmonter cette inhibition.

Une compréhension plus détaillée de la liaison de SH3 par les motifs de Nef-PRPs permettra peut-être de concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant cette interaction (111).

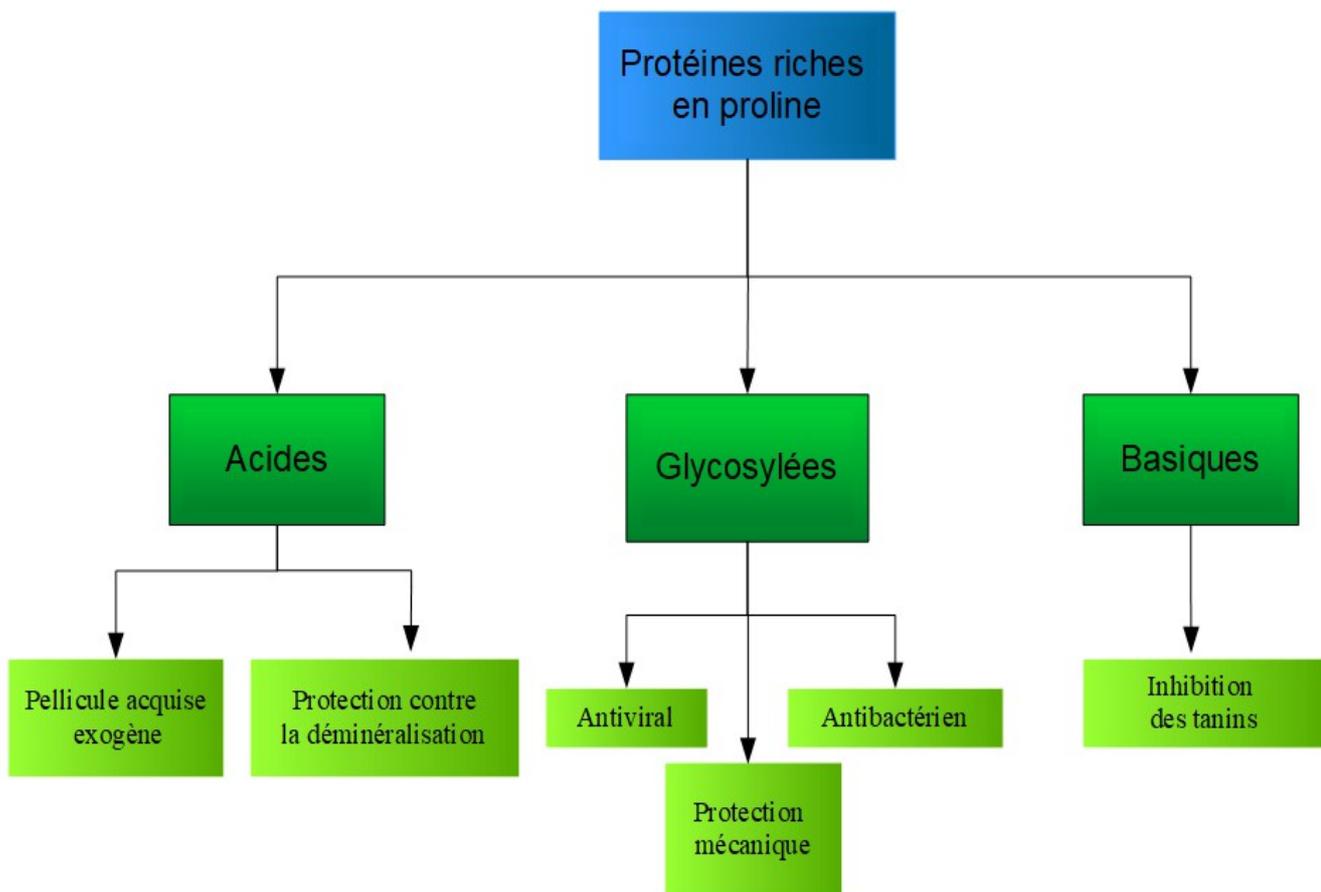


Illustration 16: Synthèse des différents rôles des PRPs.

Conclusion

Beaucoup de rôles majeurs sont attribués aux PRPs, alors que ces protéines restent méconnues. Cette thèse va permettre au chirurgien-dentiste, de percevoir l'influence de certaines protéines salivaires dans le milieu oral. Les fonctions distinctes de ces protéines apparaissent comme étant essentielles dans cet écosystème complexe. En effet, une protection contre la déminéralisation, une protection antivirale, une protection antibactérienne et une protection mécanique ont été prouvées par les données acquises de la science.

Les résultats des recherches biologiques ne sont pas uniquement à but théorique. Avec les données, il est possible d'envisager des moyens de prévention dans le domaine de la dentisterie en agissant sur les facteurs étudiés.

Les avancées sur le protéome salivaire pourraient permettre l'évaluation des risques et la prise en charge thérapeutique. Cette approche permettra de donner un traitement individuel à chaque patient surtout dans le but d'améliorer sa qualité de vie. La salive comme ses constituants protéiques sont des enjeux de santé publique.

Index des illustrations

Illustration 1: Le circuit du système nerveux autonome (20).....	18
Illustration 2: Répartition des protéines majeures de la salive (36).....	21
Illustration 3: Les loci du chromosome 12 (39).....	22
Illustration 4: Structure de la proline (41).....	23
Illustration 5: Structure de la glycine (41).....	24
Illustration 6: Structure de la glutamine (44).....	24
Illustration 7: Structure primaire de la protéine C salivaire (53).....	27
Illustration 8: Mécanisme de l'attachement bactérien au niveau de la pellicule acquise de l'émail (66).....	33
Illustration 9: Les interactions lors de l'adhérence bactérienne (68).....	34
Illustration 10: Schéma des différentes étapes de la formation de la plaque dentaire (50).....	37
Illustration 11: Schéma de l'accrétion bactérienne buccale humaine précoce et tardive sur la surface dentaire (73).....	38
Illustration 12: Le développement successif de plusieurs biofilms spécifiques sur la surface d'émail (50).....	39
Illustration 13: La pellicule d'émail acquise et le biofilm adhérent qui sont formés en vingt-quatre heures sur la surface de l'émail (87).....	45
Illustration 14: Interaction Nef-Hck-SH3 (107).....	54
Illustration 15: L'entrée du virus VIH-1 dans une cellule hôte (87).....	55
Illustration 16: Synthèse des différents rôles des PRPs.....	57

Références bibliographiques

1. Chojnowska S, Baran T, Wilińska I, Sienicka P, Cabaj-Wiater I, Knaś M. Human saliva as a diagnostic material. *Adv Med Sci.* 1 mars 2018;63(1):185-91.
2. Sarni-Manchado P, Canals-Bosch J-M, Mazerolles G, Cheynier V. Influence of the Glycosylation of Human Salivary Proline-Rich Proteins on Their Interactions with Condensed Tannins. *J Agric Food Chem.* 22 oct 2008;56(20):9563-9.
3. Denny P, Hagen FK, Hardt M, Liao L, Yan W, Arellanno M, et al. The Proteomes of Human Parotid and Submandibular/Sublingual Gland Salivas Collected as the Ductal Secretions. *J Proteome Res.* 2 mai 2008;7(5):1994-2006.
4. Boze H, Marlin T, Durand D, Pérez J, Vernhet A, Canon F, et al. Proline-Rich Salivary Proteins Have Extended Conformations. *Biophys J.* 21 juill 2010;99(2):656-65.
5. Acevedo AC. Saliva and oral health. *Rev Assoc Médica Bras.* 2010;56(1):2-2.
6. Fenoll-Palomares C, V Muñoz Montagud J, Sanchiz V, Herreros B, Hernández V, Pérez M, et al. Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. Vol. 96. 2004. 773 p.
7. Carpenter GH. The Secretion, Components, and Properties of Saliva. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2013;4(1):267-76.
8. Rehak NN, Cecco SA, Csako G. Biochemical Composition and Electrolyte Balance of « Unstimulated » Whole Human Saliva. *Clin Chem Lab Med.* 2005;38(4):335–343.
9. Agha-Hosseini F, Dizgah IM, Amirkhani S. The composition of unstimulated whole saliva of healthy dental students. *J Contemp Dent Pr.* 2006;7(2):104–11.
10. Topkas E, Keith P, Dimeski G, Cooper-White J, Punyadeera C. Evaluation of saliva collection devices for the analysis of proteins. *Clin Chim Acta.* 11 juill 2012;413(13):1066-70.
11. Wolfgang K. Appareil digestif. In: *Atlas de poche d'histologie.* 3e éd. 2003: Médecine-Sciences Flammarion; p. 272-339.
12. Vandebussche C, Ali S, Faquin W, Malequi Z, Bishop J. *Atlas of Salivary Gland Cytopathology: With Histopathologic Correlations.* Demosmedical; 2017.
13. Ellis H. Anatomy of the salivary glands. *Surg Oxf.* 1 nov 2012;30(11):569-72.
14. Baker E, Schuenke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Chapitre cavité orale et région péri-orales. In: *Anatomie tête et cou.* Lavoisier; 2012. p. 218. (Medecine Sciences Publications).
15. Botts S, Leininger JR. Chapter 5 - Salivary Glands. In: Suttie AW, éditeur. *Boorman's Pathology of the Rat (Second Edition).* Boston: Academic Press; 2018. p. 23-34.
16. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol 2000.* févr 2016;70(1):11-25.

17. Bel'skaya LV, Kosenok VK, Sarf EA. Chronophysiological features of the normal mineral composition of human saliva. *Arch Oral Biol.* 1 oct 2017;82:286-92.
18. Bennick A. Interaction of plant polyphenols with salivary proteins. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(2):184–196.
19. Proctor GB, Carpenter GH. Salivary Secretion: Mechanism and Neural Regulation. *Saliva Secret Funct.* 2014;24:14-29.
20. Tortora G. Le système nerveux autonome. In: *Principes d'anatomie et de physiologie.* 3e éd. De Boeck Université; 2001. p. 576-96.
21. Holsinger FC, Bui DT. Anatomy, Function, and Evaluation of the Salivary Glands. In: *Salivary Gland Disorders.* Springer, Berlin, Heidelberg; 2007. p. 1-16.
22. de Almeida PDV, Gregio AM, Machado MA, De Lima AA, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pr.* 2008;9(3):72–80.
23. Limeres Posse J, Diz Dios P, Scully C. Chapter 1 - Infection Transmission by Saliva and the Paradoxical Protective Role of Saliva. In: *Saliva Protection and Transmissible Diseases.* Academic Press; 2017. p. 1-18.
24. Stookey GK. The effect of saliva on dental caries. *J Am Dent Assoc.* 1 mai 2008;139:11S-17S.
25. Preethi BP, Reshma D, Anand P. Evaluation of Flow Rate, pH, Buffering Capacity, Calcium, Total Proteins and Total Antioxidant Capacity Levels of Saliva in Caries Free and Caries Active Children: An In Vivo Study. *Indian J Clin Biochem.* 1 oct 2010;25(4):425-8.
26. Freitas D, Le Feunteun S, Panouillé M, Souchon I. The important role of salivary α -amylase in the gastric digestion of wheat bread starch. *Food Funct.* 24 janv 2018;9(1):200-8.
27. Loo JA, Yan W, Ramachandran P, Wong DT. Comparative Human Salivary and Plasma Proteomes. *J Dent Res.* oct 2010;89(10):1016-23.
28. Pellat B. Salives et milieu buccal. 26 nov 2010;22(8):1-10.
29. Devoize L, Dallel R. Salivation. 28 sept 2010;22(8):1-18.
30. Ihalin R, Loimaranta V, Tenovuo J. Origin, structure, and biological activities of peroxidases in human saliva. *Arch Biochem Biophys.* 15 janv 2006;445(2):261-8.
31. Frenkel ES, Ribbeck K. Salivary Mucins Protect Surfaces from Colonization by Cariogenic Bacteria. *Appl Env Microbiol.* 1 janv 2015;81(1):332-8.
32. Scarano E, Fiorita A, Picciotti P, Passali G, Calò L, Cabras T, et al. Proteomics of saliva: personal experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* juin 2010;30(3):125-30.
33. Castagnola M, Cabras T, Vitali A, Sanna MT, Messana I. Biotechnological implications of the salivary proteome. *Trends Biotechnol.* 1 août 2011;29(8):409-18.

34. Campese M, Sun X, Bosch JA, Oppenheim FG, Helmerhorst EJ. Concentration and fate of histatins and acidic proline-rich proteins in the oral environment. *Arch Oral Biol.* 1 avr 2009;54(4):345-53.
35. Hof W van 't, Veerman ECI, Amerongen AVN, Ligtenberg AJM. Antimicrobial Defense Systems in Saliva. *Saliva Secret Funct.* 2014;24:40-51.
36. Fábíán TK, Hermann P, Beck A, Fejérdy P, Fábíán G. Salivary Defense Proteins: Their Network and Role in Innate and Acquired Oral Immunity. *Int J Mol Sci.* 2 avr 2012;13(4):4295-320.
37. Hajishengallis G, Russell MW. Chapter 15 - Innate Humoral Defense Factors. In: *Mucosal Immunology (Fourth Edition)*. Boston: Academic Press; 2015. p. 251-70.
38. Strömberg N, Esberg A, Sheng N, Mårell L, Löfgren-Burström A, Danielsson K, et al. Genetic- and Lifestyle-dependent Dental Caries Defined by the Acidic Proline-rich Protein Genes PRH1 and PRH2. *EBioMedicine.* 1 déc 2017;26:38-46.
39. Manconi B, Castagnola M, Cabras T, Olianias A, Vitali A, Desiderio C, et al. The intriguing heterogeneity of human salivary proline-rich proteins: Short title: Salivary proline-rich protein species. *J Proteomics.* 16 févr 2016;134:47-56.
40. Petsko GA, Ringe D, Charmot MD. Structure et fonction des protéines. De Boeck Supérieur; 2008. 216 p.
41. Acides aminés soufrés. Disponible sur: <https://fracademic.com/dic.nsf/frwiki/49199>
42. Moussard C. Biochimie structurale et métabolique. 3e édition. Bruxelles: De Boeck; 2006. 352 p.
43. Voet J, Voet D. Biochimie. 3e édition. Louvain-La-Neuve: De Boeck Université; 2016. 1784 p.
44. Frank K, Patel K, Lopez G, Willis B. Glutamine Research Analysis. 14 juin 2018; Disponible sur: <https://examine.com/supplements/glutamine/>
45. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2016. 1316 p.
46. McRae JM, Kennedy JA, McRae JM, Kennedy JA. Wine and Grape Tannin Interactions with Salivary Proteins and Their Impact on Astringency: A Review of Current Research. *Molecules.* 11 mars 2011;16(3):2348-64.
47. Frazier RA, Deaville ER, Green RJ, Stringano E, Willoughby I, Plant J, et al. Interactions of tea tannins and condensed tannins with proteins. *J Pharm Biomed Anal.* 20 janv 2010;51(2):490-5.
48. Shimada T. Salivary Proteins as a Defense Against Dietary Tannins. *J Chem Ecol.* 1 juin 2006;32(6):1149-63.
49. Fontoin H, Saucier C, Teissedre P-L, Glories Y. Effect of pH, ethanol and acidity on astringency and bitterness of grape seed tannin oligomers in model wine solution. *Food Qual Prefer.* 1 avr 2008;19(3):286-91.
50. Marsch P, Martin MV. Dental plaque. In: *Oral Microbiology*. 5e éd. Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 74-102.

51. García-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface: The role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. *J Am Dent Assoc.* 1 mai 2008;139:25S-34S.
52. Inzitari R, Cabras T, Onnis G, Olmi C, Mastinu A, Sanna MT, et al. Different isoforms and post-translational modifications of human salivary acidic proline-rich proteins. *PROTEOMICS.* 1 févr 2005;5(3):805-15.
53. Wong RS, Bennick A. The primary structure of a salivary calcium-binding proline-rich phosphoprotein (protein C), a possible precursor of a related salivary protein A. *J Biol Chem.* 25 juin 1980;255(12):5943-8.
54. Amerongen A van N, Bolscher JGM, Veerman ECI. Salivary Proteins: Protective and Diagnostic Value in Cariology? *Caries Res.* 2004;38(3):247-53.
55. Rogers AH. *Molecular Oral Microbiology.* Horizon Scientific Press; 2008. 315 p.
56. Shellis RP, Barbour ME, Jones SB, Addy M. Effects of pH and acid concentration on erosive dissolution of enamel, dentine, and compressed hydroxyapatite. *Eur J Oral Sci.* 1 oct 2010;118(5):475-82.
57. Robinovitch MR, Ashley RL, Iversen JM, Vigoren EM, Oppenheim FG, Lamkin M. Parotid salivary basic proline-rich proteins inhibit HIV-1 infectivity. *Oral Dis.* 7 juill 2008;7(2):86-93.
58. Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology - E-Book: Development, Structure, and Function.* Elsevier Health Sciences; 2014. 407 p.
59. Vitorino R, Alves R, Barros A, Caseiro A, Ferreira R, Lobo MC, et al. Finding new posttranslational modifications in salivary proline-rich proteins. *PROTEOMICS.* 1 oct 2010;10(20):3732-42.
60. Schlesinger David H., Buku Angeliki, Wyssbrod Herman R, Hay Donald I. Chemical synthesis of phosphoserine-phosphoserine, a partial analogue of human salivary statherin, a protein inhibitor of calcium phosphate precipitation in human saliva. *Int J Pept Protein Res.* 12 janv 2009;30(2):257-62.
61. Chen P-H, Tseng Y-H, Mou Y, Tsai Y-L, Guo S-M, Huang S-J, et al. Adsorption of a Statherin Peptide Fragment on the Surface of Nanocrystallites of Hydroxyapatite. *J Am Chem Soc.* 1 mars 2008;130(9):2862-8.
62. Duckworth RM. *The Teeth and Their Environment: Physical, Chemical and Biochemical Influences.* Karger Medical and Scientific Publishers; 2006. 165 p.
63. Alexander M. *Advances in Microbial Ecology.* Springer Science & Business Media; 2013. 234 p.
64. Marsh PD, Do T, Beighton D, Devine DA. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontol 2000.* 1 févr 2016;70(1):80-92.
65. Fernandes JMFA, Menezes VA, Albuquerque AJR, Oliveira M a. C, Meira KMS, Júnior RAM, et al. Improving Antimicrobial Activity of Dental Restorative Materials. *Emerg Trends Oral Health Sci Dent.* 2015;

66. Elsharkawy S, Al-Jawad M, Pantano MF, Tejada-Montes E, Mehta K, Jamal H, et al. Protein disorder–order interplay to guide the growth of hierarchical mineralized structures. *Nat Commun.* 1 juin 2018;9(1):2145.
67. Bianchi V, Duployez N, Anbassi SE. *Bactériologie - virologie.* De Boeck Supérieur; 2013. 188 p.
68. Patel S, Mathivanan N, Goyal A. Bacterial adhesins, the pathogenic weapons to trick host defense arsenal. *Biomed Pharmacother.* 1 sept 2017;93:763-71.
69. Ofek I, Doyle RJ. *Bacterial Adhesion to Cells and Tissues.* Springer Science & Business Media; 2012. 585 p.
70. Nizet V, Varki A, Aebi M. Microbial Lectins: Hemagglutinins, Adhesins, and Toxins. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Stanley P, Hart GW, Aebi M, et al., éditeurs. *Essentials of Glycobiology.* 3rd éd. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015.
71. Kline KA, Fälker S, Dahlberg S, Normark S, Henriques-Normark B. Bacterial Adhesins in Host-Microbe Interactions. *Cell Host Microbe.* 18 juin 2009;5(6):580-92.
72. Hori K, Matsumoto S. Bacterial adhesion: From mechanism to control. *Biochem Eng J.* 15 févr 2010;48(3):424-34.
73. Rickard AH, Gilbert P, High NJ, Kolenbrander PE, Handley PS. Bacterial coaggregation: an integral process in the development of multi-species biofilms. *Trends Microbiol.* 1 févr 2003;11(2):94-100.
74. Matsumoto-Nakano M, Tsuji M, Amano A, Ooshima T. Molecular interactions of alanine-rich and proline-rich regions of cell surface protein antigen c in *Streptococcus mutans*. *Oral Microbiol Immunol.* 1 août 2008;23(4):265-70.
75. Levine M. Susceptibility to Dental Caries and the Salivary Proline-Rich Proteins. *International Journal of Dentistry.* 2011.
76. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF. *Oral microbiology and immunology.* Oral Microbiol Immunol. 2014;(Ed.2).
77. Wu C, Mishra A, Yang J, Cisar JO, Das A, Ton-That H. Dual function of a tip fimbrillin of *Actinomyces* in fimbrial assembly and receptor binding. *J Bacteriol.* 27 avr 2011;JB.00173-11.
78. Lamont RJ, El-Sabaeny A, Park Y, Cook GS, Costerton JW, Demuth DR. Role of the *Streptococcus gordonii* SspB protein in the development of *Porphyromonas gingivalis* biofilms on streptococcal substrates. *Microbiology.* 2002;148(6):1627-36.
79. Nobbs AH, Lamont RJ, Jenkinson HF. *Streptococcus Adherence and Colonization.* Microbiol Mol Biol Rev. 1 sept 2009;73(3):407-50.
80. Ruhl S, Sandberg AL, Cisar JO. Salivary Receptors for the Proline-rich Protein-binding and Lectin-like Adhesins of Oral *Actinomyces* and *Streptococci*. *J Dent Res.* 1 juin 2004;83(6):505-10.

81. Goldberg M, Kleinfinger S, Barsotti O, Chardin H, Cuisinier F, Bonnaure-Mallet M, et al. Tests biologiques en odontologie Commission des dispositifs médicaux de l'Association Dentaire Française. Association Dentaire Française ADF. Paris; 2007. 70 p.
82. Paju S, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Hyvönen M, Knuuttila M, Könönen E. Detection of Multiple Pathogenic Species in Saliva Is Associated with Periodontal Infection in Adults. *J Clin Microbiol.* 1 janv 2009;47(1):235-8.
83. Periasamy S, Kolenbrander PE. Mutualistic Biofilm Communities Develop with *Porphyromonas gingivalis* and Initial, Early, and Late Colonizers of Enamel. *J Bacteriol.* 15 nov 2009;191(22):6804-11.
84. Hannig M, Joiner A. The Structure, Function and Properties of the Acquired Pellicle. *Teeth Their Environ.* 2006;19:29-64.
85. Amerongen A van N, Bolscher JGM, Veerman ECI. Salivary Proteins: Protective and Diagnostic Value in Cariology? *Caries Res.* 2004;38(3):247-53.
86. Schüpbach P, Oppenheim FG, Lendenmann U, Lamkin MS, Yao Y, Guggenheim B. Electron-microscopic demonstration of proline-rich proteins, statherin, and histatins in acquired enamel pellicles *in vitro*. *Eur J Oral Sci.* 2001;109(1):60-8.
87. Sanders RW. HIV takes double hit before entry. *BMC Biol.* 7 déc 2012;10:99.
88. Lee YH, Zimmerman JN, Custodio W, Xiao Y, Basiri T, Hatibovic-Kofman S, et al. Proteomic Evaluation of Acquired Enamel Pellicle during *In Vivo* Formation. *PLOS ONE.* 3 juill 2013;8(7):e67919.
89. Stroici C, Darabă OM, Cojocariu AM, Bîrgăoanu A, Sachelarie L, Nazarie S. Protective role of acquired pellicle on enamel erosion. 2012;2(4):4.
90. Philippe B. Parodontologie & dentisterie implantaire : Volume 1 : médecine parodontale (Coll. Dentaire). Lavoisier; 2014. 722 p.
91. Gibbins HL, Proctor GB, Yakubov GE, Wilson S, Carpenter GH. Concentration of salivary protective proteins within the bound oral mucosal pellicle. *Oral Dis.* 1 oct 2014;20(7):707-13.
92. Pramanik R, Osailan SM, Challacombe SJ, Urquhart D, Proctor GB. Protein and mucin retention on oral mucosal surfaces in dry mouth patients. *Eur J Oral Sci.* 2010;118(3):245-53.
93. Gibbins HL, Yakubov GE, Proctor GB, Wilson S, Carpenter GH. What interactions drive the salivary mucosal pellicle formation? *Colloids Surf B Biointerfaces.* 1 août 2014;120:184-92.
94. Bradway SD, Bergey EJ, Scannapieco FA, Ramasubbu N, Zawacki S, Levine MJ. Formation of salivary-mucosal pellicle: the role of transglutaminase. *Biochem J.* 1 juin 1992;284(Pt 2):557-64.
95. Kullaa AM, Asikainen P, Herrala M, Ukkonen H, Mikkonen JJW. Microstructure of Oral Epithelial Cells as an Underlying Basis for Salivary Mucosal Pellicle. *Ultrastruct Pathol.* 1 déc 2014;38(6):382-6.

96. Hannig C, Hannig M, Kensche A, Carpenter G. The mucosal pellicle – An underestimated factor in oral physiology. *Arch Oral Biol.* 1 août 2017;80:144-52.
97. Lima DP, Diniz DG, Moimaz SAS, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: reflection of the body. *Int J Infect Dis.* 1 mars 2010;14(3):e184-8.
98. Prinz JF, Lucas PW. Saliva tannin interactions. *J Oral Rehabil.* 1 nov 2000;27(11):991-4.
99. Lu Y, Bennick A. Interaction of tannin with human salivary proline-rich proteins. *Arch Oral Biol.* 1 sept 1998;43(9):717-28.
100. Smith AK, June H, Noble AC. Effects of viscosity on the bitterness and astringency of grape seed tannin. *Food Qual Prefer.* 1 juill 1996;7(3):161-6.
101. Lu Y, Bennick A. Interaction of tannin with human salivary proline-rich proteins. *Arch Oral Biol.* sept 1998;43(9):717-28.
102. Soares S, García-Estévez I, Ferrer-Galego R, Brás NF, Brandão E, Silva M, et al. Study of human salivary proline-rich proteins interaction with food tannins. *Food Chem.* 15 mars 2018;243:175-85.
103. Canon F, Ballivian R, Chirot F, Antoine R, Sarni-Manchado P, Lemoine J, et al. Folding of a Salivary Intrinsically Disordered Protein upon Binding to Tannins. *J Am Chem Soc.* 25 mai 2011;133(20):7847-52.
104. Chardin H, Barsotti O, Bonnaure-Mallet M. *Microbiologie en odonto-stomatologie.* Maloine; 2006. 1-329 p.
105. Tortora, Funke, Case. *Introduction à la microbiologie.* 2e éd. ERPI science; 2012. 1-624 p.
106. Radicioni G, Stringaro A, Molinari A, Nocca G, Longhi R, Pirolli D, et al. Characterization of the cell penetrating properties of a human salivary proline-rich peptide. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr.* 1 nov 2015;1848(11, Part A):2868-77.
107. Gu M, Haraszthy GG, Collins AR, Bergey EJ. Identification of salivary proteins inhibiting herpes simplex virus 1 replication. *Oral Microbiol Immunol.* 1995;10(1):54-9.
108. Bergey E, Gu M, R Collins A, Bradway S, J Levine M. Modulation of herpes simplex I virus with human salivary secretions. *Oral Microbiol Immunol.* 1 mai 1993;8:89-93.
109. Välimaa H, Waris M, Hukkanen V, Blankenvoorde MFJ, Nieuw Amerongen AV, Tenovuo J. Salivary defense factors in herpes simplex virus infection. *J Dent Res.* juin 2002;81(6):416-21.
110. Foster JL, Denial SJ, Temple BRS, Garcia JV. Mechanisms of HIV-1 Nef Function and Intracellular Signaling. *J Neuroimmune Pharmacol.* 1 juin 2011;6(2):230-46.
111. Saksela K. Interactions of the HIV/SIV Pathogenicity Factor Nef with SH3 Domain-Containing Host Cell Proteins. oct 2011;
112. Burgener A, Mogk K, Westmacott G, Plummer F, Ball B, Broliden K, et al. Salivary basic proline-rich proteins are elevated in HIV-exposed seronegative men who have sex with men. *AIDS.* sept 2012;26(15):1857.

113. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *J Am Dent Assoc.* 1 mai 2008;139:18S-24S.
114. Alvarado J, Tarafdar S, I Yeh J, Smithgall T. Interaction with the Src Homology (SH3-SH2) Region of the Src-family Kinase Hck Structures the HIV-1 Nef Dimer for Kinase Activation and Effector Recruitment. *J Biol Chem.* 13 août 2014;289.

Les protéines riches en proline, leurs rôles au sein de la cavité buccale / **NIKDEL Maxim.**- p. 68 : ill. 16 ; réf. 114

Domaines : Bactériologie, biologie, microbiologie, recherche, dentisterie

Mots clés Rameau: Bactérie, pellicule, dentaire, protéines, proline, salive, tanins, protection, émail, bactérie, hydroxyapatite

Mots clés FmeSH: Protéines, proline, bactérie, VIH, salive, pellicule, dentaire, acquise, tanins, protection, émail, bactérie, hydroxyapatite

Résumé de la thèse en français :

Les Protéines riches en Proline (PRPs) constituent environ deux tiers des protéines totales sécrétées par les glandes parotides et les glandes submandibulaires. Ce sont des composants organiques majeurs de la salive.

Plus d'une vingtaine de PRPs ont été identifiées dans la salive humaine, elles sont classées en trois groupes selon leur nature chimique et leurs charges caractéristiques qui leur confèrent des propriétés acides, basiques ou glycosylées.

Les PRPs acides lient le calcium à la surface des dents et jouent un rôle dans la stabilisation des sels de phosphate de calcium dans la salive. Ces PRPs vont intervenir dans la formation de la pellicule acquise au niveau de la surface dentaire. Il s'agit d'une couche protectrice protégeant la dent contre les agressions bactériennes.

Les PRPs glycosylées agissent comme des lubrifiants et fixent les bactéries buccales, ce qui permet une diminution de la formation de caries. Récemment, leur rôle antiviral a été prouvé par leur liaison aux virus et plus particulièrement à une protéine du manteau du VIH-1.

En ce qui concerne les PRPs basiques, aucun rôle spécifique n'a été identifié à part qu'elles ont une très forte capacité à fixer les tanins.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Monsieur le Docteur Kevimy AGOSSA

Madame le Docteur Bernice LOVI