

Le TNF- α salivaire, biomarqueur potentiel de l'activité carieuse chez les enfants atteints de pathologies sévères du Système Nerveux Central

Aurelia Spinei

Département de pédiodontie
„Ion Lupan”
Université d'État de Médecine et
Pharmacie „Nicolae Testemitanu”
Chişinău, République de Moldavie
aurelia.spinei@usmf.md

Liliana Foia

Département de chirurgie,
Faculté de Médecine Dentaire
Université de Médecine et de Pharmacie
„Grigore T. Popa”
Iaşi, Roumanie
georgeta.foia@umfiasi.ro

Alina-Elena Adumitroaie

Département de chirurgie,
Faculté de Médecine Dentaire
Université de Médecine et de Pharmacie
„Grigore T. Popa”
Iaşi, Roumanie
alina.adumitroaie@umfiasi.ro

Svetlana Plamadeală

Département de pédiodontie
„Ion Lupan”
Université d'État de Médecine et
Pharmacie „Nicolae Testemitanu”
Chişinău, République de Moldavie
plamadeala.svetlana@usmf.md

Iurie Spinei

Département de de pédiodontie
„Ion Lupan”
Université d'État de Médecine et
Pharmacie „Nicolae Testemitanu”
Chişinău, République de Moldavie
iurie.spinei@usmf.md

Vasilica Toma

Département de chirurgie,
Faculté de Médecine Dentaire
Université de Médecine et de Pharmacie
„Grigore T. Popa”
Iaşi, Roumanie
vasilica.toma@umfiasi.ro

Résumé—L'objectif de ce travail était d'évaluer l'association entre la concentration salivaire de TNF- α et la sévérité de la carie dentaire (CD) chez des enfants atteints de pathologies sévères du système nerveux central (SNC), afin d'examiner son rôle potentiel en tant que biomarqueur de susceptibilité carieuse. Afin d'étudier l'expérience carieuse, 1 272 enfants âgés de 1 à 18 ans ont été examinés cliniquement. L'étude a inclus 636 enfants présentant des pathologies sévères du SNC (groupe de recherche, Gr1) et 636 enfants en bonne santé (groupe témoin, Gr0). La concentration salivaire de TNF- α a été mesurée chez 212 enfants sélectionnés aléatoirement dans les deux groupes, les taux ayant été déterminés par dosage immuno-enzymatique. Les résultats ont montré que chez les enfants atteints de pathologies sévères du SNC, la concentration salivaire de TNF- α était 5,53 fois plus élevée que chez les enfants en bonne santé. De plus, une relation inverse forte a été mise en évidence entre le niveau salivaire de TNF- α et la probabilité d'éviter l'apparition de nouvelles lésions carieuses, contrairement à la relation inverse modérée observée dans le groupe témoin.

Conclusion : La production excessive de TNF- α chez les enfants présentant des pathologies sévères du SNC constitue un facteur majeur contribuant à l'augmentation du risque et de la morbidité liés à la CD. Ces résultats plaident pour l'intégration de l'évaluation des biomarqueurs salivaires, en particulier du TNF- α , dans les stratégies de prédiction, de diagnostic précoce et de prévention personnalisée de la CD chez les enfants atteints de pathologies sévères du SNC.

Mots-clés—carie dentaire, TNF- α , enfants, pathologies sévères, système nerveux central

I. INTRODUCTION

La carie dentaire (CD), reconnue comme une pathologie chronique à forte prévalence, représente aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique. En raison de son impact biologique, psychologique et socio-économique considérable, elle requiert la mise en place de stratégies intégrées de prévention et de prise en charge clinique, spécifiquement adaptées aux besoins de la population pédiatrique [1].

La CD est une maladie multifactorielle résultant d'une succession d'événements interconnectés qui se déroulent sur plusieurs années et impliquent des facteurs cliniques, microbiologiques, comportementaux et sociaux [1, 2].

Compte tenu de sa nature complexe et multifactorielle, une approche multivariée s'impose dans la prise en charge de la maladie carieuse [1-5].

La base scientifique de l'évaluation du risque carieux, ainsi que de la prévention et du traitement de la carie dentaire (CD) adaptés à chaque patient, nécessite un développement constant, une spécification claire et une validation continue [3]. L'évaluation du risque carieux constitue un élément fondamental de la prise en charge de la CD, offrant un potentiel considérable d'amélioration des stratégies de traitement préventif et/ou minimalement invasif.

Les biomarqueurs salivaires connaissent aujourd'hui un essor important en tant qu'outils pour le diagnostic précoce, offrant de nouvelles perspectives pour la mise en œuvre de méthodes personnalisées de prédiction de la CD [6, 7]. Grâce à ses caractéristiques, la salive présente de multiples avantages en tant que méthode diagnostique: elle permet l'identification rapide, simple et non invasive de biomolécules susceptibles de contribuer au diagnostic précoce, au suivi de l'évolution de la maladie et à l'évaluation de l'efficacité des traitements appliqués. Il est bien établi que la salive joue un rôle essentiel dans le maintien de la santé bucco-dentaire grâce à ses composants immunologiques et non immunologiques, tels que les protéines antimicrobiennes et les enzymes [6].

Des recherches antérieures ont mis en évidence une association entre la concentration de plusieurs biomarqueurs salivaires d'origine immunologique et la susceptibilité à la carie dentaire [7-9].

Plusieurs études ont mis en évidence une forte prévalence de la CD chez les enfants présentant des déficiences du système nerveux central (SNC) [10-15]. Par ailleurs, la relation entre la concentration salivaire de TNF- α et l'atteinte carieuse chez les enfants souffrant de pathologies sévères du SNC reste insuffisamment explorée. Ainsi, l'évaluation du TNF- α salivaire chez les enfants atteints de pathologies sévères du SNC pourrait permettre de mettre en évidence certains aspects encore inexplorés de la pathogenèse de la carie dentaire.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'association entre la concentration salivaire de TNF- α et la sévérité de la carie dentaire chez les enfants atteints de pathologies sévères du système nerveux central, afin d'examiner son rôle potentiel en tant que biomarqueur de susceptibilité carieuse.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude clinique de type cas-témoins a été réalisée dans le cadre d'un partenariat entre l'Université d'État de Médecine et Pharmacie „Nicolae Testemitanu” de la République de

Moldavie et l'Université de Médecine et de Pharmacie „Grigore T. Popa” de Iași, Roumanie. Afin d'évaluer le niveau d'atteinte par la CD, 1272 enfants âgés de 1 à 18 ans ont été examinés cliniquement. L'étude a inclus 636 enfants présentant des pathologies sévères du SNC, constituant le groupe de recherche (Gr1), et 636 enfants en bonne santé, formant le groupe témoin (Gr0). Les indices de prévalence de la carie dentaire (IP) et les indices d'expérience carieuse coad et COAD ont été estimés. Le degré d'activité carieuse a été apprécié en tenant compte des valeurs des indices dft et DMFT ainsi que de l'âge des enfants [16]. La prédiction de la CD et l'évaluation complexe du risque carieux ont été réalisées à l'aide du logiciel Cariogram [17].

Pour les études biochimiques, le prélèvement des échantillons de salive a été réalisé le matin à jeun. La salive non stimulée (5 mL) a été collectée auprès des participants par écoulement directement dans des tubes de prélèvement stériles, qui ont ensuite été transportés au Laboratoire scientifique de biochimie de l'Université d'État de Médecine et de Pharmacie „Nicolae Testemițanu”. L'analyse de la salive a été effectuée sans dilution, toutes les étapes de l'étude ayant été réalisées conformément aux instructions des fabricants. Les niveaux de TNF- α dans la salive ont été mesurés chez 212 enfants sélectionnés aléatoirement dans les deux groupes. La concentration de TNF- α a été déterminée par méthode immuno-enzymatique en phase solide, en utilisant les réactifs OOO Vector-Best, conformément aux recommandations du fabricant.

Le nombre de *Streptococcus mutans* dans la salive a été estimé à l'aide du kit Saliva-Check Mutans (GC), selon l'algorithme recommandé par le fabricant. Le test a été considéré positif lorsqu'une fine ligne rouge apparaissait dans la fenêtre T, indiquant que le nombre de *Streptococcus mutans* dans la salive était élevé ($>5 \times 10^5$ UFC/mL) et que le participant à l'étude présentait un risque accru de développer des lésions carieuses à l'avenir. Dans le cas contraire, si aucune ligne rouge n'apparaissait dans la fenêtre T après 15 minutes, le nombre de *Streptococcus mutans* dans la salive était faible ($<5 \times 10^5$ UFC/mL) et le patient ne présentait pas de risque de développer des lésions carieuses ultérieurement.

L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche de l'Université d'État de Médecine et de Pharmacie „Nicolae Testemițanu” et conduite conformément aux exigences éthiques, avec le consentement écrit des parents ou des représentants légaux des enfants. L'analyse statistique des données a été effectuée en appliquant des tests paramétriques et non paramétriques, à l'aide des fonctions et modules des logiciels Microsoft® Excel® 2013 et Epi Info Software.

III. RÉSULTATS

Tous les sujets inclus dans l'étude étaient natifs et résidents de la République de Moldavie. Les groupes de recherche et témoin ont présenté une structure comparable selon le sexe, l'âge, le milieu de vie et les conditions socio-économiques. Les enfants du groupe de recherche ont été diagnostiqués avec des pathologies sévères du SNC associées à un retard mental. Un retard mental modéré (RM) a été identifié chez 24,84 $\pm$ 1,71 % des enfants, une RM sévère chez 35,53 $\pm$ 1,9 % et une RM profonde chez 39,63 $\pm$ 1,94 % des sujets. Ainsi, 48,12 $\pm$ 1,98 % des enfants souffrent de paralysie cérébrale infantile (PCI), 21,38 $\pm$ 1,63 % des enfants souffrent d'épilepsie ou de syndrome convulsif. Des maladies congénitales du SNC associées au RM (hydrocéphalie, microcéphalie, encéphalopathie, myopathie, etc.) ont été identifiées chez

14,78 $\pm$ 1,4 % des enfants. Le syndrome de Down a été diagnostiqué chez 15,72 $\pm$ 1,44 % des enfants.

Parmi le nombre total d'enfants du groupe de recherche, la majorité – 439 (69,03 $\pm$ 1,83 %) – présentent des déficiences sévères, tandis que 197 (30,97 $\pm$ 1,83 %) présentent des déficiences modérées à sévères. Chez la plupart des enfants (84,59 $\pm$ 1,43 %), des déficiences multiples ont été identifiées, celles-ci étant associées à différents types d'atteintes : motrices (69,18 $\pm$ 1,83 %), auditives et de la parole (49,69 $\pm$ 1,98 %), ainsi que visuelles (47,8 $\pm$ 1,98 %).

Les indicateurs de la CD chez les enfants des groupes de recherche et témoin diffèrent de manière significative. La CD a été dépistée chez 57,86 $\pm$ 1,96 % des enfants atteints de pathologies sévères du SNC et chez 46,86 $\pm$ 1,98 % des enfants en bonne santé ($p < 0,001$).

Chez les enfants du Gr1, des valeurs statistiquement plus élevées des indicateurs reflétant l'expérience carieuse ont été observées, tant dans la dentition permanente ($p < 0,001$) que dans la dentition mixte ($p < 0,001$): COAD=2,01 $\pm$ 0,12, COAD+coad=5,57 $\pm$ 0,16, comparativement aux valeurs des mêmes indices chez les enfants du Gr0 (COAD=0,84 $\pm$ 0,06 et COAD+coad=2,46 $\pm$ 0,13).

Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les valeurs de l'indice d'expérience carieuse dans la dentition temporaire chez les enfants du groupe de recherche (dft=1,84 $\pm$ 0,1) et ceux du groupe témoin (dft=1,82 $\pm$ 0,1, $p > 0,05$).

La probabilité d'éviter l'apparition de nouvelles lésions carieuses chez les enfants atteints de pathologies sévères du SNC était réduite (34,2 $\pm$ 0,95 %) par rapport à 63,82 $\pm$ 0,73 % chez les enfants en bonne santé ($t=11,0668$, $p < 0,001$). Le risque de développement de la CD chez les enfants présentant des déficiences était 1,87 fois plus élevé que chez les enfants sains.

L'analyse immuno-enzymatique a mis en évidence des différences statistiquement significatives de la concentration de TNF- α salivaire des enfants des groupes de recherche et témoin ($p < 0,001$). La concentration de TNF- α salivaire des enfants atteints de pathologies sévères du SNC était 5,53 fois plus élevée par rapport aux sujets sains. Le niveau le plus élevé de TNF- α a été observé dans la salive des enfants présentant des pathologies sévères du SNC dues à une hypoxie périnatale (épilepsie ou déficiences multiples associées à un syndrome convulsif, y compris la PCI).

La concentration de TNF- α salivaire (8,54 $\pm$ 0,09 pg/mL) chez les enfants sains (Gr0) avec une activité carieuse réduite est comparable au niveau de TNF- α estimé dans la salive (3,96 $\pm$ 0,04 pg/mL, $p < 0,001$) chez les enfants indemnes de caries. Une augmentation modérée de TNF- α salivaire (10,87 $\pm$ 0,57 pg/mL, $p < 0,001$) a été identifiée chez les enfants présentant une activité carieuse modérée à intense. Chez les enfants atteints de pathologies du SNC, à mesure que le degré d'activité carieuse augmente, la concentration de TNF- α salivaire croît également de manière significative (29,2 $\pm$ 0,25 pg/mL, $p < 0,001$). La majorité de ces enfants (98,38 $\pm$ 0,93 %) n'ont pas bénéficié de traitement dentaire, et 76,22 $\pm$ 3,13 % présentaient des complications associées à la CD et des foyers d'infection odontogène chronique.

Chez les enfants atteints de pathologies sévères du SNC, une relation directe forte a été établie entre l'indice COAD et le niveau de TNF- α salivaire ($r=0,92$, $p < 0,001$, $n=212$). Par contraste, chez les enfants en bonne santé, une corrélation moyenne a été constatée entre l'indice COAD et le niveau de TNF- α salivaire ($r=0,46$, $p < 0,001$, $n=212$).

Cependant, la concentration de TNF- α salivaire était 6,91 fois plus élevée chez les enfants atteints de pathologies sévères du SNC mais indemnes de caries, comparativement aux enfants sains. Ainsi, chez les enfants indemnes de caries du groupe de recherche (Gr1), la concentration de TNF- α salivaire était de $29,47 \pm 0,3$ pg/mL, $p < 0,05$, contre $4,44 \pm 0,17$ pg/mL, $p < 0,05$ chez les enfants du groupe témoin.

Pour identifier les causes de ce phénomène, nous avons étudié la relation entre la concentration de TNF- α et le nombre de *Streptococcus mutans* dans la salive. Ainsi, dans la salive des enfants ayant $\geq 10^5$ UFC/l de *Streptococcus mutans*, le TNF- α a été significativement augmenté : $30,95 \pm 0,42$ pg/mL, $p < 0,001$ dans le groupe de recherche (Gr1) et $10,53 \pm 0,62$ pg/mL dans le groupe témoin (Gr0).

De plus, une forte relation a été constatée entre la concentration de TNF- α salivaire ($r = 0,89$, $p < 0,001$) et le nombre de *Streptococcus mutans* chez les enfants atteints de pathologies sévères du SNC, contrairement à une relation faible observée chez les enfants du groupe témoin ($r = 0,21$, $p < 0,01$).

Une corrélation inverse moyenne ($r = -0,566$, $p < 0,001$, $n = 212$) a été estimée entre la concentration de TNF- α salivaire et les chances d'éviter l'apparition de nouvelles caries chez les enfants du groupe de recherche (Gr1), tandis qu'une corrélation inverse faible a été observée chez les enfants du groupe témoin (Gr0) ($r = -0,349$, $p < 0,001$, $n = 212$).

IV. DISCUSSION

Les résultats de la présente étude confirment le rôle multifactoriel de la carie dentaire, démontrant que tant les facteurs cliniques que biologiques contribuent de manière significative à l'apparition de nouvelles lésions carieuses.

Une production accrue de TNF- α salivaire a été mise en évidence chez les enfants atteints de pathologies sévères du SNC et affectés par la carie dentaire (CD), en particulier chez les sujets présentant un degré modéré à élevé d'activité carieuse et des lésions non traitées. De plus, la forte relation directe entre l'indice COAD et le niveau de TNF- α salivaire constitue une preuve que cette cytokine pourrait jouer un rôle significatif dans l'évolution rampante de la CD ou dans l'installation d'un degré élevé d'activité carieuse. L'augmentation significative du niveau de TNF- α salivaire chez les enfants n'ayant pas bénéficié de traitements dentaires pourrait s'expliquer par la réponse immunitaire à la présence de foyers chroniques d'infection odontogène. Ces derniers sont la conséquence de l'absence de traitements adéquats aux stades précoces de l'évolution du processus carieux, ainsi que de cas de carie compliquée, phénomène observé beaucoup plus fréquemment chez les enfants du groupe de recherche par rapport aux enfants en bonne santé. Les résultats de nos études sont en accord avec ceux rapportés par plusieurs auteurs ayant mis en évidence une réponse immunitaire similaire chez des sujets présentant des lésions périapicales [18-23].

Par ailleurs, un niveau élevé de TNF- α salivaire a également été constaté chez les enfants exempts de carie dentaire dans le groupe de recherche. Ce phénomène pourrait être lié à une hygiène bucco-dentaire déficiente et à l'accumulation de biofilm dentaire cariogène. Dans nos études antérieures, nous avons mis en évidence une augmentation significative du TNF- α salivaire chez les enfants présentant $\geq 10^5$ UFC/g de souches de *Streptococcus mutans* dans le biofilm dentaire [24], confirmant ainsi les hypothèses avancées par Cogulu D. et coll., 2015, concernant l'influence de

Streptococcus mutans dans le biofilm dentaire et la salive sur la production accrue de cytokines pro-inflammatoires [20].

Dans le mécanisme de défense locale, divers médiateurs inflammatoires, y compris le TNF- α , jouent un rôle complexe dans la régulation de la réponse immunitaire, leur fonction principale étant la reconnaissance, la neutralisation et/ou la destruction des antigènes [18, 19].

L'expression de TNF- α occupe une place centrale dans la libération de médiateurs qui stimulent la résorption osseuse, induit une production excessive de la métalloprotéinase matricielle-9, insuffisamment contrôlée par son inhibiteur tissulaire de type II, ce qui contribue à l'augmentation de la perméabilité et, par la suite, à la destruction des structures dentaires [25]. Il est bien établi que le TNF- α joue un rôle clé dans la libération de médiateurs stimulant la résorption osseuse, en favorisant l'expression locale du ligand RANKL (Receptor Activator of NF κ B Ligand) et la différenciation des précurseurs ostéoclastiques [25, 26].

Étant donné que le TNF- α inhibe l'activité de la phosphatase alcaline ainsi que l'expression de son gène [26-28], il a été supposé que le niveau de TNF- α est directement lié à un faible degré de minéralisation de l'émail dentaire [26].

Dans nos études antérieures [24, 29], nous avons établi que la teneur en TNF- α salivaire est corrélée positivement avec le degré d'atteinte carieuse et inversement avec le degré de minéralisation du fluide oral, les chances d'éviter de nouvelles caries étant considérablement réduites (évaluées à l'aide du logiciel Cariogram). Ainsi, l'augmentation de la concentration de TNF- α salivaire entraîne une diminution des propriétés de minéralisation du salive. Nous pourrions supposer que le TNF- α n'influence pas uniquement la minéralisation des tissus dentaires pendant la période pré-éruptive, comme cela avait été précédemment avancé, mais réduit également les propriétés de minéralisation du salive, constituant l'une des propriétés pléiotropes, encore insuffisamment connues du TNF- α [24].

Ainsi, l'évaluation de la concentration de TNF- α salivaire, associée à d'autres méthodes de prédiction de la carie dentaire, constitue une approche informative et pertinente pour le diagnostic précoce et la prédiction du degré d'intensité de l'activité carieuse. Les données obtenues soulignent la nécessité d'adapter les mesures de prévention et les stratégies thérapeutiques de la carie dentaire chez les enfants présentant un déséquilibre cytokinique, en particulier chez ceux atteints de pathologies sévères du SNC.

V. CONCLUSIONS

L'étude a mis en évidence des niveaux salivaires significativement élevés de TNF- α chez les enfants atteints de pathologies sévères du système nerveux central, comparativement à ceux estimés chez les enfants en bonne santé, suggérant une activation immunitaire intense. L'analyse statistique a confirmé l'existence d'une corrélation directe forte entre l'indice COAD, la charge bactérienne de *Streptococcus mutans* dans le biofilm dentaire et la concentration de TNF- α salivaire, mettant en évidence une association forte entre les paramètres microbiologiques et la réponse immunitaire inflammatoire. Parallèlement, une relation inverse significative a été observée entre les niveaux salivaires de TNF- α et la probabilité d'éviter le développement de nouvelles lésions carieuses, ce qui souligne le rôle potentiel de cette cytokine comme biomarqueur prédictif de l'activité carieuse. Ainsi, la production excessive de TNF- α chez les enfants présentant des pathologies sévères du système nerveux central constitue un facteur majeur contribuant à

l'augmentation du risque et de la morbidité liés à la carie dentaire. Ces résultats plaident pour l'intégration de l'évaluation des biomarqueurs salivaires, en particulier du TNF- α , dans les stratégies de prédiction, de diagnostic précoce et de prévention personnalisée de la carie dentaire chez les enfants atteints de pathologies sévères du système nerveux central.

RÉFÉRENCES

- [1] H. Du, Z. Wang, S. Long, Y. Li and D. Yang, "The advancement of nanosystems for drug delivery in the prevention and treatment of dental caries", *Front Cell Infect Microbiol*, vol. 11, 1546816, February 2025.
- [2] I. Massede and S. Moumbe Tamba, "Carie dentaire en milieu scolaire dans la ville de N'Djamena au Tchad: aspects épidémiologiques et habitudes bucco-dentaires chez des élèves âgés de 6 à 12 ans", *Med Trop Sante Int*, vol. 4, 426, May 2024.
- [3] A. Maklennan, R. Borg-Bartolo, R. J. Wierichs, M. Esteves-Oliveira and G. Campus, "A systematic review and meta-analysis on early-childhood-carries global data", *BMC Oral Health*, vol. 24, 835, July 2024.
- [4] A. Warreth, "Dental caries and its Management", *Int J Dent*, vol. 3, 9365845, January 2023.
- [5] M. Hejazi, A. M. Alshammary, D. J. Edwards and L. Golshahi, "Development of a predictive model for pediatric intranasal drug delivery with nasal sprays: Leveraging intersubject variability", *Computers in Biology and Medicine*, vol. 187, 109746, March 2025.
- [6] A. Spinei, A. M. Picos, I. Romanciuc, A. Berar and A. M. Mihailescu, "The study of oral liquid microcrystallization in children with gastro-esophageal reflux disease", *Clujul Med*, 87, pp. 269–276, November 2014.
- [7] Z. Wu, Y. Gong, C. Wang, J. Lin and J. Zhao, "Association between salivary s-IgA concentration and dental caries: A systematic review and meta-analysis", *Biosci Rep*, vol. 40, BSR20203208, December 2020.
- [8] Y. Yang, Y. Li, Y. Lin, M. Du, P. Zhang and M. Fan, "Comparison of immunological and microbiological characteristics in children and the elderly with or without dental caries", *Eur J Oral Sci*, vol. 123, pp. 80–87, April 2015.
- [9] C. Rinderknecht et al., "Associations between salivary cytokines and oral health, age, and sex in healthy children", *Sci Rep*, 12, 15991, September 2022.
- [10] D. M. Pini, P. C. Fröhlich and L. Rigo, "Oral health evaluation in special needs individuals", *Einstein (Sao Paulo)*, vol. 14, pp. 501–507, December 2016.
- [11] R. Akhter et al., "Risk factors for dental caries among children with cerebral palsy in a low-resource setting", *Dev Med Child Neurol*, vol. 59, pp. 538–543, December 2017.
- [12] J. P. L. Rodríguez et al., "Dental decay and oral findings in children and adolescents affected by different types of cerebral palsy: a comparative study", *J Clin Pediatr Dent*, vol. 42, pp. 62–66, January 2018.
- [13] S. Cui et al., "Risk Factors for Dental caries experience in children and adolescents with cerebral palsy – a scoping review", *Int J Environ Res Public Health*, vol. 19, 8024, June 2022.
- [14] K. Pansrimangkorn, P. Asvanit and B. Santiwong, "Factors associated with dental caries experience of Thai preschool children with cerebral palsy", *Spec Care Dentist*, vol. 43, pp. 40–46, January 2023.
- [15] M. A. Zemene et al., "Dental caries and mean values of DMFT among children with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis", *BMC Oral Health*, vol. 24, 241, February 2024.
- [16] U. Kemparaj, S. Chavan and N.L. Shetty, "Caries risk assessment among school children in davangere city using Cariogram", *Int J Prev Med*, vol. 5, pp. 664–671, May 2014.
- [17] D. Bratthall and G. H. Petersson, "Cariogram - multifactorial risk assessment model for multifactorial disease", *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, vol. 33, pp. 256–264, July 2005.
- [18] I.B. Prso et al., "Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin 6 in Human Periapical Lesions", *Mediators of Inflammation*, 38210, December 2007.
- [19] T. A. Silva, G. P. Garlet, V. S. Lara, W. Martins Jr., J. S. Silva and F. Q. Cunha, "Differential expression of chemokines and chemokine receptors in inflammatory periapical diseases", *Oral Microbiology and Immunology*, vol. 20, pp. 310–316, October 2005.
- [20] D. Cogulu et al., "Associations of interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, and IL-10 with dental caries", *Journal of Oral Science*, vol. 57, pp. 31–36, March 2015.
- [21] A. Gornowicz et al., "Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease", *Ann Agric Environ Med*, vol. 19, pp. 711–716, December 2012.
- [22] C.L. Hahn, A.M. Best and J.G. Tew, "Comparison of type 1 and type 2 cytokine production by mononuclear cells cultured with *Streptococcus mutans* and selected other caries bacteria", *J Endod*, vol. 30, pp. 333–338, May 2004.
- [23] J. Hirschfeld et al., "Neutrophil extracellular trap formation in supragingival biofilms", *Int J Med Microbiol*, vol. 305, pp. 453–463, August 2015.
- [24] A. Spinei, "Impact of cytokine profile on dental caries morbidity in children with severe diseases of the central nervous system", *Romanian Journal of Dental Medicine*, vol. 19, pp. 166–190, October 2016.
- [25] G. Luo, F. Li, X. Li, Z. G. Wang, B. G. Zhang, "TNF- α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF- κ B pathway", *Mol Med Rep*, vol. 17, pp. 6605–6611, May 2018.
- [26] T. Noguchi et al., "TNF- α stimulates the expression of RANK during orthodontic tooth movement", *Archives of Oral Biology*, vol. 117, 104796, September 2020.
- [27] H. Kitaura et al., "Role of the interaction of Tumor Necrosis Factor- α and Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 in Bone-Related Cells", *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, 1481, January 2022.
- [28] K. You, H. Gu, Z. Yuan and X. Xu, "Tumor Necrosis Factor Alpha Signaling and Organogenesis", *Front Cell Dev Biol*, vol. 30, 727075, July 2021.
- [29] A. Spinei, O. Balteanu, S. Plamadeala, E. Hristea and I. Spinei, "The relationship between dental caries damage, tooth enamel hypoplasia and the particularities of calcium homeostasis in children", 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2023. IFMBE Proceedings, Springer, Cham, vol 92, 451–459, September 2023.