



HAL
open science

Activités oxydo-réductrices dans la salive : modulation par l'alimentation et importance pour la perception sensorielle des aliments

Mathieu Schwartz, Fabrice Neiers, Gilles Feron, Francis Canon

► To cite this version:

Mathieu Schwartz, Fabrice Neiers, Gilles Feron, Francis Canon. Activités oxydo-réductrices dans la salive : modulation par l'alimentation et importance pour la perception sensorielle des aliments. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2020, 55 (4), pp.184-196. 10.1016/j.cnd.2020.06.004 . hal-02904080

HAL Id: hal-02904080

<https://hal.science/hal-02904080>

Submitted on 22 Aug 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NoDerivatives 4.0 International License

~~Capacité antioxydante de la salive et alimentation chez l'homme~~
**Activités oxydo-réductrices dans la salive : modulation par
l'alimentation et importance pour la perception sensorielle des
aliments**

~~Antioxydant capacity of saliva and diet in human~~
**Redox activities in saliva: modulation by diet and importance for
sensorial perception of food.**

Mathieu Schwartz^a, Fabrice Neiers^a, Gilles Feron^a, Francis Canon^{a*}

^aCentre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, UMR1324 INRA, UMR6265 CNRS
Université de Bourgogne, F-21000 Dijon, France

* Auteur correspondant : francis.canon@inrae.fr

17 rue Sully, 2100 Dijon

Tel : +33 3 80 69 35 29

Introduction

~~Cette revue a pour objectif de présenter le potentiel antioxydant de la salive et ses relations avec l'alimentation. Différentes analyses de la littérature ayant déjà traité de la relation entre potentiel antioxydant salivaire et pathologies, ce point ne sera que succinctement abordé dans cette revue. Ainsi, cet article se concentre sur les liens entre potentiel antioxydant salivaire et alimentation.~~

La salive est un fluide biologique complexe qui joue un rôle primordial dans la santé et la protection de l'organisme (1). Au-delà d'un simple rôle de protection de la cavité orale à la fois contre les micro-organismes (1) et contre l'abrasion provoquée par les aliments (2), elle a de nombreuses fonctions dans la perception des aliments (3), telle que l'apport de facteurs trophiques aux bourgeons du goût, et est ~~done~~ impliquée dans la détection des molécules alimentaires ~~dont certaines riches en énergie ou pouvant être~~ toxiques. La protection de la cavité orale implique la sécrétion d'un certain nombre de protéines dans la salive, comme les immunoglobulines, mais passe également par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERA). Les ERO et ERA, toxiques pour les micro-organismes, provoquent également des dommages au niveau des tissus et des molécules biologiques telles que les protéines, les lipides ou les acides nucléiques. Il est donc nécessaire pour l'organisme de contrôler ces espèces réactives et de produire des molécules antioxydantes. De plus, les aliments contiennent également des espèces oxydantes, ~~réductrices~~ ~~mais aussi~~ et antioxydantes. L'alimentation est donc susceptible de modifier le statut du redox salivaire ainsi que sa capacité antioxydante. D'autre part, il a récemment été suggéré que la capacité antioxydante de la salive jouait un rôle dans la perception des aliments (4-6). ~~Ainsi, une première partie présentera le statut redox salivaire et les espèces mises en jeu, une deuxième partie traitera de l'impact des apports alimentaires sur la capacité antioxydant salivaire de la relation entre capacité antioxydante de la salive et statut physiologique et une troisième partie abordera l'impact de la capacité antioxydante salivaire sur la perception les liens entre le redox salivaire et l'alimentation.~~ Ainsi, la première partie de cette revue introduit le statut redox salivaire et les espèces réactives de l'oxygène. La deuxième partie présente les méthodes de caractérisation de la capacité antioxydante salivaire. La troisième partie traite des relations entre le statut physiologique et la capacité antioxydante salivaire. La quatrième partie porte sur l'impact de l'alimentation sur la capacité antioxydante salivaire. Et enfin, la cinquième partie s'intéresse à l'impact de la capacité antioxydante salivaire sur la perception.

I. Statut redox salivaire et espèces réactives de l'oxygène

a. Présentation des espèces réactives de l'oxygène

~~i. Source des espèces réactives de l'oxygène~~

Le dioxygène moléculaire essentiel à la respiration cellulaire présente une faible toxicité. Cependant il peut conduire à la formation d'espèces beaucoup plus réactives et par conséquent beaucoup plus toxiques que l'on appelle des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les ERO peuvent être générées par de nombreux processus physiologiques comme la respiration cellulaire mais aussi suite à une réaction immunitaire comme un moyen de défense. Les ERO incluent des formes radicalaires de l'oxygène qui sont très réactives malgré un temps de vie très court, inférieur à la milliseconde. Les effets de ces formes radicalaires vont principalement résulter de leurs réactions avec les acides nucléiques(7), les lipides et les protéines(8). Dans la cavité buccale, les ERO sont générées non seulement au niveau de l'épithélium buccal mais également directement dans la salive. La génération d'ERO dans la cavité buccale permet de réguler le microbiote buccal, mais la limitation de la production d'ERO est nécessaire afin de prévenir de nombreuses pathologies incluant des syndromes inflammatoires, voire à plus long terme l'apparition de certains types de cancers comme la leucoplasie orale (9). De nombreux facteurs exogènes entraînent une dérégulation dans le maintien de cette balance redox en agissant directement sur la sphère buccale, à savoir, de manière non exhaustive : l'usage de tabac (10), de certaines molécules pharmaceutiques ou encore de nombreuses molécules pro- ou anti- oxydantes présentes dans les aliments naturellement ou artificiellement comme certains additifs. De manière générale la dérégulation de la balance redox au niveau de la salive se révèle un bon indicateur de diagnostic pour de très nombreuses pathologies d'un point de vue très général (VIH, diabète, dysfonctionnement rénal, etc) (11).

~~ii. Présentation des espèces réactives de l'oxygène~~

Les ERO sont très nombreuses. Sans être exhaustif, il convient de citer ici celles qui vont être importantes d'un point de vue de leurs conséquences en termes de réactivité **vis-à-vis des biomolécules** ou de générations d'autres ERO, ~~done en tant que précurseurs~~.

L'anion superoxyde ($O_2^{\cdot -}$) résultant de la réduction monoélectronique du dioxygène est produit naturellement lors de la respiration cellulaire mais peut aussi résulter d'une production enzymatique. La xanthine oxydase est à l'origine d'une telle production dans le lait (12). L'anion superoxyde est le précurseur de nombreuses ERO. Sa réactivité va également

permettre sa réaction avec de nombreuses molécules endogènes (par exemple hémoprotéines) ou exogènes provenant notamment de l'alimentation (sulfites, thiols, quinones) (13) .

Ainsi le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) résulte de la dismutation de l'anion superoxyde. Cette dismutation peut être accélérée par la superoxyde dismutase, une enzyme présente dans la salive humaine. Le peroxyde d'hydrogène peut d'une part pénétrer les membranes des cellules et d'autre part intervenir dans de nombreux processus en qualité de messager secondaire (14). Sa capacité de diffusion a d'autant plus d'impact qu'il est à l'origine d'une des ERO les plus réactives. Ainsi l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène entraînent la génération de cette ERO hautement réactive : le radical hydroxyle ($OH\cdot$). Ce dernier peut réagir avec un nombre très important de molécules même si sa forte réactivité limite sa diffusion. En plus de la réaction d'Haber-Weiss entre l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène (15), la réaction de Fenton entre le fer réduit (Fe^{2+}) et le peroxyde d'hydrogène conduit également à la génération du radical hydroxyle (16) (voir figure 1).

D'autres ERO peuvent être synthétisées enzymatiquement comme par exemple l'oxyde nitrique le monoxyde d'azote par la nitrite oxyde synthase à partir de l'arginine (17) ou encore l'acide hypochloreux à partir de chlorure et peroxyde d'hydrogène par la myéloperoxydase. Le peroxyde d'hydrogène est particulièrement toxique par sa capacité à former le radical hydroxyle en réagissant directement avec l'anion superoxyde sans nécessité de réaction de Fenton (18).

b. La capacité antioxydante salivaire

La salive, comme tout fluide biologique, contient de nombreuses molécules dont un certain nombre présente des fonctions antioxydantes limitant la formation des ERO. La capacité antioxydante salivaire et buccale d'une manière générale résulte de l'action combinée de différents mécanismes moléculaires. Ces actions, faisant parfois intervenir des activités enzymatiques, impliquent l'élimination des ERO, des systèmes de maintenance du statut redox ainsi que des enzymes de réparation des dommages oxydants.

i. Elimination des ERO

Afin d'empêcher la formation du radical hydroxyle, des enzymes antioxydantes ont été sélectionnées au cours de l'évolution. Ces enzymes qui éliminent d'une part l'anion superoxyde empêchant ainsi la réaction d'Haber-Weiss, et d'autre part le peroxyde d'hydrogène empêchant aussi cette même réaction mais également la réaction de Fenton (voir figure 1), ont été sélectionnées au cours de l'évolution. En marge des systèmes enzymatiques

sont également retrouvées des molécules de faible poids moléculaire pouvant neutraliser directement les ERO.

Les principales enzymes de neutralisation sont les superoxydes dismutases (SOD), des métalloprotéines qui catalysent la dismutation de deux molécules d'O₂^{•-} en H₂O₂ (19). Ces enzymes sont en première ligne pour éliminer directement l'anion superoxyde. Le peroxyde d'hydrogène formé peut ensuite être pris en charge par ~~un des systèmes décrit dans le paragraphe suivant~~ les systèmes catalases ou peroxydases. ~~En plus des SOD, des molécules de bas poids moléculaires neutralisent également des espèces radicalaires. Ces molécules, de par leurs structures et groupements fonctionnels (cycles aromatiques, groupements hydroxy), permettent de neutraliser les espèces réactives. La principale molécule est l'acide urique responsable de près de 70% de l'activité antioxydante de la salive (20), soit une concentration entre 40 et 240 µM (20, 21-23). La concentration d'acide urique dans la salive est corrélée à sa concentration dans le plasma suggérant qu'il provient de ce dernier (24). D'autres molécules secondaires interviennent également : vitamine C (acide ascorbique) et vitamine E (ester de tocophérol) au niveau des membranes cellulaires.~~

Les catalases ont ~~également~~ un rôle important puisqu'elles permettent l'hydrolyse NADPH-dépendante de H₂O₂ en H₂O et O₂ (25). Historiquement, l'activité catalase mesurée sur la salive a été présumée uniquement bactérienne, avec une variabilité du niveau d'activité entre individus sains et individus souffrant de périodontite (26). Plus récemment, les études protéomiques ont montré que la catalase humaine est également présente dans la salive, indiquant donc que l'activité catalase salivaire a une double origine humaine et bactérienne (27). Cette activité catalase dans la salive est corrélée à un certain nombre de pathologies. Ainsi, il a été montré que chez les individus ayant un diabète de type I l'activité des catalases salivaires était augmentée (28) et diminuée chez les individus fumeurs (29). Il faut ajouter qu'une deuxième famille d'enzymes en plus des catalases peut intervenir pour éliminer le peroxyde d'hydrogène : les peroxydases. Les peroxydases présentes dans la salive sont au nombre de deux : la lactoperoxydase (aussi appelée peroxydase salivaire) produite par les glandes parotides et submandibulaires et la myéloperoxydase contenue dans les neutrophiles polymorphonucléaires (30). Ces enzymes, en plus de réduire le peroxyde d'hydrogène en eau, réduisent également de nombreux composés peroxydes ~~organiques (hydroperoxydes d'éthyle ou de méthyle par exemple)(31).~~

~~En plus des enzymes antioxydantes, des molécules de bas poids moléculaires neutralisent également des espèces radicalaires. Ces molécules, de par leurs structures et groupements fonctionnels (cycles aromatiques, groupements hydroxy), permettent de~~

neutraliser les espèces réactives. La principale molécule est l'acide urique responsable de près de 70% de l'activité antioxydante de la salive (20), soit une concentration entre 40 et 240 μM (20, 21-23). La concentration d'acide urique dans la salive est corrélée à sa concentration dans le plasma suggérant qu'il provient de ce dernier (24). D'autres molécules secondaires interviennent également : vitamine C (acide ascorbique) et vitamine E (tocophérols et tocotriénols) au niveau des membranes cellulaires.

ii. Maintenance de la balance redox salivaire

L'acide aminé le plus **susceptible sensible** à l'oxydation est la cystéine. Ainsi, l'oxydation de la cystéine génère l'acide sulfénique qui conduit à la formation d'un pont disulfure après réaction avec une deuxième cystéine. Dans certains cas l'oxydation de la cystéine en acide sulfénique peut conduire à des états d'oxydation supérieurs à savoir l'acide sulfinique, puis sulfonique plus difficilement réversibles. Ces oxydations provoquent d'une part une inactivation des enzymes à thiols (**par exemple les protéases à cystéines et les cystatines salivaires (32) ou certaines enzymes salivaires de détoxification (33)**) et d'autre part peuvent entraîner l'agrégation des protéines salivaires (34). La réduction des thiols permet donc de maintenir les fonctions des protéines salivaires contenant des thiols et additionnellement d'absorber une oxydation. Les systèmes permettant la réduction des thiols (pont disulfure ou acide sulfénique) sont donc primordiaux pour maintenir la balance redox. Avec une concentration d'environ 600 μM (35), le principal antioxydant salivaire de type thiol est le glutathion (tripeptide γ -L-Glutamyl-L-cystéinylglycine, GSH). Le glutathion peut agir directement sur les ERO (peroxyde d'hydrogène, oxydants chlorés) mais son action sur les molécules oxydées peut également être catalysée par les glutathion transférases présentes dans la salive. Le glutathion est également un cofacteur enzymatique permettant le transfert d'électrons vers les espèces oxydées afin de les réduire. L'oxydation du GSH provoque la formation de glutathion disulfure (GSSG). La régénération du GSSG est effectuée par la glutathion-réductase et le NADPH comme donneur d'électrons. En sa qualité de cofacteur il intervient avec de nombreuses enzymes salivaires (**voir figure 1**) :

- la glutathion-peroxydase intervenant dans la décomposition GSH-dépendante des peroxydes (36),
- les glutathion-transférases intervenant dans la détoxification des xénobiotiques mais aussi dans l'élimination des produits de la peroxydation des lipides tels que le 4-hydroxy-2-nonenal (37),

- Le système glutarédoxine, qui permet d'assurer la régénération de protéines glutathionylées (38) mais aussi de la vitamine C (39). Des niveaux élevés de glutarédoxine ont été détectés dans la salive de veau (40). Plusieurs études protéomiques sur salive humaine ont identifié des membres de la famille des glutarédoxines (27, 41, 42).

Il existe également au niveau salivaire des enzymes permettant de catalyser la réduction des ponts disulfures comme la thiorédoxine. Avec la thiorédoxine réductase qui permet sa réduction et le NADPH qui est le donneur final d'électron elle constitue le système thiorédoxine. La thiorédoxine est multifonctionnelle, en effet en plus de son rôle de régulateur de fonctions thiols des protéines, elle peut également neutraliser directement certains ERO tels que le radical hydroxyle et l'oxygène singulet (43, 44). Au niveau oral, le niveau d'expression de la thiorédoxine est augmenté dans les glandes salivaires de patients ayant le syndrome de Sjögren en réponse au stress oxydant induit par la diminution du flux salivaire, protégeant ainsi les tissus des glandes salivaires (45). La thiorédoxine a également été identifiée comme biomarqueur de l'appétit, avec un niveau salivaire modulé par la prise alimentaire (46).

Les oxydations peuvent également intervenir au niveau des résidus méthionines, générant des méthionine sulfoxydes pouvant être réduites par les méthionine sulfoxydes réductases (47). En cas de dommages irréversibles, des systèmes protéolytiques spécifiques (protéasome au cytosol, protéase Lon dans la mitochondrie) interviennent afin d'éliminer les polypeptides oxydés (48). A noter que de nombreuses autres enzymes impliquées dans des réactions d'oxydo-réduction ont été identifiées à partir des protéomes salivaires. Nous pouvons ainsi citer la protéine-disulfure isomérase et la sulfhydrile-oxydase qui catalysent la formation de ponts disulfures ou les peroxirédoxines catalysant l'élimination de peroxydes via l'oxydation de résidus cystéine (voir figure 1).

D'autres protéines salivaires peuvent avoir une capacité antioxydante sans activité enzymatique. Ces protéines ont des fonctions connues de fixation de métaux (49). Il a récemment été démontré que les histatines salivaires présentaient une activité antioxydante en inhibant la formation de radicaux hydroxyles générés au cours de la réaction de Fenton. Cette activité serait due à la chélation ou à la liaison des ions métalliques Fe^{2+} et Cu^{2+} (50). Les histatines sont des protéines de faible poids moléculaires représentant environ 30% des protéines salivaires. Avec des rôles probablement similaires, on peut citer également l'albumine (51) mais aussi la ceruloplasmine (52), la transferrine (53), la lactoferrine (54) ou l'haptoglobine (27).

iii. Systèmes de réparation des dommages oxydants

En cas de déséquilibre de la balance redox et accumulation d'ERO, des dommages peuvent intervenir au niveau des biomolécules. Différents systèmes de réparation interviennent selon la nature des molécules endommagées. En plus des protéines comme développé dans le précédent paragraphe, les lipides et l'ADN peuvent également être touchés. Les ERO peuvent endommager les lipides insaturés, formant des produits radicalaires extrêmement réactifs et provoquant une propagation rapide des dommages par la formation de peroxydes lipidiques (R-O-OH) pouvant endommager les membranes cellulaires. La vitamine E joue notamment un rôle majeur dans la terminaison de la propagation des dommages et la préservation des membranes (55). Les phospholipides oxydés au niveau des membranes peuvent être reconnus spécifiquement et éliminés par des enzymes lipolytiques telles la phospholipase A2 (56).

L'ADN est également sensible à l'oxydation, ainsi il a été montré au niveau des cellules buccales des altérations du génome causées par le stress oxydant généré par la pollution environnementale (57). De nombreux systèmes de réparation de l'ADN ont été décrits (7). La diversité des processus de réparation est en lien avec la diversité des dommages existants et leur gravité ainsi que la nécessité de préserver l'intégrité de l'information génétique contenue dans l'ADN. Les principaux systèmes enzymatiques sont : l'excision de base (BER) pour la réparation des lésions non-encombrantes, l'excision de nucléotide (NER) pour l'élimination des lésions affectant la structure tridimensionnelle de la double hélice d'ADN et la réparation des mésappariements (MMR).

~~c. — Méthodes de caractérisation du statut du redox salivaire~~

II. Capacité antioxydante salivaire et méthodes de caractérisation

Le statut du redox salivaire est complexe et fait intervenir de nombreuses molécules de différentes natures, rendant sa caractérisation difficile. Une première approche consiste à mesurer les biomarqueurs du stress oxydatif oxydant. Les biomarqueurs les plus communs des réactions du stress oxydatif-oxydant en bouche sont les composés issus de la peroxydation des lipides, de l'oxydation des protéines et les produits d'oxydation et de fragmentation de l'ADN. Un produit issu de l'oxydation des lipides, couramment mesuré comme biomarqueur salivaire, est le malondialdéhyde (résultant de l'oxydation des acides gras polyinsaturés) (35). Ce composé est dosé par sa réaction avec l'acide thiobarbiturique, formant un produit absorbant à 535 nm (58).

Une autre approche pour caractériser le statut du redox salivaire consiste à mesurer la capacité antioxydante totale (TAC : total antioxidant activity) et/ou les différentes molécules antioxydantes présentes dans la salive. Cette méthode est basée sur la mesure globale de la teneur en composés réducteurs (sans distinction entre mécanismes chimiques ou enzymatiques). La capacité totale antioxydante est définie comme la somme des activités des molécules antioxydantes présentes dans le fluide étudié. Ces marqueurs étant impliqués dans différentes voies biochimiques dans les tissus humains, ils sont probablement indépendants les uns des autres et ainsi ne sont pas nécessairement corrélés entre eux (59). Ainsi, l'utilisation d'un large panel de biomarqueurs peut permettre une meilleure compréhension des mécanismes impliqués (35).

Les méthodes de mesure de la capacité antioxydante salivaire sont essentiellement basées sur des mesures de l'inhibition de la formation d'espèces radicalaires libres.

Le test de réduction du fer (Ferric reducing-antioxidant power ou FRAP) permet de mesurer la capacité de la salive à réduire par transfert d'électron un complexe coloré de Fe^{3+} en son complexe Fe^{2+} correspondant. quantifie la capacité de la salive à chélater et inactiver les ions métalliques (principalement Fe^{2+}/Fe^{3+} , qui sont impliqués dans la formation des ERO et ERA, tel que la formation d'hydroxyle radicalaire par la réaction de Fenton. Cette méthode repose sur la mesure de l'inhibition de la formation des complexes Fe^{2+} -2,4,6-tripyridyl-Striazine (TPTZ) ou Fe^{2+} -2,3-bis(2-pyridyl)-pyrazine (DPP), absorbant tous les deux à 593 nm, en présence de salive (60).

La mesure de la quantité d'acide urique urate, qui est à la fois un antioxydant préventif (activité de chélation) et un piègeur de radicaux libres, repose sur la mesure de la production de peroxyde d'hydrogène à partir d'acide urique urate en présence de l'enzyme uricase. La production de peroxyde d'hydrogène est mesuré à partir de la formation d'un chromophore absorbant à 500 nm (61). Ce chromophore est la quinonéimine et est formé lors de l'oxydation de p-hydroxybenzoate et de 4-aminoantipyrine en présence de peroxydase. Le suivi de la réaction se fait en mesurant l'absorbance de la quinonéimine autour de 500 nm.

La mesure de la capacité antioxydante en équivalent Trolox[®] (TEAC) évalue l'action combinée des différents piègeurs de radicaux libres présents dans la salive. Cette méthode est basée sur le piégeage du cation radicalaire 2,2'-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate) (ABTS^{•+}). La formation d'ABTS^{•+} résulte de l'activité d'une peroxydase (metmyoglobin ou horseradish peroxidase peroxydase de metmyoglobine ou de raifort) en présence de peroxyde d'hydrogène et de 2,2'-azobis-(2-amidinopropane) (ABAP) et peut être suivie par une mesure de l'absorbance à 734 nm. La solution à analyser est ajoutée après le début de la réaction et

son activité de piégeage du ABTS^{•+} est comparée à celle d'une molécule de référence, le Trolox (62). D'autres méthodes permettant la mesure de la capacité de piégeage des radicaux libres d'un fluide ont également été décrites (63, 64).

Le glutathion est présent sous deux formes : réduite (GSH) et oxydée (GSSG). Les enzymes utilisant le glutathion (citées dans le paragraphe précédent) modulent le ratio entre ces deux formes (GSH/GSSG). Le dosage de ces deux formes permet d'évaluer leur ratio au niveau de la salive. ~~La mesure de la balance glutathion réduit/oxydé (GSH/GSSG) reflète l'équilibre espèces oxydées/réduites de cette molécule au niveau de la salive.~~ La méthode de mesure repose sur ~~l'oxydation~~ la réaction de transfert du thiol du glutathion réduit ~~par~~ vers l'acide 5,5'-dithio-bis 2-nitrobenzoïque (DTNB) pour former le dérivé jaune ~~acide~~ 5'-thio-2-nitrobenzoïque ~~acid~~(TNB) absorbant à 412 nm. La mesure de la quantité totale de glutathion nécessite de réduire le glutathion oxydé en GSH par une glutathion réductase en présence de NADPH (65). La combinaison de ces deux méthodes permet donc de mesurer le glutathion réduit, puis le glutathion total et donc d'en déduire la quantité de glutathion oxydé. D'autres méthodes basées sur l'électrochimie peuvent également être utilisées pour caractériser la quantité réduite et totale de glutathion (66).

Il convient également de rappeler que la phase préanalytique est une phase cruciale nécessitant d'être mieux prise en compte dans l'analyse des résultats (67). En effet, cette phase peut-être à l'origine de différence de résultats entre plusieurs études. Ainsi, une pratique courante consiste à centrifuger la salive avant de la conserver à -20°C. Cependant, une étude récente a montré qu'une partie de l'activité des enzymes salivaires pouvait être perdue durant cette étape, conduisant à une réduction des différences interindividuelles (5). Chaque méthode présente des limites spécifiques. ~~Il convient d'ajouter que toute protéine éliminée par centrifugation et contenant des résidus cystéine (donc dotée d'un caractère réducteur) peut en principe contribuer aux indices FRAP et TEAC.~~ Cependant, pour chaque méthode l'oxydation de l'échantillon par le dioxygène de l'air présente un biais majeur qui s'ajoute à la perte d'activité des protéines salivaires.

III. Relations entre le statut physiologique et la capacité antioxydante salivaire

a. Physiologie de la salive et sécrétion des espèces antioxydantes

La salive est sécrétée par trois glandes majeures (les glandes parotides, submandibulaires et sublinguales) et de nombreuses glandes mineures. En réalité, la salive est un fluide dont les origines sont bien plus complexes, puisqu'elle comprend également le fluide gingival et le transsudat des muqueuses orales et nasales (68). La salive contient également des bactéries et

leurs métabolites, des cellules sanguines et des cellules desquamées de l'épithélium buccal. La sécrétion des glandes salivaires est sous un contrôle neuronal et hormonal (69). La production journalière varie entre 0.75 et 1 L par jour chez un adulte sain. Le pH physiologique de la salive se situe entre 6.2 et 7.4 (70). La salive est un fluide aqueux composé majoritairement d'eau et contenant à la fois des composés organiques et inorganiques. **La salive étant pour partie le résultat d'une ultrafiltration du plasma, elle peut être le reflet de la condition physiologique de l'organisme et est ainsi souvent appelée « Le miroir de l'état de santé de l'organisme »** (71). En effet, les glandes salivaires sont traversées par des capillaires sanguins permettant le passage de molécules de la circulation systémique vers la salive (71). Ce passage de composés du plasma sanguin vers la salive peut également se faire via le flux du fluide gingival (72), mais également en cas de saignement intra-oral. Ainsi, la concentration salivaire de certains composés reflète directement leur concentration sanguine(71). De plus, ~~e~~ la salive peut être facilement collectée, sans besoin de personnel qualifié et à faible coût. Ainsi, ~~ce qui en fait~~ la salive est une cible de choix pour étudier l'état global du statut redox de l'organisme.

La salive des parotides est la source principale d'antioxydant en particulier en acide urique. En outre, il a été rapporté des niveaux plus importants de différents paramètres enzymatiques antioxydants (SOD, peroxydases) et espèces moléculaires antioxydantes (acide urique) dans la salive issue des parotides comparée à la salive submandibulaire et sublinguale (73). La plus forte capacité antioxydante observée au niveau des parotides a probablement pour rôle de combattre les effets délétères d'espèces radicalaires pouvant entrer dans l'organisme durant la prise alimentaire. La salive aurait en particulier un rôle dans la limitation de la peroxydation des lipides. En effet, la salive issue des parotides salivaires a la capacité de réduire les hydroperoxydes d'acides gras (74). Lors de la phase gastrique, le pH acide du suc gastrique amplifie la peroxydation lipidique qui est catalysée par la présence de composés alimentaires tels que la metmyoglobin ou les ions ferreux (Fe^{2+}) présents dans la viande (75). Dans ces conditions, la présence de salive permet d'inhiber seulement partiellement la peroxydation lipidique de la viande cuite (76).

La sécrétion de salive parotidienne est de 20 % au repos et augmente jusqu'à 60% en condition stimulée lors de la mastication par exemple. Le fait que la capacité antioxydante des parotides soit la plus importante suggère qu'en condition de repos, la cavité orale est moins bien protégée des ERO, ce qui peut être problématique dans le cadre de la consommation de tabac par exemple (73).

Ce rôle antioxydant de la salive doit être pris en compte dans le cadre de formulation de salives artificielles ayant pour but de remédier à des troubles de la salivation. Des formulations utilisant des mucilages de plantes ont montré des activités antioxydantes, de piégeage d'ERO et de chélation d'ions métalliques (77), permettant de proposer des solutions intéressantes pour la formulation des salives artificielles.

b. Relations entre le statut physiologique et la capacité antioxydante salivaire

La capacité antioxydante de la salive diminue avec l'âge (78, 79), et pourrait être à l'origine de changements structuraux au niveau des glandes salivaires entraînant une diminution du flux salivaire (80). Le sport d'endurance conduit à une diminution du stress oxydant (81) liée à une augmentation de l'abondance de protéines salivaires impliquées dans la régulation du redox salivaire (82). Une augmentation de l'activité des peroxydases salivaires a également été observée dans le cadre de l'activité physique (83).

Les personnes en surcharge pondérale tendent à présenter une activité totale antioxydante plus importante que les individus normo-pondérés de manière significative ou non suivant les études (6, 84, 85). ~~Ainsi De plus, chez ces sujets, les niveaux du pouvoir antioxydant de réduction du fer~~ la capacité de la salive à chélater et inactiver les ions métalliques (principalement Fe^{2+}) impliqués dans la formation d'ERO et d'ERN, tels que les radicaux hydroxyles, est plus importante (85) ~~et de peroxydation des lipides au niveau salivaire sont plus importants (85)~~, alors que l'activité totale des peroxydases salivaires est significativement plus faible (84). ~~En parallèle de cette plus forte activité antioxydante, ces sujets présentent un stress oxydant important mis en évidence par une plus forte peroxydation des lipides (85). Ainsi, l'augmentation de la capacité antioxydante salivaire permettrait de contrebalancer le stress oxydant plus important chez ces sujets.~~

c. Microbiote oral et stress oxydant salivaire

Le microbiote va également avoir un impact sur le stress oxydant salivaire. D'une part, certaines espèces de microorganismes peuvent se protéger du stress oxydant en produisant des enzymes antioxydantes, et d'autre part les bactéries sont également capables de produire des ERO pour limiter la prolifération des autres bactéries et occuper la niche écologique (86). Cependant, il n'y a pas de réponse universelle quant à l'association d'espèces spécifiques de bactéries et la production d'ERO au niveau de la cavité orale, la réponse d'une même bactérie étant variable en fonction du contexte (59). ~~Les auteurs de cet article Dzunkova et ses collaborateurs~~ indiquent également que ce résultat vient aussi du fait qu'au sein d'une même

espèce de bactéries, il n'y a généralement qu'une fraction de cette population bactérienne à l'origine de la production d'ERO en bouche (59). Ainsi, les auteurs n'ont pas observé de corrélation entre la production d'ERO et la présence d'une espèce bactérienne spécifique. La composition microbienne orale montre également des variations intra-individuelles temporaires (87). De plus, chez chaque individu, différentes espèces vont contribuer à la production d'ERO de manière différente au cours de la journée (59). D'autre part, il a été rapporté que la consommation de certains aliments fermentés, comme le fromage, peuvent entraîner une modification temporaire de la flore orale microbienne, associée à une augmentation transitoire du stress oxydant (88). D'autres études ont montré une corrélation entre la consommation de sucre simple et la capacité antioxydante de la salive (89), qui serait due à une augmentation de la concentration d'acide urique au niveau plasmatique (90, 91). Cette corrélation pourrait également résulter d'un déséquilibre au niveau de la flore microbienne orale entraînant un stress oxydant compensé par une augmentation de la capacité totale antioxydante salivaire (89).

IV. Impact de l'alimentation sur la capacité antioxydante salivaire.

De nombreux articles dans la littérature ont mis en relation les stress oxydants en bouche avec des pathologies de la cavité orale, telles que les cancers, les kystes odontogènes, les désordres temporo-mandibulaires, le lichen plan buccal, le syndrome de Sjögren (i.e. destruction des glandes salivaires par une réponse auto-immune), des parodontites chroniques sévères, etc. Ainsi, différents travaux ont étudié l'impact de l'alimentation, et en particulier de l'apport en molécules antioxydantes, sur la capacité antioxydante au niveau oral.

Les vitamines interviennent dans la régulation du stress oxydant. Ainsi, l'effet de la supplémentation de la diète avec différentes vitamines a été étudié. Des résultats contradictoires ont été rapportés. Alors qu'un effet positif de la consommation de vitamine C (250 mg) sur la capacité antioxydante salivaire a été observé à la fois sur la capacité total antioxydant (TAC) (test TEIC avec une augmentation moyenne de 1% et $p < 0.01$) et sur la capacité de la salive à chélater les ions métalliques (test FRAP ; augmentation moyenne de 107% et $p < 0.01$) avec une diminution significative du stress carbonylé (diminution moyenne de 64% et $p < 0.001$) (92), d'autres études tendent à montrer que le niveau de consommation de vitamines n'influence pas la capacité antioxydante totale et la capacité antioxydante non-due à l'acide urique de la salive chez les personnes âgées (93, 94). Une absence d'effet a également été observée pour d'autres molécules telles que les oméga-3 polyinsaturés alors qu'ils sont connus pour leur activité anti-inflammatoire (95).

Les polyphénols présents dans les aliments, tels que le thé, les fruits et autres produits issus de végétaux, sont connus pour leur activité antioxydante. En effet, l'activité antioxydante d'aliments, telle que la laitue, dépend en grande partie de leur teneur total en polyphénols (96). **Deux Plusieurs mécanismes pourraient intervenir dans le pouvoir antioxydant des polyphénols : (i) le piégeage d'ERO (97) et d'ERA (98, 99), (ii) la chélation du fer (100) et (iii) l'inhibition des enzymes contribuant à la production d'ERO/ERA (101, 102) ainsi que la modulation de leurs biosynthèse (transcription) (102, 103).** La chélation des ions Fe^{2+} par les polyphénols accélère leur oxydation en ion Fe^{3+} en présence d' O_2 . Cet effet dépend de la structure des polyphénols. Elle est d'autant plus importante que le Fe^{2+} est lié à un groupement galloyle (104). La chélation des ions Fe^{2+} combinée à leur oxydation en ion Fe^{3+} diminuent la quantité de Fe^{2+} disponible pour participer à la réaction de Fenton, à l'origine de la production d'hydroxyles radicalaires (104). **Ainsi les tanins du vin rouge inhibent la peroxydation lipidique de la viande, riche en ions Fe^{2+} , lors de la phase gastrique, alors qu'elle n'est que partiellement inhibée en présence de salive seule (76).** Cependant, les interactions entre les polyphénols, en particulier ceux présentant des groupements galloylés, et les protéines salivaires, telles que les protéines riches en proline (105) ou les histatines (106), pourraient limiter leur pouvoir antioxydant en les empêchant de se lier au Fe^{2+} (94, 107). D'un autre côté, les interactions avec les **composants protéines salivaires (protéines, cellules, microorganismes,...) pourraient améliorer la solubilisation de polyphénols peu solubles et ainsi augmenter** augmentent le pouvoir antioxydant de certaines fractions polyphénoliques (108). **Cet effet serait dû à la solubilisation de polyphénols lipophiles par les protéines salivaires, dont les mucines.** Ces interactions, et plus particulièrement celles impliquant les composants de la pellicule muqueuse (109) qui sont ancrés à la surface de l'épithélium oral et qui ne sont donc pas déglutis, permettrait également de conserver des polyphénols en bouche plusieurs heures après leur consommation (108). Les monomères de flavanols ont également la capacité de se lier aux lipides alimentaires et des membranes cellulaires et de prévenir leur oxydation (110).

Ainsi, de nombreuses études se sont intéressées à l'effet de la consommation de différents aliments riches en polyphénols sur la capacité antioxydante de la salive. Le thé, riche en **oligomères** de flavan-3-ol, a été particulièrement étudié. Il a été rapporté que cette boisson augmente la capacité antioxydante orale chez différentes populations : sujets travaillant dans des laboratoires de chimie (**méthode FRAP ; augmentation de 22% ; $p=0.016$**) (111), personnes âgées (**méthode TEAC ; augmentation de 42% ; $p<0.001$**) (112), fumeurs (**méthode FRAP ; augmentation de 43% ; $p<0.001$**) (113). Chez ces derniers, il semblerait que la

consommation de thé puisse partiellement compenser la différence d'activité antioxydante par rapport aux sujets non-fumeurs (113). Chez le rat, il a été montré que la consommation de resvératrol pouvait protéger à la fois les glandes salivaires et l'activité des protéines salivaires telles que la SOD de l'effet oxydant de la radiothérapie (114).

Cependant, d'autres études ont montré que la consommation de jus de cranberry, riche en polyphénols, n'a pas d'impact sur la capacité antioxydante systémique et salivaire (115).

Les polyphénols peuvent également être présents dans l'alimentation en plus d'autres molécules ayant un effet plutôt oxydant, telles que la caféine dans le café. La caféine inhibe l'aldéhyde déshydrogénase salivaire, qui a un rôle antioxydant et détoxifie les aldéhydes toxiques en acides non-toxiques au niveau de la cavité orale (116). En réponse, sa sécrétion salivaire ainsi que celle de différentes glutathion transférases seraient augmentées (117). Ce mécanisme qui conduit à une augmentation de la sécrétion des glutathion transférases a également été observé dans le cas de la consommation de brassicacées tel que le brocoli (117). Dans les autres exemples d'aliments présentant des mélanges de molécules pro et anti oxydante le vin rouge peut être cité. En effet, la présence de polyphénols dans le vin rouge permettrait de compenser **en partie** l'activité pro-oxydante de l'éthanol (118). L'éthanol est dégradé par l'alcool déshydrogénase (ADH) et par le cytochrome P450 en acétaldéhyde et NADH ou en acétaldéhyde et ERO. L'acétaldéhyde peut inhiber l'activité des peroxydases salivaires (lactoperoxydase et myeloperoxydase) (119). En cas d'alcoolisme, il est observé une augmentation de l'activité salivaire des peroxydases corrélée à une diminution du flux salivaire (120). Il n'est pas connu si cette augmentation de l'activité des peroxydases salivaires a pour objectif de compenser l'inhibition par l'acétaldéhyde ou résulte d'un recrutement plus important des leucocytes à la suite des dommages générés au niveau des tissus oraux (120). **Elle pourrait plus probablement résulter de l'augmentation de la concentration en H₂O₂, qui est produit lors de l'oxydation de l'éthanol en éthanal.**

D'autre part, l'effet des polyphénols pourrait être indirect. Chez les mammifères, il a été montré que les herbivores soumis à des régimes riches en **tanins** augmentaient la sécrétion de protéines salivaires liant les tanins (121-123). Les deux principales familles de protéines salivaires appartenant à ce groupe de protéines sont les protéines riches en proline et les histatines (124). Il a été récemment montré que les histatines avaient une activité antioxydante, **en diminuant la production de radicaux hydroxyle** via la complexation des ions Fe²⁺ (50), ainsi l'augmentation de la sécrétion d'histatines au niveau salivaire liée à un régime riche en **tanins** pourrait augmenter la capacité antioxydante de la cavité orale.

Les caroténoïdes, présents également chez de nombreux végétaux, pourraient aussi avoir un effet antioxydant au niveau salivaire. En effet, la supplémentation de la diète avec l'astaxanthine, un caroténoïde présent chez certaines microalgues ainsi que chez la crevette, entraîne une diminution du stress oxydant au niveau salivaire (mesure de l'hexanoyl-lysine comme marqueur de la peroxydation lipidique ; diminution de 10% ; $p=0.03$). Les résultats suggèrent qu'il agisse comme piègeur d'ERO (125).

Une diète riche en nitrate peut également avoir un effet sur le redox salivaire. Les nitrates (NO_3^-) présents dans les aliments sont assimilés au niveau de l'intestin, puis passent dans la circulation sanguine générale avant d'être excrétés au niveau de la cavité orale comme constituant de la salive. Les nitrates sécrétés sont réduits en nitrite (NO_2^-) puis en oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (NO) par certaines bactéries dans la cavité orale. Le monoxyde d'azote peut ensuite réagir avec l'oxygène moléculaire pour former NO_2 et N_2O_3 (126) (voir figure 1). NO peut également réagir avec l'ion superoxyde $\text{O}_2^{\cdot -}$, également produit par certaines bactéries orales et produire l'ion peroxynitrite (ONOO^-) (127) (voir figure 1). Son acide conjugué, l'acide peroxynitrite, peut être produit par réaction de l'acide nitreux (HNO_2) et du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (127). A pH acide, l'acide nitreux est formé par protonation des ions nitrite à pH acide ($\text{pK}_a = 3,3$). NO_2 et ONOO^- sont des espèces réactives oxydantes et de nitration. En condition acide, les ions nitrite (NO_2^-) peuvent être protonés et former l'acide nitreux HNO_2 , qui est décomposé en différents oxydes d'azote. Les ERA ainsi générées participent au stress oxydant à la balance redox salivaire (98, 99). L'impact de la supplémentation de la diète en nitrate a été étudié dans le cadre de la pratique sportive et il a été montré une augmentation de la concentration de nitrite et d'acide urique dans la salive après 5 jours de consommation. La peroxydation des lipides est également diminuée ainsi que l'activité de la SOD après 30 minutes d'effort pour les sujets supplémentés. Cette observation s'explique probablement par l'augmentation de NO à partir de la voie des nitrites, qui agit en tant qu'inhibiteur de la peroxydation lipidique en piégeant les radicaux peroxydes (128).

Enfin, l'acte de manger et plus particulièrement de mastiquer joue un rôle indirect sur le redox salivaire. L'absence de mastication chez l'animal conduit à une atrophie des glandes parotides, probablement due à une diminution de la stimulation nerveuse parasympathique (129). Cette atrophie des glandes parotides pourrait conduire à une diminution du pouvoir antioxydant au niveau de la cavité orale, suite à une diminution de la sécrétion de salive au niveau des parotides. Une autre étude a reporté que la supplémentation de la diète liquide avec de la L-carnitine peut prévenir la dégénération des glandes parotides. Le pouvoir antioxydant de la L-carnitine protégerait les mitochondries et le réticulum endoplasmique des cellules des

acinis, prévenant la dégénérescence de ces structures (130). D'autre part, une alimentation entérale conduit à une diminution significative de la quantité d'acide urique et la quantité totale de protéines dans la salive (131). Une autre étude portant sur des enfants présentant des troubles de l'alimentation, faisant suite à une alimentation parentérale ou entérale dans la période néonatale, a rapporté un statut antioxydant plus faible chez ces enfants par rapport à un groupe témoin (132).

V. Impact de la capacité antioxydante salivaire sur la perception

Au cours de la dernière décennie, différentes études ont commencé à prendre en compte le rôle de la capacité antioxydante salivaire dans la perception de la flaveur. Cet intérêt provient du fait que certaines molécules de la flaveur sont susceptibles d'être métabolisées et que ces réactions pourraient être modulées par cette capacité antioxydante. On peut citer à ce titre des travaux récents qui ont montré un lien positif entre la capacité antioxydante salivaire et des troubles gustatifs chez 120 sujets par rapport à un groupe contrôle, cette augmentation étant associée à de plus fortes activités catalase et SOD(133). Cet intérêt s'est d'autant plus accru qu'il a été récemment montré que l'activité métabolique en bouche et au niveau de la cavité nasale pouvait impacter la perception des molécules d'arôme (134). Ainsi, des études se sont intéressées à l'impact de la capacité antioxydante salivaire sur la perception et la libération des molécules d'arômes mais également à son rôle dans la perception des acides gras.

Différentes études portant à la fois sur des sujets sains (5), sur des populations spécifiques comme les obèses (6) ou les personnes âgées souffrant d'hyposalivation (4) ont montré une corrélation négative entre la libération de certaines molécules d'arôme et la capacité antioxydante totale de la salive. Les cétones et les aldéhydes sont particulièrement affectés alors que les alcools ne le sont pas (5). La diminution sélective de la libération des molécules d'arôme résulterait de leur métabolisation par des enzymes salivaires impliquées dans les processus de détoxification de phase I (oxydation) ou phase II (conjugaison) (5). **Certaines de ces enzymes sont NAD(P)H dépendantes (5). La capacité antioxydante totale en fournissant une information sur l'état redox de la salive pourrait refléter indirectement l'équilibre de la balance $[NAD(P)^+]/[NAD(P)H]$ et ainsi le niveau d'activité de ces enzymes. En effet, l'ajout de NADH dans la salive augmente de manière significative la dégradation enzymatique de l'octanal en octanol (5).** Cette activité de métabolisation a également été rapportée au niveau de la muqueuse orale (135). La sécrétion d'enzymes potentiellement impliquées dans ces mécanismes de détoxification est augmentée dans le cas de la consommation d'aliments tels que le café ou le brocoli comme nous l'avons

précisé plus haut. Ce mécanisme conduit à une augmentation de l'activité globale de ces enzymes (117). Ce mécanisme pourrait impacter la perception en modulant la concentration de certaines molécules d'arômes par exemple (3).

A côté de cette activité métabolique, l'oxydation des lipides en bouche conduit à la formation d'aldéhydes et de cétones volatils pouvant contribuer à la perception de la flaveur métallique. Cette perception est multimodale et implique principalement la libération et la perception de molécules volatiles par la voie rétronasale. L'oxydation des lipides, en particulier des lipides polyinsaturés, est fortement augmentée en présence d'ions Fe^{2+} , et dans un degré bien moindre par les ions Fe^{3+} (136). Cette oxydation est annihilée par la présence de molécules chélatrices des ions Fe^{2+} et seulement en partie diminuée par l'ajout de vitamine C, un antioxydant piègeur de radicaux libres (136). En effet, la vitamine C peut également réduire les ions Fe^{3+} en Fe^{2+} , favorisant ainsi la production d'ERO par auto-oxydation de Fe^{2+} ou réaction de Fenton (137, 138). Cependant, il semble qu'il n'y ait pas de corrélation entre l'activité totale antioxydante de la salive, la production d'aldéhydes et de cétones volatils résultant de l'oxydation des lipides et la perception (136, 139).

Dans le cadre de la perception du gras, Poette et al. ont montré une corrélation positive entre le seuil de détection d'acides gras non-estérifiés sans pince-nez et le statut antioxydant de la salive, alors que cette corrélation n'est pas retrouvée lorsque la perception rétronasale est bloquée (140). Ce résultat suggère que la métabolisation ou l'oxydation des acides gras non-estérifiés libèrerait des composés odorants intervenant dans la perception des acides gras. Ainsi, la perception du gras serait une perception multimodale impliquant à la fois la perception de composés volatils libérés en bouche, la perception trigéminal (mécanorecepteurs impliqués dans la perception de la texture) et peut-être des chemorécepteurs spécialisés dans la détection des acides gras libres tels que le récepteur CD36 présents au niveau des bourgeons du goût (141).

Conclusion

La capacité antioxydante salivaire implique de nombreuses espèces moléculaires pouvant contrebalancer leurs activités respectives. L'alimentation et les pathologies associées (obésité, alcoolisme,...) peuvent être à l'origine d'une augmentation du stress oxydant, qui pourrait en partie être compensée par la consommation d'antioxydants. Cependant, des résultats contradictoires montrent la nécessité d'une part de réaliser de futures recherches dans ce domaine et d'autre part de mieux prendre en compte les différentes voies biochimiques en suivant plusieurs marqueurs ~~le plus de marqueurs possibles~~. Ceci permettra de mieux

comprendre le rôle respectif des différents mécanismes mis en jeu. Un autre domaine d'étude particulièrement intéressant porte sur le lien entre capacité antioxydante salivaire et la perception de la flaveur. En effet, il semble que la flaveur corresponde davantage à la perception de la somme des molécules de la flaveur de l'aliment et de celles générées en bouche lors de sa consommation, qu'aux seules molécules de l'aliment. Il est raisonnable de penser que certaines molécules très toxiques doivent être très rapidement prises en charge par les enzymes de détoxification de l'organisme au niveau salivaire sans avoir le temps d'atteindre les récepteurs sensoriels. Ainsi, les produits de ces voies de détoxification pourraient eux-mêmes apporter une information sur la toxicité potentielle d'un aliment. Dans ce domaine également, il sera important à la fois de ne pas se limiter au suivi d'un seul marqueur du statut redox salivaire, de faire attention à préserver la variabilité interindividuelle des salives, tout en mettant en place des études mécanistiques pour mieux comprendre les réactions mises en jeu.

Points essentiels :

- Les activités oxydo-réductrices salivaires impliquent différents composés
- Le potentiel redox salivaire évolue en fonction de la physiologie de l'individu
- Les liens entre microbiote salivaire et potentiel redox salivaire sont complexes
- Le potentiel redox salivaire peut être modulé par l'alimentation
- La flaveur est modulée par le potentiel redox salivaire

Résumé

La salive est un fluide complexe contenant des électrolytes, des molécules organiques, des microorganismes, des débris alimentaires et cellulaires, mais aussi des protéines de différentes natures qui lui permettent d'assurer de nombreuses fonctions. La salive a entre autres ~~une fonction de protection contre le stress oxydant en bouche. Elle joue ainsi~~ un rôle dans le contrôle et la modulation des dommages résultant de mécanismes oxydants en bouche. Cet article introduit les principaux composés salivaires impliqués dans le stress oxydant et ceux impliqués dans la neutralisation de ces espèces oxydantes, le maintien du potentiel redox et la réparation des dommages issus de l'oxydation des biomolécules en bouche. Il propose un état des lieux des connaissances sur l'effet de l'alimentation sur le potentiel antioxydant de la salive. Cet article traite également de l'émergence de recherches portant sur le rôle de la capacité antioxydante salivaire dans la perception des aliments, résultant de son impact sur les réactions chimiques et biochimiques se produisant en bouche et impliquant les molécules de la saveur.

Mots clés : antioxydant, redox, salive, perception, saveur.

Abstract

Saliva is a complex fluid comprising electrolytes, small organic molecules, food and cellular fragments and proteins that fulfill numerous functions. For instance, saliva has a protective function against micro-organisms but also against oxidative stress in mouth. Thus, saliva plays a role in the control and modulation of damages resulting from oxidative stress in mouth. This article introduces the main salivary compounds involved in the oxidative stress and the ones involved in the neutralization of oxidant reactive species, the maintain of the salivary redox potential and in repairing damages on biomolecules from oxidative mechanisms. It reviews the knowledge on the effect of food consumption on salivary antioxidant capacity. This article deals also with emerging researches on the role of the salivary antioxidant capacity on perception. This effect results from the modulation of different chemical and biochemical reactions occurring in mouth and impacting flavour compounds by antioxidant molecules.

Keywords : antioxidant, redox, saliva, perception, flavour.

Remerciements

Les auteurs remercient les deux évaluateurs du comité de lecture pour leur relecture attentive et leur commentaires pertinents qui ont permis d'améliorer la qualité de cet article.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun potentiel conflit d'intérêt en lien avec le texte publié.

Source de financement

Ce travail a été financé par l'Agence National de la Recherche (ANR) (MUFFIN N° 14-CE20-0001-01 & ANR-16-CE21-0004-01)

Figure

Figure 1: Réactions chimiques et enzymatiques relatives aux mécanismes moléculaires impliquées dans le redox. A. Réactions chimiques conduisant à la production des espèces réactives de l'oxygène. B. Réactions catalysées par les enzymes antioxydantes. C. Réactions chimiques conduisant à la production des espèces réactives de l'azote.

Figure 2: Schéma de synthèse présentant l'action combinée des différents mécanismes moléculaires mis en jeu pour expliquer la capacité antioxydante salivaire.

Bibliographie

1. Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekstrom J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of Oral Biology*. 2015;60(6):863-74.
2. Chen J. Food oral processing—A review. *Food Hydrocolloids*. 2009;23(1):1-25.
3. Canon F, Neiers F, Guichard E. Saliva and Flavor Perception: Perspectives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2018;66(30):7873-9.
4. Munoz-Gonzalez C, Brule M, Feron G, Canon F. Does interindividual variability of saliva affect the release and metabolization of aroma compounds ex vivo? The particular case of elderly suffering or not from hyposalivation. *Journal of Texture Studies*. 2019;50(1):36-44.
5. Muñoz-González C, Feron G, Brulé M, Canon F. Understanding the release and metabolism of aroma compounds using micro-volume saliva samples by ex vivo approaches. *Food Chemistry*. 2018;240:275-85.
6. Piombino P, Genovese A, Esposito S, Moio L, Cutolo PP, Chambery A, et al. Saliva from Obese Individuals Suppresses the Release of Aroma Compounds from Wine. *Plos One*. 2014;9(1).
7. Cadet J, Davies KJA. Oxidative DNA damage & repair: An introduction. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017;107:2-12.
8. Berlett BS, Stadtman ER. Protein Oxidation in Aging, Disease, and Oxidative Stress. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(33):20313-6.
9. Sardaro N, Della Vella F, Incalza MA, Di Stasio D, Lucchese A, Contaldo M, et al. Oxidative Stress and Oral Mucosal Diseases: An Overview. *In Vivo*. 2019;33(2):289-96.
10. Helmersson J, Larsson A, Vessby B, Basu S. Active smoking and a history of smoking are associated with enhanced prostaglandin F₂ α , interleukin-6 and F₂-isoprostane formation in elderly men. *Atherosclerosis*. 2005;181(1):201-7.
11. Buczko P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and Oxidative Stress in Oral Cavity and in Some Systemic Disorders. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2015;66(1):3-9.
12. Fridovich I. Quantitative Aspects of the Production of Superoxide Anion Radical by Milk Xanthine Oxidase. *Journal of Biological Chemistry*. 1970;245(16):4053-7.
13. Korycka-Dahl M, Richardson T. Initiation of Oxidative Changes in Foods. *Journal of Dairy Science*. 1980;63(7):1181-98.
14. Stone JR, Yang S. Hydrogen Peroxide: A Signaling Messenger. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2006;8(3-4):243-70.
15. Kehrer JP. The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology*. 2000;149(1):43-50.
16. Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicology Letters*. 1995;82-83:969-74.
17. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(2):682-5.
18. Candeias LP, Patel KB, Stratford MRL, Wardman P. Free hydroxyl radicals are formed on reaction between the neutrophil-derived species Superoxide anion and hypochlorous acid. *FEBS Letters*. 1993;333(1-2):151-3.
19. Johnson F, Giulivi C. Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Mol Aspects Med*. 2005;26(4-5):340-52.
20. Moore S, Calder KAC, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant Activity of Saliva and Periodontal Disease. *Free Radical Research*. 1994;21(6):417-25.

21. Lynch E, Sheerin A, Claxson AWD, Atherton MD, Rhodes CJ, Silwood CJL, et al. Multicomponent spectroscopic investigations of salivary antioxidant consumption by an oral rinse preparation containing the stable free radical species chlorine dioxide (ClO₂ center dot). *Free Radical Research*. 1997;26(3):209-+.
22. Meucci E, Littarru C, Deli G, Luciani G, Tazza L, Littarru GP. Antioxidant status and dialysis: Plasma and saliva antioxidant activity in patients with fluctuating urate levels. *Free Radical Research*. 1998;29(5):367-76.
23. Zappacosta B, Persichilli S, De Sole P, Mordente A, Giardina B. Effect of smoking one cigarette on antioxidant metabolites in the saliva of healthy smokers. *Arch Oral Biol*. 1999;44(6):485-8.
24. Kondakova I, Lissi EA, Pizarro M. Total reactive antioxidant potential in human saliva of smokers and non-smokers. *Biochemistry and Molecular Biology International*. 1999;47(6):911-20.
25. Glorieux C, Calderon PB. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. 2017;398(10):1095.
26. Kraus FW, Perry WI, Nickerson JF. Salivary catalase and peroxidase values in normal subjects and in persons with periodontal disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1958;11(1):95-102.
27. 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. *Journal of Proteome Research*. 2008;7(5):1994-2006.
28. Maleki S, Falsafi P, Pakdel F, Eslami H, Ahari UZ, Pouralibaba F. A Comparison between catalase and salivary alpha-amylase level in patients with type I diabetes and non-diabetic people. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2016;9(2):463-8.
29. Ahmadi-Motamayel F, Falsafi P, Goodarzi MT, Poorolajal J. Evaluation of salivary catalase, vitamin C, and alpha-amylase in smokers and non-smokers: a retrospective cohort study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2017;46(5):377-80.
30. Ihalin R, Loimaranta V, Tenovuo J. Origin, structure, and biological activities of peroxidases in human saliva. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2006;445(2):261-8.
31. Pütter J. Peroxidases. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of Enzymatic Analysis (Second Edition)*: Academic Press; 1974. p. 685-90.
32. Baron AC, Gansky SA, Ryder MI, Featherstone JDB. Cysteine protease inhibitory activity and levels of salivary cystatins in whole saliva of periodontally diseased patients. *Journal of Periodontal Research*. 1999;34(8):437-44.
33. Fabrini R, Bocedi A, Camerini S, Fusetti M, Ottaviani F, Passali FM, et al. Inactivation of Human Salivary Glutathione Transferase P1-1 by Hypothiocyanite: A Post-Translational Control System in Search of a Role. *PLOS ONE*. 2014;9(11):e112797.
34. Levy E, El Banna N, Baille D, Heneman-Masurel A, Truchet S, Rezaei H, et al. Causative Links between Protein Aggregation and Oxidative Stress: A Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16).
35. Tóthová Lu, Kamodyová N, Červenka T, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2015;5.
36. Hojo Y. Selenium and glutathione peroxidase in human saliva and other human body fluids. *Science of The Total Environment*. 1987;65:85-94.
37. Yang Y, Cheng J-Z, Singhal SS, Saini M, Pandya U, Awasthi S, et al. Role of Glutathione S-Transferases in Protection against Lipid Peroxidation: overexpression of hGSTA2-2 in K562

cells protects against hydrogen peroxide-induced JNK and caspase 3 activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(22):19220-30.

38. Fernandes AP, Holmgren A. Glutaredoxins: Glutathione-Dependent Redox Enzymes with Functions Far Beyond a Simple Thioredoxin Backup System. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2004;6(1):63-74.

39. Wells WW, Xu DP. Dehydroascorbate reduction. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. 1994;26(4):369-77.

40. Martinez-Galisteo E, Padilla CA, Holmgren A, Bárcena JA. Characterization of mammalian thioredoxin reductase, thioredoxin and glutaredoxin by immunochemical methods. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*. 1995;111(1):17-25.

41. Ghosh SK, Yohannes E, Bebek G, Weinberg A, Jiang B, Willard B, et al. Proteomic and Bioinformatic Profile of Primary Human Oral Epithelial Cells. *Journal of Proteome Research*. 2012;11(11):5492-502.

42. Sivadasan P, Gupta MK, Sathe GJ, Balakrishnan L, Palit P, Gowda H, et al. Human salivary proteome — a resource of potential biomarkers for oral cancer. *Journal of Proteomics*. 2015;127:89-95.

43. Das KC, Das CK. Thioredoxin, a Singlet Oxygen Quencher and Hydroxyl Radical Scavenger: Redox Independent Functions. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000;277(2):443-7.

44. Holmgren A, Lu J. Thioredoxin and thioredoxin reductase: Current research with special reference to human disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;396(1):120-4.

45. Kurimoto C, Kawano S, Tsuji G, Hatachi S, Jikimoto T, Sugiyama D, et al. Thioredoxin may exert a protective effect against tissue damage caused by oxidative stress in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 2007;34(10):2035-43.

46. Harden CJ, Perez-Carrion K, Babakordi Z, Plummer SF, Hepburn N, Barker ME, et al. Evaluation of the salivary proteome as a surrogate tissue for systems biology approaches to understanding appetite. *Journal of Proteomics*. 2012;75(10):2916-23.

47. Ranaivoson FM, Neiers F, Kauffmann B, Boschi-Muller S, Branlant G, Favier F. Methionine Sulfoxide Reductase B Displays a High Level of Flexibility. *Journal of Molecular Biology*. 2009;394(1):83-93.

48. Friguet B. Oxidized protein degradation and repair in ageing and oxidative stress. *FEBS Letters*. 2006;580(12):2910-6.

49. Reilly PL, Davis PS, Deller DJ. Iron Binding Properties of Saliva. *Nature*. 1968;217(5123):68-.

50. Komatsu T, Kobayashi K, Helmerhorst E, Oppenheim F, Chang-il Lee M. Direct assessment of the antioxidant property of salivary histatin. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2019;65(3):217-22.

51. Friedberg F. Albumin as the major metal transport agent in blood. *FEBS Letters*. 1975;59(2):140-1.

52. Hasan HR, Ghadban JM, Abudal Kadhum ZI. Salivary ceruloplasmin ferroxidase & oxidase activities in celiac patients. *Int J Biomed Sci*. 2012;8(3):163-70.

53. Kang J-H, Lee Y-H, Kho H-S. Clinical factors affecting salivary transferrin level, a marker of blood contamination in salivary analysis. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):49.

54. Moslemi M, Sattari M, Kooshki F, Fotuhi F, Modarresi N, Khalili Sadrabad Z, et al. Relationship of Salivary Lactoferrin and Lysozyme Concentrations with Early Childhood Caries. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2015;9(2):109-14.
55. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. 2014;2014.
56. van Kuijk FJGM, Sevanian A, Handelman GJ, Dratz EA. A new role for phospholipase A2: protection of membranes from lipid peroxidation damage. *Trends in Biochemical Sciences*. 1987;12:31-4.
57. Ceretti E, Feretti D, Viola GCV, Zerbini I, Limina RM, Zani C, et al. DNA Damage in Buccal Mucosa Cells of Pre-School Children Exposed to High Levels of Urban Air Pollutants. *PLOS ONE*. 2014;9(5):e96524.
58. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. In: Fleischer S, Packer L, editors. *Methods in Enzymology*. 52: Academic Press; 1978. p. 302-10.
59. Dzunkova M, Martinez-Martinez D, Gardlik R, Behuliak M, Janskova K, Jimenez N, et al. Oxidative stress in the oral cavity is driven by individual-specific bacterial communities. *Npj Biofilms and Microbiomes*. 2018;4.
60. Leite MF, Ferreira NFD, Shitsuka C, Lima AM, Masuyama MM, Sant'Anna GR, et al. Effect of topical application of fluoride gel NaF 2% on enzymatic and non-enzymatic antioxidant parameters of saliva. *Archives of Oral Biology*. 2012;57(6):630-5.
61. Trivedi RC, Rebar L, Berta E, Stong LJ. New enzymatic method for serum uric acid at 500 nm. *Clinical chemistry*. 1978;24 11:1908-11.
62. van den Berg R, Haenen GRMM, van den Berg H, Bast A. Applicability of an improved Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) assay for evaluation of antioxidant capacity measurements of mixtures. *Food Chemistry*. 1999;66(4):511-7.
63. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *Journal of Clinical Pathology*. 2001;54(5):356-61.
64. Brainina KZ, Varzakova DP, Kazakov YE, Vidrevich MB. Noninvasive electrochemical antioxidant activity estimation: saliva analysis. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2018;8(4):3381-7.
65. Rahman I, Kode A, Biswas SK. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nature protocols*. 2006;1(6):3159.
66. Lee PT, Goncalves LM, Compton RG. Electrochemical determination of free and total glutathione in human saliva samples. *Sensors and Actuators B-Chemical*. 2015;221:962-8.
67. Ialongo C. Preanalytic of total antioxidant capacity assays performed in serum, plasma, urine and saliva. *Clinical Biochemistry*. 2017;50(6):356-63.
68. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2001;85(2):162-9.
69. Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Autonomic Neuroscience*. 2007;133(1):3-18.
70. Schipper RG, Silletti E, Vingerhoeds MH. Saliva as research material: Biochemical, physicochemical and practical aspects. *Archives of Oral Biology*. 2007;52(12):1114-35.
71. Farnaud SJC, Kostic O, Getting SJ, Renshaw D. Saliva: Physiology and Diagnostic Potential in Health and Disease. *The Scientific World JOURNAL*. 2010;10.
72. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(2):197-212.

73. Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick AZ. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(3):268-77.
74. Terao J, Nagao A, Yuki H, Itoh Y. Reduction of fatty acid hydroperoxides by human parotid saliva. *Lipids*. 1993;28(2):121.
75. Kanner J, Lapidot T. The stomach as a bioreactor: dietary lipid peroxidation in the gastric fluid and the effects of plant-derived antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*. 2001;31(11):1388-95.
76. Gorelik S, Kohen R, Ligumsky M, Kanner J. Saliva plays a dual role in oxidation process in stomach medium. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2007;458(2):236-43.
77. Manosroi A, Pattamapun K, Khositsuntiwong N, Kietthanakorn BO, Issarangporn W, Chankhampan C, et al. Physicochemical properties and biological activities of Thai plant mucilages for artificial saliva preparation. *Pharmaceutical Biology*. 2015;53(11):1653-60.
78. Kohen R, Tirosh O, Kopolovich K. The reductive capacity index of saliva obtained from donors of various ages. *Experimental Gerontology*. 1992;27(2):161-8.
79. Ziobro A, Bartosz G. A comparison of the total antioxidant capacity of some human body-fluids. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2003;8(2):415-9.
80. Yamauchi Y, Matsuno T, Omata K, Satoh T. Relationship between hyposalivation and oxidative stress in aging mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2017;61(1):40-6.
81. Marquina RA, Zambrano JC, Hoeger B, Rodriguez-Malaver AJ, Reyes RA. Effect of Aerobic Exercise Training on Nitric Oxide, Uric Acid, Total Antioxidant Activity and Oxidative Stress in Saliva of sedentary young men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2008;40(5):S245-S.
82. Zauber H, Mosler S, von Hessberg A, Schulze WX. Dynamics of salivary proteins and metabolites during extreme endurance sports - a case study. *Proteomics*. 2012;12(13):2221-35.
83. Damirchi A, Kiani M, Jafarian V, Sariri R. Response of salivary peroxidase to exercise intensity. *European Journal of Applied Physiology*. 2010;108(6):1233-7.
84. Narotzki B, Reznick AZ, Mitki T, Aizenbud D, Levy Y. Enhanced Cardiovascular Risk and Altered Oxidative Status in Elders with Moderate Excessive Body Fat. *Rejuvenation Research*. 2014;17(4):334-40.
85. Chielle EO, Casarin JN. Evaluation of salivary oxidative parameters in overweight and obese young adults. *Archives of Endocrinology Metabolism*. 2017;61(2):152-9.
86. Das D, Bishayi B. Contribution of Catalase and Superoxide Dismutase to the Intracellular Survival of Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* in Murine Macrophages. *Indian Journal of Microbiology*. 2010;50(4):375-84.
87. Belstrøm D, Holmstrup P, Bardow A, Kokaras A, Fiehn N-E, Paster BJ. Temporal Stability of the Salivary Microbiota in Oral Health. *PloS one*. 2016;11(1):e0147472-e.
88. Kamodyova N, Minarik G, Hodosy J, Celec P. Single Consumption of Bryndza Cheese Temporarily Affects Oral Microbiota and Salivary Markers of Oxidative Stress. *Current Microbiology*. 2014;69(5):716-24.
89. Mejean C, Morzel M, Neyraud E, Issanchou S, Martin C, Bozonnet S, et al. Salivary Composition Is Associated with Liking and Usual Nutrient Intake. *Plos One*. 2015;10(9).
90. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC, et al. Consumption of fructose- but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases

circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans. *Nutrition & Metabolism*. 2012;9(1):68.

91. Westman EC, Yancy WS, Edman JS, Tomlin KF, Perkins CE. Effect of 6-month adherence to a very low carbohydrate diet program. *The American Journal of Medicine*. 2002;113(1):30-6.

92. Kamodyova N, Tothova L, Celec P. Salivary markers of oxidative stress and antioxidant status: Influence of external factors. *Disease Markers*. 2013;34(5):313-21.

93. Gawron-Skarbek A, Guligowska A, Prymont-Przyminska A, Godala M, Kolmaga A, Nowak D, et al. Dietary Vitamin C, E and beta-Carotene Intake Does Not Significantly Affect Plasma or Salivary Antioxidant Indices and Salivary C-Reactive Protein in Older Subjects. *Nutrients*. 2017;9(7).

94. Gawron-Skarbek A, Guligowska A, Prymont-Przyminska A, Nowak D, Kostka T. Plasma and Salivary Non-Urate Total Antioxidant Capacity Does Not Depend on Dietary Vitamin C, E, or beta-Carotene Intake in Older Subjects. *Molecules*. 2018;23(4).

95. Keskiner I, Saygun I, Bal V, Serdar M, Kantarci A. Dietary supplementation with low-dose omega-3 fatty acids reduces salivary tumor necrosis factor-alpha levels in patients with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical study. *Journal of Periodontal Research*. 2017;52(4):695-703.

96. Park CH, Yeo HJ, Baskar TB, Kim JK, Park SU. Metabolic Profiling and Chemical-Based Antioxidant Assays of Green and Red Lettuce (*Lactuca saliva*). *Natural Product Communications*. 2018;13(3):315-22.

97. Hanasaki Y, Ogawa S, Fukui S. The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*. 1994;16(6):845-50.

98. Takahama U, Oniki T, Hirota S. Oxidation of Quercetin by Salivary Components. Quercetin-Dependent Reduction of Salivary Nitrite under Acidic Conditions Producing Nitric Oxide. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2002;50(15):4317-22.

99. Takahama U, Ryu K, Hirota S. Chlorogenic acid in coffee can prevent the formation of dinitrogen trioxide by scavenging nitrogen dioxide generated in the human oral cavity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007;55(22):9251-8.

100. Melidou M, Riganakos K, Galaris D. Protection against nuclear DNA damage offered by flavonoids in cells exposed to hydrogen peroxide: The role of iron chelation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2005;39(12):1591-600.

101. Chiesi M, Schwaller R. Inhibition of constitutive endothelial nosynthase activity by tannin and quercetin. *Biochemical Pharmacology*. 1995;49(4):495-501.

102. Rtibi K, Jabri MA, Selmi S, Souli A, Sebai H, El-Benna J, et al. Carob pods (*Ceratonia siliqua* L.) inhibit human neutrophils myeloperoxidase and in vitro ROS-scavenging activity. *RSC Advances*. 2015;5(102):84207-15.

103. Joven J, Micol V, Segura-Carretero A, Alonso-Villaverde C, Menéndez JA, for the Bioactive Food Components Platform. Polyphenols and the Modulation of Gene Expression Pathways: Can We Eat Our Way Out of the Danger of Chronic Disease? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2014;54(8):985-1001.

104. Perron NR, Wang HC, DeGuire SN, Jenkins M, Lawson M, Brumaghim JL. Kinetics of iron oxidation upon polyphenol binding. *Dalton Transactions*. 2010;39(41):9982-7.

105. Canon F, Giuliani A, Paté F, Sarni-Manchado P. Ability of a salivary intrinsically unstructured protein to bind different tannin targets revealed by mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2010;398:815-22.

106. Wroblewski K, Muhandiram R, Chakrabartty A, Bennick A. The molecular interaction of human salivary histatins with polyphenolic compounds. *European Journal of Biochemistry*. 2001;268(16):4384-97.
107. Delimont NM, Rosenkranz SK, Haub MD, Lindshield BL. Salivary proline-rich protein may reduce tannin-iron chelation: a systematic narrative review. *Nutrition & Metabolism*. 2017;14(1):47.
108. Ginsburg I, Koren E, Shalish M, Kanner J, Kohen R. Saliva increases the availability of lipophilic polyphenols as antioxidants and enhances their retention in the oral cavity. *Archives of Oral Biology*. 2012;57(10):1327-34.
109. Ployon S, Morzel M, Belloir C, Bonnotte A, Bourillot E, Briand L, et al. Mechanisms of astringency: Structural alteration of the oral mucosal pellicle by dietary tannins and protective effect of bPRPs. *Food Chemistry*. 2018;253:79-87.
110. Furlan AL, Jobin ML, Pianet I, Dufburc EJ, Gean J. Flavanol/lipid interaction: a novel molecular perspective in the description of wine astringency & bitterness and antioxidant action. *Tetrahedron*. 2015;71(20):3143-7.
111. Tavakol HS, Akram R, Azam S, Nahid Z. Protective effects of green tea on antioxidative biomarkers in chemical laboratory workers. *Toxicology and Industrial Health*. 2015;31(9):862-7.
112. Narotzki B, Reznick AZ, Mitki T, Aizenbud D, Levy Y. Green Tea Drinking Improves Erythrocytes and Saliva Oxidative Status in the Elderly. In: Pokorski M, editor. *Oxidative Stress and Cardiorespiratory Function*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 8322015. p. 25-33.
113. Azimi S, Mansouri Z, Bakhtiari S, Tennant M, Kruger E, Rajabibazl M, et al. Does green tea consumption improve the salivary antioxidant status of smokers? *Archives of Oral Biology*. 2017;78:1-5.
114. Xu LP, Yang X, Cai J, Ma JX, Cheng HY, Zhao KL, et al. Resveratrol Attenuates Radiation-Induced Salivary Gland Dysfunction in Mice. *Laryngoscope*. 2013;123(11):E23-E9.
115. Wozniewicz M, Nowaczyk PM, Kurhanska-Flisykowska A, Wyganowska-Swiatkowska M, Lasik-Kurdys M, Walkowiak J, et al. Consumption of cranberry functional beverage reduces gingival index and plaque index in patients with gingivitis. *Nutrition Research*. 2018;58:36-45.
116. Laskar AA, Alam MF, Ahmad M, Younus H. Kinetic and biophysical investigation of the inhibitory effect of caffeine on human salivary aldehyde dehydrogenase: Implications in oral health and chemotherapy. *Journal of Molecular Structure*. 2018;1157:61-8.
117. Sreerama L, Hedge MW, Sladek NE. Identification of a class 3 aldehyde dehydrogenase in human saliva and increased levels of this enzyme, glutathione S-transferases, and DT-diaphorase in the saliva of subjects who continually ingest large quantities of coffee or broccoli. *Clin Cancer Res*. 1995;1(10):1153-63.
118. Varoni EM, Vitalini S, Contino D, Lodi G, Simonetti P, Gardana C, et al. Effects of red wine intake on human salivary antiradical capacity and total polyphenol content. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;58:289-94.
119. Reznick AZ, Klein I, Eiserich JP, Cross CE, Nagler RM. Inhibition of oral peroxidase activity by cigarette smoke: in vivo and in vitro studies. *Free Radic Biol Med*. 2003;34(3):377-84.
120. Waszkiewicz N, Zalewska A, Szajda SD, Szulc A, Kepka A, Minarowska A, et al. The effect of chronic alcohol intoxication and smoking on the activity of oral peroxidase. *Folia Histochemica Et Cytobiologica*. 2012;50(3):450-5.

121. Ye MH, Nan YL, Ding MM, Hu JB, Liu Q, Wei WH, et al. Effects of dietary tannic acid on the growth, hepatic gene expression, and antioxidant enzyme activity in Brandt's voles (*Microtus brandti*). *Comparative Biochemistry and Physiology B-Biochemistry & Molecular Biology*. 2016;196:19-26.
122. Shimada T. Salivary proteins as a defense against dietary tannins. *Journal of Chemical Ecology*. 2006;32(6):1149-63.
123. Shimada T. List of mammalian species, in which the presence of tannin-binding salivary proteins (TBSPs) has been examined, and the summary of the results. In: Table-Shimada-2006, editor. 2006.
124. Yan Q, Bennick A. Identification of histatins as tannin-binding proteins in human saliva. *Biochemical Journal*. 1995;311:341-7.
125. Yamada T, Ryo K, Tai Y, Tamaki Y, Inoue H, Mishima K, et al. Evaluation of Therapeutic Effects of Astaxanthin on Impairments in Salivary Secretion. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2010;47(2):130-7.
126. Takahama U, Hirota S, Oniki T. Quercetin-dependent scavenging of reactive nitrogen species derived from nitric oxide and nitrite in the human oral cavity: Interaction of quercetin with salivary redox components. *Archives of Oral Biology*. 2006;51(8):629-39.
127. Takahama U, Hirota S, Kawagishi S. Effects of pH on nitrite-induced formation of reactive nitrogen oxide species and their scavenging by phenolic antioxidants in human oral cavity. *Free Radical Research*. 2009;43(3):250-61.
128. Menezes EF, Peixoto LG, Teixeira RR, Justino AB, Puga GM, Espindola FS. Potential Benefits of Nitrate Supplementation on Antioxidant Defense System and Blood Pressure Responses after Exercise Performance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019.
129. Takahashi S, Uekita H, Kato T, Yuge F, Ushijima N, Inoue K, et al. Involvement of apoptosis and proliferation of acinar cells in atrophy of rat parotid glands induced by liquid diet. *J Mol Histol*. 2012;43(6):761-6.
130. ElGhamrawy TA. The effect of liquid diet on the parotid gland and the protective role of L-carnitine: immunohistochemical and ultrastructural study. *Folia Morphologica*. 2015;74(1):42-9.
131. Cunha-Correia AS, Neto AH, Pereira AF, Aguiar S, Nakamune A. Enteral nutrition feeding alters antioxidant activity in unstimulated whole saliva composition of patients with neurological disorders. *Research in Developmental Disabilities*. 2014;35(6):1209-15.
132. Morzel M, Neyraud E, Brignot H, Ducoroy P, Jeannin A, Lucchi G, et al. Multi-omics profiling reveals that eating difficulties developed consecutively to artificial nutrition in the neonatal period are associated to specific saliva composition. *Journal of Proteomics*. 2015;128:105-12.
133. Walliczek-Dworschak U, Schops F, Feron G, Brignot H, Hahner A, Hummel T. Differences in the Density of Fungiform Papillae and Composition of Saliva in Patients With Taste Disorders Compared to Healthy Controls. *Chem Senses*. 2017;42(8):699-708.
134. Ijichi C, Wakabayashi H, Sugiyama S, Ihara Y, Nogi Y, Nagashima A, et al. Metabolism of Odorant Molecules in Human Nasal/Oral Cavity Affects the Odorant Perception. *Chem Senses*. 2019.
135. Ployon S, Brulé M, Andriot I, Morzel M, Canon F. Understanding retention and metabolization of aroma compounds using an in vitro model of oral mucosa. *Food Chemistry*. 2020;318:126468.

136. Omur-Ozbek P, Dietrich AM, Duncan SE, Lee Y. Role of Lipid Oxidation, Chelating Agents, and Antioxidants in Metallic Flavor Development in the Oral Cavity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012;60(9):2274-80.
137. Halliwell B, Gutteridge JMC. [1] Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Methods in Enzymology*. 186: Academic Press; 1990. p. 1-85.
138. Petrat F, Paluch S, Dogruöz E, Dörfler P, Kirsch M, Korth HG, et al. Reduction of Fe(III) ions complexed to physiological ligands by lipoyl dehydrogenase and other flavoenzymes in vitro: implications for an enzymatic reduction of Fe(III) ions of the labile iron pool. *J Biol Chem*. 2003;278(47):46403-13.
139. Neyraud E, Palicki O, Schwartz C, Nicklaus S, Feron G. Variability of human saliva composition: Possible relationships with fat perception and liking. *Archives of Oral Biology*. 2012;57(5):556-66.
140. Poette J, Mekoue J, Neyraud E, Berdeaux O, Renault A, Guichard E, et al. Fat sensitivity in humans: oleic acid detection threshold is linked to saliva composition and oral volume. *Flavour and Fragrance Journal*. 2014;29(1):39-49.
141. Besnard P, Christensen JE, Brignot H, Bernard A, Passilly-Degrace P, Nicklaus S, et al. Obese Subjects With Specific Gustatory Papillae Microbiota and Salivary Cues Display an Impairment to Sense Lipids. *Scientific Reports*. 2018;8.

a. Réaction d'Haber-Weiss :



b. Catalase (CAT)



Superoxyde Dismutase (SOD)



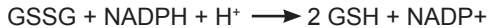
Lacto- et Myeloperoxydase (LPO/MPO)



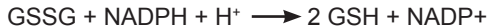
Glutathion Peroxydase (GPX)



Glutathion Réductase (GSR)



Glutathion Transférases (GST)



Glutarédoxine (GRX)



Thiorédoxine (TRX)



Protéine Disulfure Isomérase (PDI)



Peroxyrédoxine (PRX)



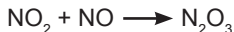
Sulfhydryl Oxydase (SOX)



c. Réduction des nitrates



Réactions du monoxyde d'azote



Formation de l'ion peroxydinitrite ou de son conjugué l'acide peroxydinitrite

