

La réaction de Maillard. Rôle physiopathologique et approche pharmacologique

par L. Robert & A.M. Robert

Laboratoire de recherche ophtalmologique, Hôpital Hôtel-Dieu, Université Paris 5, 1, place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04. Courriel : lrobert5@wanadoo.fr

Reçu le 21 février 2007

RÉSUMÉ

Dans cette revue, nous présentons un aperçu sur la carrière de L. C. Maillard, sa formation et son attachement à l'aspect chimique de la médecine. La description de la réaction qui porte son nom date de 1912. Elle est tirée de sa thèse de sciences soutenue un an plus tard. Redécouverte après plusieurs décennies, d'abord en chimie alimentaire, ensuite en biochimie et dans la physiopathologie du vieillissement tissulaire, la réaction de Maillard est étudiée de nos jours par un grand nombre d'équipes à travers le monde. Nous présentons l'essentiel de cette réaction qui va de

la condensation de sucres réducteurs et de groupements aminés de protéines et d'acides nucléiques jusqu'à la formation de produits avancés de la glycation (AGE-s) qui peuvent ponter des protéines et après glyco-oxydation produire des réactions nuisibles allant jusqu'à la mutagenèse. C'est donc à juste titre que Maillard reste le scientifique français le plus connu à travers le monde. Sa réaction joue un rôle important dans les modifications tissulaires liées à l'âge et dans les pathologies qui l'accompagnent.

SUMMARY The Maillard reaction: physiopathological role and pharmacological approach

In this review, we shall first present a short summary of Maillard's carrier, his pioneering work for the introduction of chemistry in medicine and a short description of the reaction he described in 1912 between reducing sugars and amino groups on proteins, part of his PhD thesis. This reaction was rediscovered several decades later by biochemists. Nowadays an increasing number of teams specialise in the study of the Maillard reaction, because of its importance in aging and age-related pathologies. After a short des-

cription of this reaction, we report the importance of receptors recognising a variety of AGE-s and mediating their effect on cells and tissues. The importance of glycoxydation is mentioned, mediating the release of free radicals (ROS-s) directly involved in a number of noxious effects of AGE-s, such as crosslinking and even mutagenesis. All these – in his time – unforeseen consequences of this reaction have made Maillard the best known French scientist in international scientific circles.

INTRODUCTION

Peu de collègues savent ici que Camille-Louis Maillard est certainement le chercheur, le biochimiste français le plus connu à l'étranger. Sa notoriété dépasse largement le cercle des biochimistes et s'étend à la chimie alimentaire, la préservation des denrées périssables et même à l'art culinaire. Mais son actualité en sciences biomédicales concerne en premier lieu la biologie et la pathologie du vieillissement, le diabète de type II en particulier et les mécanismes sous-jacents. Comme cela arrive parfois dans la recherche biomédicale, Maillard n'a pas soupçonné, lors de la publication de ses observations sur l'interaction entre sucres réducteurs et aminoacides (Maillard, 1912), l'importance et la portée de sa découverte. Sa réaction a été «re-découverte» des décennies plus

tard, en premier par les chimistes alimentaires (Graves *et al.*, 1938 et d'autres), et encore plus tard par les biochimistes (Rahbar, 2005 pour revue). Les mécanismes impliqués n'ont été élucidés que très progressivement, à partir des années 1970-1980 (pour un colloque récent voir Baynes *et al.*, 2005).

BIOGRAPHIE SUCCINCTE

Mais avant d'entrer dans les détails, quelques mots sur Maillard. Il est né le 4 février 1878 à Pont-à-Mousson, dans une famille lorraine, d'un père médecin. Après un baccalauréat classique en 1894, il étudie d'abord les sciences chimiques puis les sciences naturelles. Il commence l'étude de la médecine en 1896, devient chef de

travaux à la Faculté de Paris et passe son doctorat en médecine en 1903 avec une thèse sur l'indoxyle urinaire, présentée à l'Académie de Médecine par son patron, Armand Gautier, professeur de chimie médicale et membre de l'Institut. Au cours de ses études il a déjà publié 22 notes dans des revues scientifiques. Il passe l'agrégation en 1904 et soutient une thèse de sciences, sous l'égide du Professeur A. Haller, en 1913, sur une nouvelle

synthèse des peptides et sur l'interaction entre sucres et acides aminés. En 1919 il est nommé professeur de biochimie à Alger, poste qu'il occupe jusqu'à sa mort soudaine, le 12 mai 1936, pendant qu'il fait partie d'un jury d'agrégation à Paris. De nombreux autres détails peuvent être trouvés dans la biographie de Jean Adrian (1999).

Il a été un pionnier éloquent de l'introduction de la chimie en médecine. La célébration du centenaire de la nais-

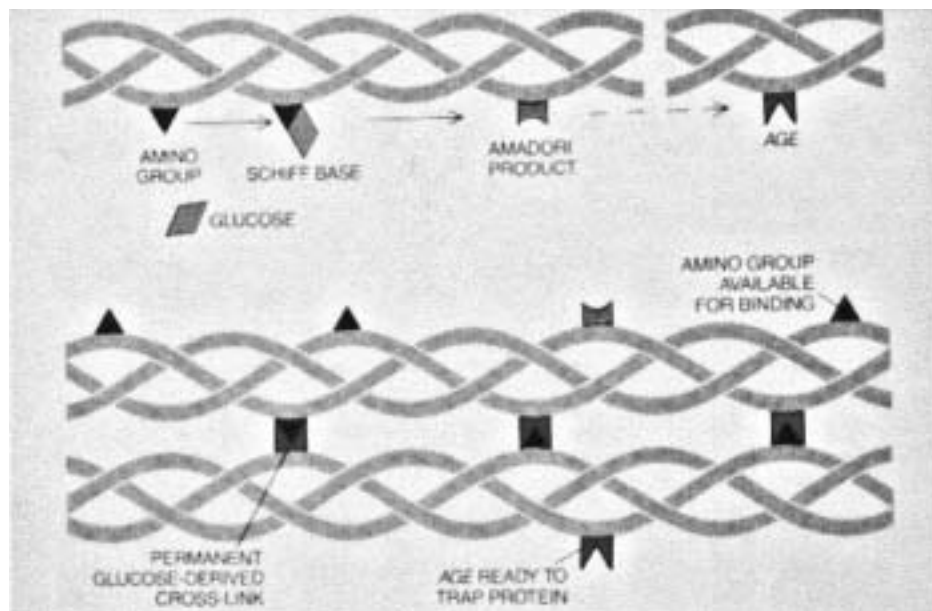
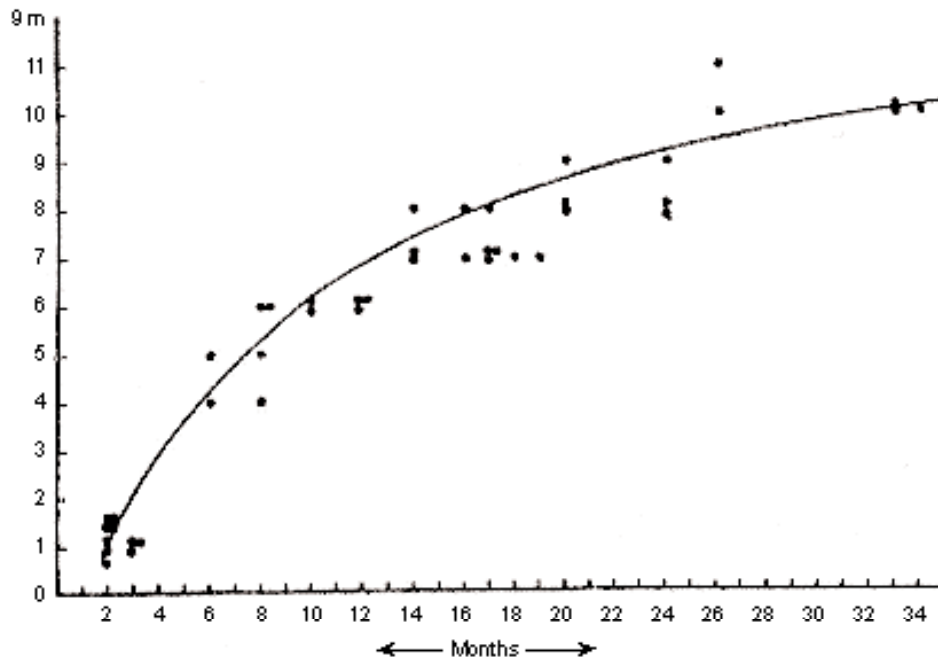


FIG. 1. – *En haut* : pontage des fibres de collagène de la queue du rat, augmentant exponentiellement avec l'âge (d'après Verzar, 1963). Abscisses : âge des rats en mois; ordonnées : poids en g, empêchant la contraction thermique de la fibre.

En bas : Schéma du pontage des molécules (en triple hélice) du collagène par la réaction du glucose avec des fonctions amines de la protéine (d'après Cerami *et al.*, 1987).

sance de Pasteur a donné l'occasion à Maillard de proclamer haut et fort ses convictions sur la place des sciences dans la connaissance médicale. Il s'exprime en des termes que l'on rencontre rarement dans le langage de ses confrères-médecins de l'époque (cité d'après Jean Adrian) :

«S'il a fallu, pour que la médecine se laissât féconder par le chimiste, un véritable viol, qui donc oserait maintenant le regretter? Et si, à notre pieux hommage envers Pasteur, nous associons quelques ombres illustres, les Lavoisier et les Fourcroy, les Gay-Lussac et les J. B. Dumas, les Claude Bernard et les Marcellin Berthelot, les Armand Gautier et les Pierre Curie, n'avons-nous pas le droit de dire que ce sont les chimistes – les chimistes français – qui ont eu dans la médecine moderne le rôle vraiment créateur?» «Que cette grande leçon, ajoute-t-il, ne soit pas perdue! Puisse l'exemple du génie dont nous glorifions aujourd'hui la merveilleuse épopée éclairer les générations futures et faire que plus jamais la médecine ne s'égaré à traiter en sciences «accessoires» les sciences physico-chimiques qui sont à la base même de ses assises fondamentales!»

Et il clôt sa péroraison par cette formule : «*Chymia non ancilla medicinae : non alia melior et magis egregia domina!*» (La chimie n'est pas la servante de la médecine : elle est sa meilleure et sa plus remarquable maîtresse!).»

Plusieurs des travaux de Maillard concernent ce que l'on a appelé ultérieurement le métabolisme intermédiaire. Sa mort précoce, pouvant être attribuée à une intoxication très sévère, contractée en préparant un vaccin contre le typhus pendant la grande guerre, l'a empê-

ché de profiter de l'introduction de l'enzymologie dans l'étude du métabolisme intermédiaire, discipline où il aurait pu exceller.

LA RÉACTION DE MAILLARD

La réaction de Maillard, qui désigne l'interaction entre sucres réducteurs et aminoacides libres ou en liaison peptidique a été une deuxième fois redécouverte d'une part en chimie alimentaire (Graeves *et al.*, 1938), et d'autre part comme explication du vieillissement du collagène, décrit par F. Verzar dans les années 1950 (pour une revue voir Robert, 2006a). Verzar a établi une colonie de rats âgés, un vrai tour de force à cette époque, dans une villa louée à Bâle sur des fonds privés, car cette nouvelle orientation de Verzar n'a été prise qu'après sa retraite de la chaire de physiologie de la Faculté de Médecine de Bâle. En suspendant des tendons de queue de rats dans un bain-marie, il a mesuré leur longueur au cathétomètre. Par chauffage au-dessus de 37° C, les fibres de collagène se contractent, ce que l'on peut empêcher avec un poids accroché au bout des tendons (Fig. 1). Verzar (1963) a constaté une augmentation exponentielle de ce poids avec l'âge des rats. Il a conclu à une augmentation des pontages des fibres de collagène au cours du vieillissement. Les mécanismes physiologiques du pontage du collagène, initié par la lysesyloxydase, ont commencé à être élucidés à cette époque (Bailey & Robbins, 1973 pour une revue). Cependant ces pontages plafonnent avec la

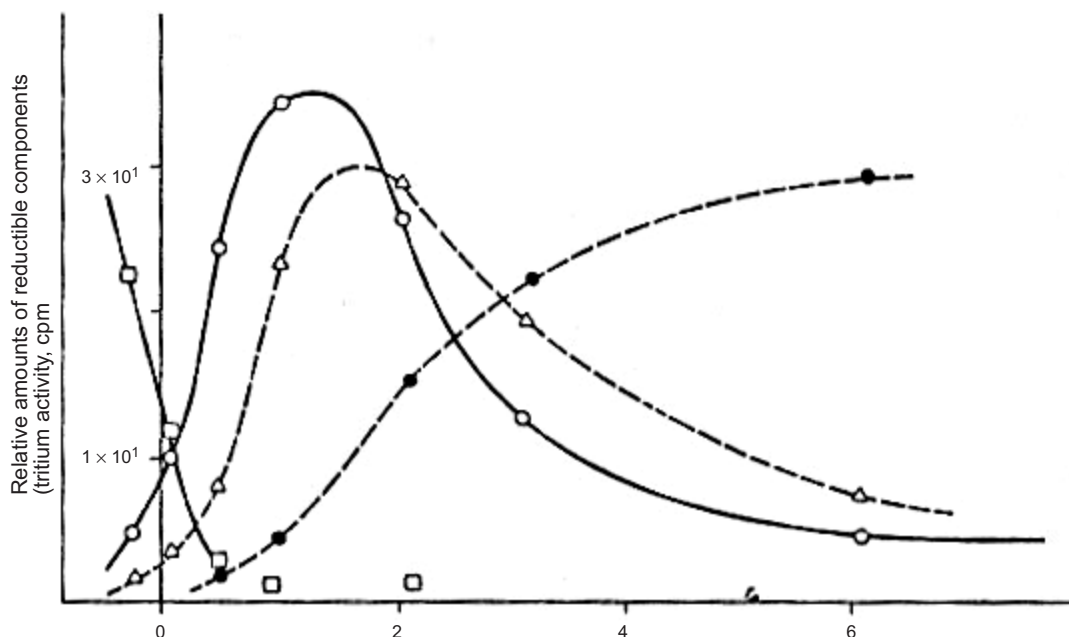


FIG. 2. – Chevauchement des pontages physiologiques catalysés par la lysesyloxydase et de la réaction de Maillard. Les ponts physiologiques se stabilisent après la maturation de l'animal (le veau en l'occurrence), tandis que les ponts dus à la réaction de Maillard (les « hexitol lysines ») continuent à monter progressivement avec l'âge (d'après, Bailey & Robbins, 1973).

- dihydroxylysine norleucine
- hydroxylysine norleucine
- △---△ histidino-hydroxy-merodesmosine
- hexitolysines

maturité. Bailey et Robins ont constaté en revanche l'augmentation progressive avec l'âge des « hexitollysines » (Fig. 2) dont on a fini par comprendre l'origine qui relève de la réaction de Maillard. Celle-ci se surajoute aux réactions de pontages physiologiques, mais contrairement à ces derniers, continue et progresse pendant toute la vie de l'animal avec des conséquences que l'on a fini par comprendre à partir du milieu des années 1980. On peut suivre ce cheminement sinueux de la pensée scientifique autour de la réaction de Maillard en lisant l'article de Verzar dans *Scientific American* (Verzar, 1963) où la description correcte de ses observations expérimentales est suivie d'une tentative d'explication moléculaire basée sur les théories et propositions encore discutables à l'époque, concernant la structure et le pontage du collagène. Une vingtaine d'années plus tard est paru un article de Cerami *et al.*, (1987) alors à l'Institut Rockefeller, également dans *Scientific American*, où les auteurs reconnaissent clairement le rôle du glucose dans le pontage du collagène (sans pour autant citer Verzar!). Voici le schéma proposé par ces auteurs pour la description succincte de cette réaction entre le glucose et les fonctions ε-aminées de la lysine (Fig. 3). Curieusement, ce n'est que le nom de Verzar qui a été « oublié », celui de Maillard est resté largement présent et cité dans toute la littérature scientifique qui a suivi ces premières publications (sauf dans la note de Cerami *et al.*, ci-dessus citée).

RÔLE DES ALDÉHYDES À COURTE CHAÎNE

Notre intérêt pour la réaction de Maillard date du début des années 1950. Ayant reconnu l'intérêt potentiel de cette réaction « parasite » pour le métabolisme intermédiaire, nous avons étudié le comportement des aldéhydes à courte chaîne comme l'acétaldéhyde, produits au

cours du métabolisme du glucose, ou au cours de celui de l'éthanol (Robert & Penaranda, 1953 ; Robert & Nolla, 1953 ; Polonovski & Robert, 1954 ; Bajic *et al.*, 1956). Purifié par distillation avec des colonnes à reflux de longueur convenable, nous avons constaté sa grande réactivité avec des protéines comme la caséine. Ces produits de condensation prennent une couleur rouge vif, ce qui les a distingué des produits de condensation du glucose, de couleur jaune ou brun foncé. Le patron du Service de Biochimie de la Faculté de Médecine, le Professeur Michel Polonovski a suivi nos travaux avec beaucoup d'intérêt. Comme conseiller de Nestlé il a rapporté d'un de ses voyages en Suisse la présentation par les techniciens de Nestlé de gros récipients remplis de « lait rouge ». Il n'était donc pas exclu que la réaction observée en tube à essai entre aldéhydes à courte chaîne et protéines pourrait avoir une importance pour le stockage des produits laitiers. Le rôle des aldéhydes à courte chaîne dans le métabolisme intermédiaire reste encore de nos jours un sujet d'intérêt (voir le « métabolome » construit par les chercheurs de l'Université d'Alberta, comportant 2 500 intermédiaires (Marshall, 2007).

Par la suite nous avons suivi la réaction entre les aldéhydes et les aminoacides par titrage des fonctions amines ou par chromatographie sur papier (Robert & Penaranda, 1953 ; Bajic *et al.*, 1956) et nous avons démontré la résistance accrue des protéines traitées avec l'acétaldéhyde ou d'autres sucres réducteurs aux protéases comme la trypsin (Robert & Nolla, 1953).

LA GENÈSE DES PRODUITS AVANCÉS DE GLYCATION

Dès le début des travaux des équipes américaines popularisées par l'article de l'équipe de Cerami (Cerami

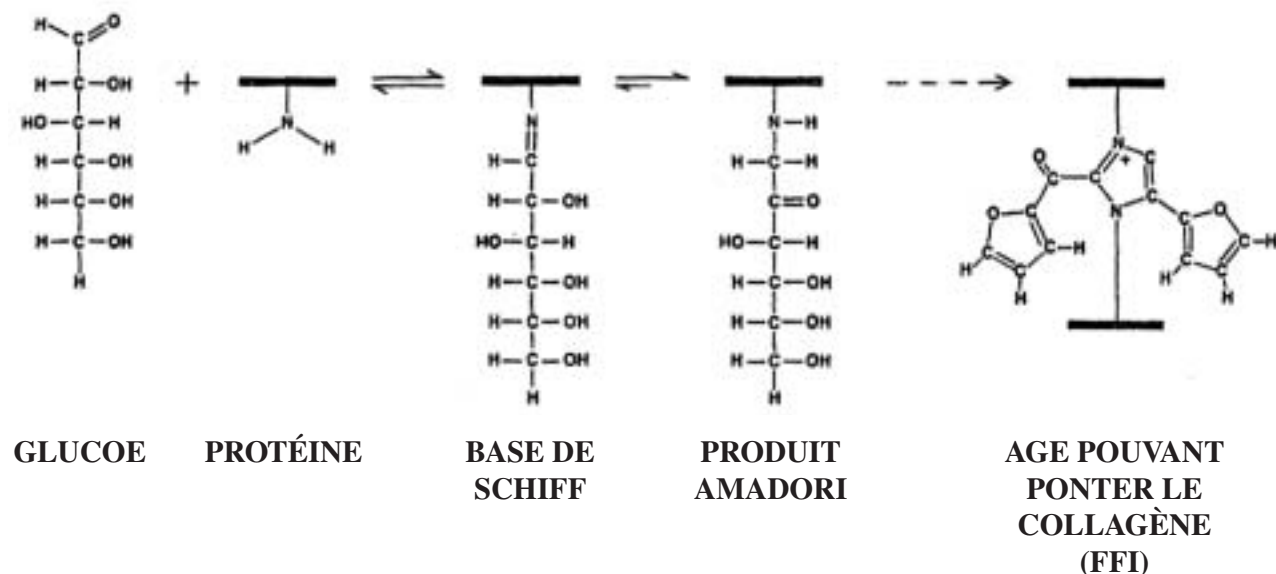


FIG. 3. – Séquence des réactions au cours de la glycation des protéines proposée par Cerami *et al.*, (1987).

TABLEAU I. – Quelques produits avancés de la glycation décrits dans la littérature (pour plus de détails voir Baynes *et al.*, 2005 et Nagai *et al.*, 2002).

FFI (2-furanyl-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazole
Glycaldéhyde pyridine
Pentosidine
MOLD
GOLD
Vesperlysine
Glucosepan
DOGDIC

et al., 1987), des chimistes se sont lancés dans la course à l'identification des composés résultants des réactions qui se produisent après la stabilisation des produits de condensation glucose-lysine, les bases de Schiff, par réarrangement selon Amadori (voir Fig. 3). Un grand nombre de produits ont été isolés et caractérisés, et aussi, parfois, affublés de noms bizarres – GOLD, MOLD etc. (voir Tableau I). Désignés collectivement par AGE-s (advanced glycation end-products), leur rôle biologique a été progressivement étudié et élucidé.

Le rôle de la glycoxydation a été plus récemment reconnu, rendant très probable le rôle des AGE-s dans les réactions attribués aux radicaux libres (plus correctement aux produits réactifs de l'oxygène, ROS en anglais) dans les séries de réactions déclenchées par les AGE-s (Vlassara & Palace, 2003). Le schéma suivant résume ces réactions dont l'importance physiopathologique est devenue indiscutable.

Séquence des réactions de glycation, de formation d'AGE-s, de la glycoxydation et leurs rôles pathologiques

Sucre réducteur + NH₂-R (protéines ou bases d'ADN, ARN) → glycosylamines (bases de Schiff) → réarrangement Amadori → AGE-s (advanced glycation end-products) → réactions avec les récepteurs (RAGE et autres) → glycoxydation → ROS (reactive oxygen species – radicaux libres) → effets sur les cellules et tissus : inflammation, mutagenèse, inactivation d'enzymes, modifications/oxydation des protéines, cytotoxicité !

RÔLE DES RÉCEPTEURS

Avec le progrès rapide de la réceptologie et la reconnaissance de son importance en pharmacologie et pour la signalisation cellulaire (Bradshaw & Dennis, 2004 pour revue), il est devenu inévitable de chercher à interposer, entre les substances à activité biologique comme les AGE-s et les cibles cellulaires, des récepteurs. Ceci fut accompli aussi pour les AGE-s et on connaît aujourd'hui plusieurs familles de récepteurs capables de médier l'action des AGE-s (Thornalley, 1998 pour revue) (Tableau II). Ceci est vrai même pour les réactions déclenchées par les

TABLEAU II. – Récepteurs reconnaissant les AGE-s (d'après Thornalley, 1998) et réactions engendrées par les AGE-s par l'intermédiaire des récepteurs.

RAGE
Oligosaccharyltransférase – 48 (OST – 48, AGE-R1)
8 OK-H phosphoprotéine (AGE-R2)
Galectine – 3 (AGE-R3)
Récepteurs + AGE-s → ROS, glycoxydation → cytokines pro-inflammatoires
5 % de l'O ₂ respiré devient « radicalaire » – défenses insuffisantes, mutagenèse, modifications covalentes des protéines, inactivation des enzymes, cytotoxicité
NO• + O ₂ • → ONOO (peroxynitrite) → apoptose
(La biochimie contournée par la chimie)

AGE-s et médiées par des espèces réactives d'oxygène (les ROS) et les réactions enclenchées à la suite du contact entre AGE-s et cellules (Péterszegi *et al.*, 2006). La preuve en est que certaines de ces réactions pouvaient être inhibées par des capteurs radicalaires (Ravelojoana *et al.*, dans ce même journal).

Bien que la plupart des travaux portant sur les récepteurs des AGE-s ont été effectués *in vitro*, plusieurs auteurs en ont montré l'importance *in vivo* aussi (Vlassara, 2005 ; Uribarri *et al.*, 2005). La figure 4, tirée du travail de Vlassara (2005) montre d'ailleurs que la concentration d'AGE-s dans la circulation sanguine augmente proportionnellement avec la quantité d'AGE-s ingérée. Étant donné l'importance des réactions déclenchées par les AGE-s, qui vont des réactions radicalaires et la cytotoxicité à la mutagenèse, sans oublier les modifications post-synthétiques des macromolécules, protéines et bases nucléotidiques, il y a peu de doute que ces réactions n'ont pas seulement lieu *in vitro* mais *in vivo* aussi. Ceci confirme aussi leur importance dans des pathologies liées à l'âge.

LA RÉACTION DE MAILLARD EN PATHOLOGIE – CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES

L'étape initiale de la réaction de Maillard est une réaction bimoléculaire entre la molécule portant la fonction réductrice, comme le glucose par exemple, et celle porteuse de la fonction amine, le plus souvent appartenant à une molécule – aminoacide basique ou base nucléotidique – partie d'une macromolécule. La vitesse d'une telle réaction est en première approche proportionnelle à la concentration des substances réagissantes. Comme avec l'âge la glycémie tend à augmenter, plus fortement chez les diabétiques, la réaction menant à la base de Schiff (Fig. 3) s'accélère. On possède peu de renseignements quant à la cinétique des réactions qui mènent de la base de Schiff aux AGE-s. Il paraît néanmoins raisonnable d'admettre, que cette vitesse augmente aussi avec la glycémie. Bien que considérée comme non-enzymatique, la première étape de la réaction paraît varier avec la nature de la macromolécule porteuse de la fonction amine, ainsi d'ailleurs qu'avec la nature du glucide (Polonovski & Robert, 1954). Curieusement, la réaction

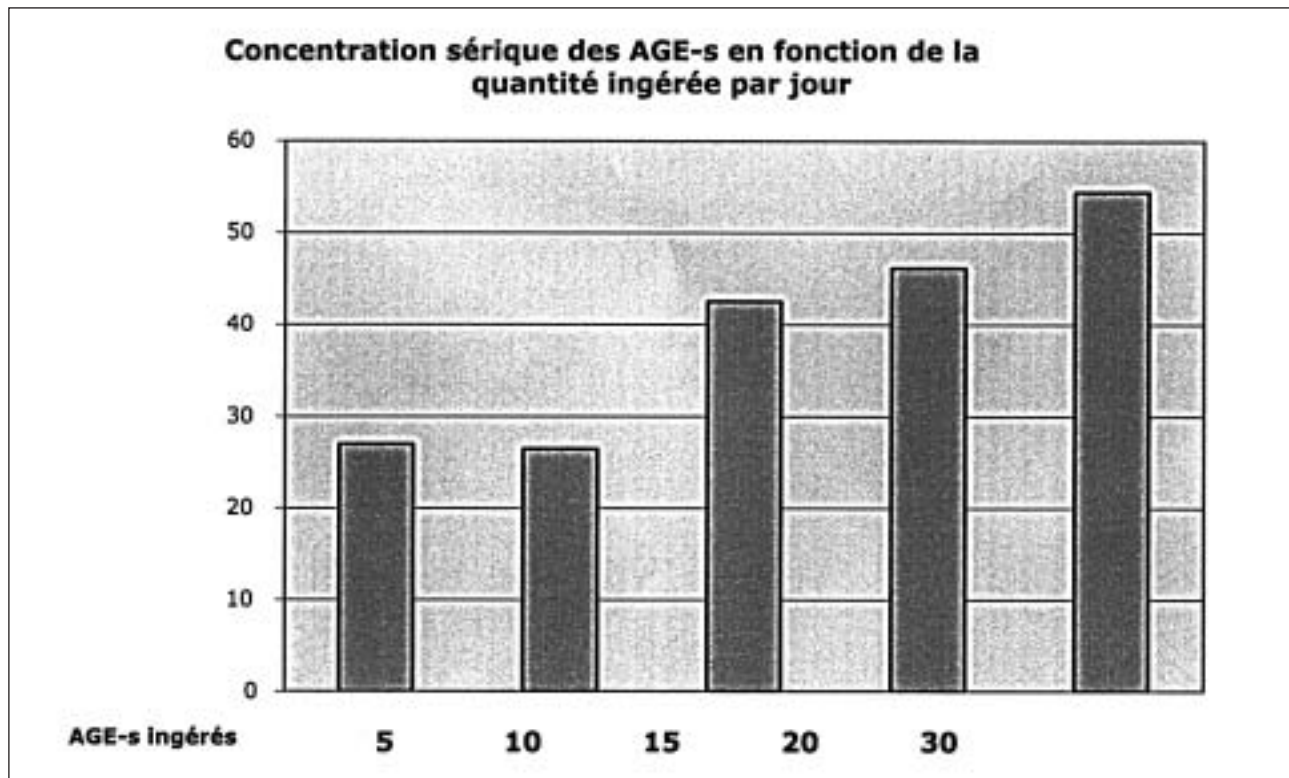


FIG. 4. – Augmentation de la concentration des AGE-s circulants en fonction de la quantité d'AGE-s ingérées (modifié d'après Vlassara, 2005).

Abscisses : AGE-s ingérés avec le régime, exprimés en équivalents par jour d'après les données publiées par Goldberg *et al.*, *J. Amer. Diet. Assoc.*, 2004, 104, 1287-1291.

Ordonnées : AGE-s circulants, exprimés en termes de carboxyméthyllysine, en unités/ml sérum, déterminés par ELISA à l'aide d'un anticorps monoclonal.

entre glucose et collagène paraît être particulièrement rapide d'après les études de l'équipe de Hofecker (Veletzky *et al.*, 1990). L'étude du vieillissement du collagène selon la méthode de Verzar (Fig. 1), entreprise d'ailleurs au cours d'un séjour de Hofecker dans le laboratoire de Verzar, a révélé qu'une concentration en glucose même inférieure à la glycémie normale, à 1 mM, a produit un « vieillissement » des fibres de collagène d'un rat de 12 mois jusqu'à un « âge » de 30 mois, d'après la mesure de sa résistance à la contraction thermique (voir Fig. 1). Cette observation confirme l'hypothèse d'une « susceptibilité » particulière du collagène (de type I, majoritaire dans les tendons) à la glycation. Ainsi les tissus riches en collagène, la peau et les vaisseaux sanguins en particulier, pourraient subir une glycation plus rapide que d'autres tissus, avec des conséquences particulièrement graves quant à la progression des maladies cardio-vasculaires (Basta *et al.*, 2004 ; Reddy, 2004). D'autres tissus que les deux ci-dessus mentionnés pourraient davantage souffrir de la perte cellulaire provoquée par la cytotoxicité des AGE-s (Péterszegi *et al.*, 2006 ; Ravelojaona *et al.*, dans ce volume), ainsi que par leur capacité d'induire l'apoptose (Alékhani *et al.*, 2005).

La réaction relativement rapide des fibres de collagène de l'organisme avec le glucose pourrait avoir comme

conséquence la rigidification avec l'âge des tissus riches en collagène, en particulier des parois vasculaires et aussi du muscle cardiaque. La perte d'élasticité des vaisseaux et l'isolement progressif des myofibrilles contractiles du cœur avec l'âge par les faisceaux de collagène devenus rigides, jouent un rôle important dans la progression de l'athéro-arteriosclérose et les arythmies et fibrillation cardiaques. Ces deux processus pathologiques sont les causes directes du décès chez la majorité des personnes âgées. Plusieurs auteurs ont insisté sur l'importance des facteurs extrinsèques dans ce processus comme la nutrition, la sédentarité et plus récemment l'obésité faisant partie des symptômes du syndrome métabolique (Robert & Robert, 2006). Cette nouvelle épidémie, l'obésité, a redonné de l'intérêt aux mécanismes cellulaires et moléculaires qu'elle engendre, dont la réaction de Maillard (Baynes *et al.*, 2005). D'autres tissus riches en collagène sont aussi fortement affectés par cette réaction au cours du vieillissement. C'est le cas de la peau qui s'amincit avec l'âge, mais garde une couche de collagène fortement ponté dans le derme, résistant ainsi au renouvellement. La perte du tissu cutané avec l'âge concerne aussi bien la couche de kératinocytes que les fibroblastes du derme. La cytotoxicité des AGE-s (Péterszegi *et al.*, 2006 ; Ravelojaona *et al.*, dans ce fascicule) démontrée

en particulier sur les fibroblastes du derme, peut à cet égard jouer un rôle important. Il en est de même quant au phénomène désigné par le terme de « vieillissement moléculaire », mise en évidence par le couple Gershon (Gershon & Gershon, 1970). Ce phénomène est basé sur le ralentissement du renouvellement avec l'âge des macromolécules cellulaires et matricielles. A la suite de leur plus long séjour dans les cellules et tissus, ces molécules subissent des modifications post-synthétiques variées (Rattan, 1995), dont la glycation. La compréhension du rôle exact de ces modifications nécessite encore des efforts de recherche, bien que l'inactivation de plusieurs enzymes par de telles réactions ait été démontrée.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Il ressort de cette revue succincte de la réaction de Maillard, que son observation originale (Maillard, 1912) est encore loin d'avoir livré toutes les conséquences biologiques et pathologiques qu'elle engendre. Ceci explique l'effort considérable consacré par un nombre croissant d'équipes à l'étude de cette réaction (Baynes *et al.*, 2005). Il reste à tirer un enseignement d'ordre épistémologique qui oriente les réflexions sur la nature des mécanismes qui sous-tendent le vieillissement vers des processus post-génétiques ou post-transcriptionnels. La part des gènes dans ces mécanismes, étudié en détail chez les organismes-modèles comme la levure, le nématode *Caenorhabditis elegans* ou encore la drosophile, ont orienté les réflexions vers des mécanismes déterministes d'ordre génétique, en particulier à la suite de l'étude de la restriction calorique ((Mobbs *et al.*, 2007 pour une revue). Les études chez l'Homme et en particulier celles portant sur des jumeaux identiques vont contre ces conclusions. Les études les plus récentes ont justifié la baisse de l'importance attribuée aux gènes dans le vieillissement humain de 25 % à environ 3 % (Robert, 2006b pour une revue). La plupart des réactions bien étudiées jouant un rôle bien documenté dans le vieillissement humain sont de nature épigénétique ou postgénétique (post-transcriptionnelle), conclusion à laquelle nous sommes arrivés à la suite de l'étude des mécanismes de telles réactions (Robert & Robert, 2000; Robert & Miquel, 2004). L'avantage des réactions post-génétiques est cependant de faciliter l'approche thérapeutique comme cela sera discuté par les orateurs suivants de cette séance.

Parmi les conclusions d'ordre théorique qu'inspire la réaction de Maillard, nous pouvons mentionner en premier ce partage surprenant du glucose, notre nutriment le plus essentiel, entre les voies métaboliques conduisant du glucose à la formation d'ATP, au cours d'un cheminement selon des voies métaboliques catalysées par des enzymes dont la structure est codée dans le génôme, et d'autre part des réactions chimiques, au début simples, conduisant à des bases de Schiff, des glycosylamines, et à la suite d'une série de réactions menant aux AGE-s, réactions nullement « prévues » dans le « programme » génétique, mais parfaitement familières aux chimistes, comme si l'organisme se comportait, aussi, comme un

Partage du glucose entre les voies métaboliques

Lutte entre biochimie et chimie

↗ mitochondries → ATP selon le programme génétique

Glucose

↘ glycation des macromolécules → AGEs → réactions nuisibles « hors programme ».

FIG. 5. – Partage du glucose entre les voies métaboliques. Lutte entre Biochimie et Chimie.

alambic où ses constituants pourraient donner libre cours à leurs affinités chimiques connues en chimie organique (cher à Maillard), mais ignorées par les « croyants » de l'omnipotence de la double hélice (Fig. 5).

BIBLIOGRAPHIE

- Adrian J., Louis-Camille Maillard. De la médecine à l'alimentation. TEC & DOC, EM Inter, Eds, Paris, 1999.
- Alikhani Z., Alikhani M., Boyd C. M., Nnagao K., Trackman P. C. & Graves D. T., Advanced glycation end products enhance expression of pro-apoptotic genes and stimulate fibroblast apoptosis through cytoplasmic and mitochondrial pathways. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 12087-12095.
- Bajic V., Robert L. & Polonovski M., Sur l'interaction entre aldéhydes et réductones et acides aminés et protéines. IV. Dosage des groupements basiques des protéines traitées à l'acétaldéhyde ou au glucose. *Experientia*, 1956, 12, 59-62.
- Basta G., Schmidt A.-M. & De Caterina R., Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular Research*, 2004, 63, 582-592.
- Bailey A. J. & Robins S. P., Development and maturation of the crosslinks in the collagen fibers of the skin. In : Robert L., Robert B. Eds, *Frontiers in Matrix Biology*, Karger, Basel, 1973, Vol. 1., pp. 130-156.
- Baynes J. W., Monnier V. M., Ames J. M. & Thorpe S. R., The Maillard reaction. Chemistry at the interface of nutrition, aging and disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005, vol. 1043.
- Bradshaw R. A., Dennis E. A. Eds. *Handbook of Cell Signaling*. Vol. 1, 2, 3. Academic Press, Elsevier Science, 2004.
- Cerami A., Vlassara H. & Brownlee L., Glucose and aging. *Sci. Amer.*, 1987, 256, 90-96.
- Finot P.-A., Historical perspective of the Maillard reaction in food science. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005, 1043, 1-8.
- Gershon H. & Gershon D., Detection of inactive molecules in aging of organisms. *Nature*, 1970, 227, 1214-1217.
- Graves E. D., Morgan A. F. & Loveen M. K., Effect of amino acid supplements and of variations in temperature and duration of heating upon the biological value of heated casein. *J. Nutr.*, 1938, 16, 115-128.
- Maillard L. C., Action des acides aminés sur les sucres ; formation des mélanoides par voie méthodique (présenté par Gautier A.). *C. R. Acad. Sci.*, 1912, 154, 66-67.

- Marshall E., Metabolic research. Canadian group claims « unique » database. *Science*, 2007, 315, 583-584.
- Mobbs C. V., Yen K., Hof P. R. Eds. Mechanisms of dietary restriction in aging and diabetes. Karger, Basel, 2007.
- Nagai R., Hayashi C. M., Xia L., Takeya M. & Horiuchi S., Identification in human atherosclerotic lesions of GA-pyridine, a novel structure derived from glycolaldehyde-modified proteins. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 48905-48912.
- Polonovski M. & Robert L., Sur l'interaction des aldéhydes et des acides aminés. *Exper. Med. Surg.*, 1954, 12, 68-78.
- Rahbar S., The discovery of glycated hemoglobin. A major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005, 1043, 9-19.
- Rattan S. I. S., Translation and post-translational modifications during aging. In : Molecular basis of aging. Macieira-Coelho A., Ed., CRC Press, Boca Raton, 1995.
- Reddy G., AGE-related cross-linking of collagen is associated with aortic wall matrix stiffness in the pathogenesis of drug-induced diabetes in rats. *Microvascular Research*, 2004, 68, 132-142.
- Robert L. & Penaranda F. S., Sur l'interaction des aldéhydes, réductones et des acides aminés et protéines. II. Cinétique de l'interaction des acides aminés et de l'acétaldéhyde suivie par chromatographie et ionophorèse. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1953, 35, 791-799.
- Robert L. & Nolla N., Sur l'interaction des aldéhydes, réductones et des acides aminés et protéines. III. Étude de l'hydrolyse enzymatique des protéines traitées par l'acétaldéhyde. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1953, 35, 807-814.
- Robert L. & Penaranda F. S., Studies on aldehyde protein interactions. I. Reaction of aminoacids with lower aldehydes. *J. Polymer. Sci.*, 1954, 12, 337-350.
- Robert L. & Labat-Robert J., Aging of connective tissues: from genetic to epigenetic mechanisms. *Biogerontology*, 2000, 1, 123-131.
- Robert L. & Miquel P.-A., Bio-logiques du vieillissement. Kimé Eds, Paris, 2004.
- Robert L., Fritz Verzar was born 120 years ago: his contribution to experimental gerontology through the collagen research as assessed after half a century. *Arch. Gerontol. Geriat.*, 2006, 43, 13-43.
- Robert L., Les secrets de la longévité. Éditions Louis Audibert, Paris, 2006.
- Robert L. & Labat-Robert J., The metabolic syndrome and the Maillard reaction. An introduction. *Pathol. Biol.*, 2006, 54, 371-374.
- Thornalley P. J., Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGE-s. *Cell. Mol. Biol.*, 1998, 44, 1013-1023.
- Uribarri J., Cai W., Sandu O., Melpomeni P., Goldberg T. & Vlassara H., Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005, 1043, 461-466.
- Veletzky S., Skalicky M. & Hofecker G., Non-enzymatic glycosylation as a possible mechanism of collagen aging. In : The theoretical basis of aging research. Robert L., Hofecker G. Eds. Facultas Verlag Wien, 1990, pp. 169-176.
- Verzar F., The aging of collagen. *Sci. American*, 1963, 204, 104-114.
- Vlassara H. & Palace M. R., Glycoxidation: the menace of diabetes and aging. *Mt Sinai J. Med.*, 2003, 70, 232-241.
- Vlassara H., Advanced glycation in health and disease. Role of the modern environment. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005, 1043, 452-460.