

État des connaissances sur la biodisponibilité et la toxicité des produits de Maillard issus de l'alimentation

par Frédéric J. Tessier & Céline Niquet

Institut Polytechnique LaSalle Beauvais, 19, rue Pierre Waguët, 60026 Beauvais.
E-mail : frederic.tessier@lasalle-beauvais.fr

Reçu le 14 février 2007

RÉSUMÉ

La réaction de Maillard est un sujet de recherche qui connaît actuellement un regain d'intérêt. Cette réaction qui a lieu entre les sucres et les protéines à haute température est déjà très bien décrite dans la formation d'arômes alimentaires et de pigments bruns. Cependant encore trop peu d'éléments permettent de comprendre la formation d'autres produits de la réaction de Maillard (MRPs) potentiellement toxiques : les *glycotoxines*. Il est aujourd'hui admis que seulement 10 % des MRPs ont été identifiés et que des efforts analytiques sont à engager pour découvrir de nouveaux contaminants néoformés. S'agissant des plus connus (fructoselysine, carboxyméthyllysine, pentosidine, acrylamide...) quelques travaux ont évalué leur digestion, métabolisme et excrétion.

Des analyses quantitatives montrent que les MRPs sont présents dans de nombreux aliments transformés industriellement ou au sein des foyers. Malgré leur absorption limitée et leur rapide excrétion, quelques études cliniques semblent indiquer que ces produits auraient un impact sur la santé. Les principaux effets délétères sont observés sur le métabolisme du glucose et des lipides, ainsi que sur l'activation du processus inflammatoire.

Cependant, l'ensemble des rôles physio-pathologiques des MRPs alimentaires reste à élucider et, par conséquent, aucune recommandation ne peut être formulée, à ce jour, en matière de risque alimentaire associé à l'ingestion de produits de Maillard.

SUMMARY The metabolic, nutritional and toxicological consequences of ingested dietary Maillard reaction products: a literature review

The field of Maillard reaction in food has recently re-emerged. This reaction which takes place between carbohydrates and proteins at a high cooking temperatures and causes the formation of flavor and yellow to brown colors was already well documented. Little is known, however, about the formation of other Maillard reaction products (MRPs) which may be toxic: the so-called glycotoxins. It is well recognized that only 10 % of these have been identified so far, and improved analytical methods are needed for the discovery of more of the neo-formed contaminants. Only a few studies as yet have focused on the digestion, metabolism and excretion of fructoselysine, carboxymethyllysine, pentosidine, acrylamide, the MRPs

which have already been identified. MRPs have been shown to be present at significant amounts in a variety of industrially and domestically heat-treated foodstuffs but their absorption appears to be limited and they are readily excreted. Clinical studies indicate, none the less, that the typical Western diet, which contains a high MRPs content, may have an impact on human health. The main effects are observed on the glucose and lipid metabolisms, and on inflammatory mediators.

However, the physiopathological role of the ingested MRPs has yet to be investigated in detail, so no conclusive recommendations can be given at present regarding their possible toxic effects.

Il y a cinq cent mille ans, la découverte du feu puis des techniques de transformation des aliments a permis une évolution considérable de l'offre alimentaire. Les hommes ont ainsi eu accès à de nouvelles ressources alimentaires avec une plus grande diversité gustative et une maîtrise apparente des risques sanitaires. Aujourd'hui la plupart des aliments consommés sont thermiquement

transformés soit au cours de préparations culinaires domestiques soit au cours de procédés industriels. Les traitements thermiques appliqués induisent des réactions le plus souvent souhaitées qui, en produisant de nouveaux arômes et de nouvelles saveurs, permettent d'améliorer les qualités sensorielles des aliments. Les molécules aromatiques formées sont généralement issues de

la réaction de Maillard découverte en 1912 par Louis-Camille Maillard.

C'est aussi en ingérant des aliments chauffés que nous sommes exposés à de nombreux composés dits néoformés issus de la dégradation thermique et oxydative des nutriments les plus fragiles. Les amines hétérocycliques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les acides gras trans, les nitrosamines et l'ensemble des produits de Maillard font partie des contaminants les plus étudiés aujourd'hui (Jägerstad & Skog, 2005). Depuis la découverte d'acrylamide dans certains aliments (Tareke *et al.*, 2002), les questions relatives à la toxicité de l'ensemble des molécules néoformées et plus particulièrement à celle des produits de Maillard connaissent un regain d'intérêt.

À l'origine, la recherche sur la réaction de Maillard portait essentiellement sur les mécanismes de synthèse chimique au sein des aliments ou *in vivo*. Cependant les effets mutagènes et cancérogènes avérés ou supposés de certaines molécules néoformées ont conduit plusieurs équipes scientifiques à évaluer les risques liés à leur ingestion. Dans cet article, un état des connaissances actuelles est dressé sur les niveaux d'exposition, la biodisponibilité et les effets toxicologiques des produits de Maillard issus de l'alimentation.

LES PRODUITS DE MAILLARD DANS L'ALIMENTATION

Dans la réaction de Maillard, les sucres réducteurs réagissent avec les groupements α -aminés des acides aminés libres et des peptides et les groupements ϵ -aminés des lysines et arginines sur les protéines. Cette réaction est arbitrairement divisée en trois étapes séquentielles où divers types de réactions apparaissent : une étape d'initiation avec la formation de produits précoces de la réaction de Maillard ; une étape de propagation caractérisée par l'intervention de composés dicarboxylés hautement réactifs

(appelés propagateurs) et la formation de produits avancés stables ; et une étape de terminaison avec l'apparition de polymères bruns appelés mélanoidines (Fig. 1).

Les produits précoces de la réaction de Maillard

Au cours de la première étape de la réaction de Maillard un sucre réducteur se lie à un acide aminé pour former une imine, plus communément appelée base de Schiff. Ce composé instable se transforme rapidement en produit d'Amadori, première molécule stable de la réaction de Maillard. Cette réaction non enzymatique qui lie de façon covalente un groupement carbonyle à une amine est aussi appelée glycation. Le principal produit d'Amadori retrouvé dans les aliments est la fructoselysine (FL) qui est une cétose-amine issue de la condensation nucléophile entre le groupement aldéhyde d'une molécule de glucose et le groupement ϵ -aminé d'une lysine (Fig. 2). La FL est retrouvée sous forme liée aux protéines alimentaires et sous forme libre dans les hydrolysats de protéines principalement destinés à la nutrition pédiatrique. D'après Thomas Henle (Henle, 2003), un litre de lait contiendrait entre 150 et 600 mg de FL alors qu'Erbersdobler et Faist ne trouvent pas plus de 130 mg de FL par litre de lait stérilisé (Erbersdobler & Faist, 2001). Un régime riche en lait, que Thomas Henle appelle « conventionnel », apporterait de 500 à 1200 mg de FL par jour (Henle, 2003). En 2006, une analyse plus complète montre qu'un régime classique français, proposé en restauration hors foyer, apporte environ 60 mg de FL par jour (étude clinique ICARE non publiée). Ces fortes différences observées entre les études s'expliquent par la présence excessive de lait dans le régime analysé par Thomas Henle, mais aussi par l'absence de méthode analytique commune et standardisée.

Les produits avancés de la réaction de Maillard

Les produits avancés de la réaction de Maillard, appelés en anglais Advanced Glycation End-products (AGEs),

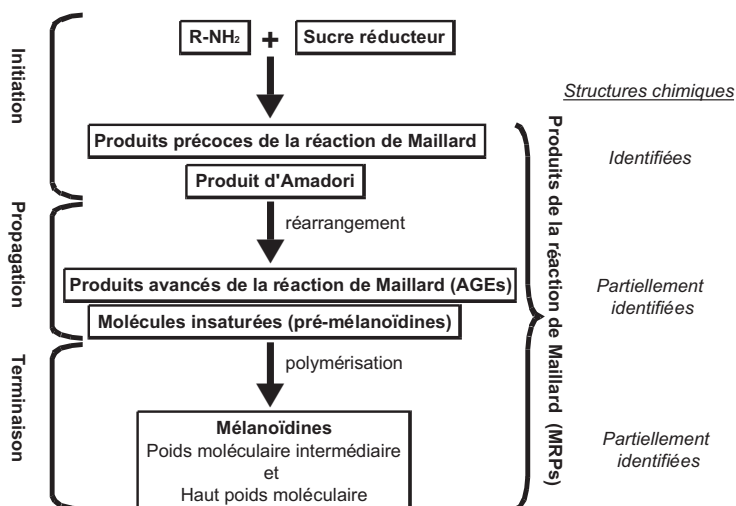


FIG. 1. – Étapes de la réaction de Maillard selon Paul-André Finot et Diane Furniss.

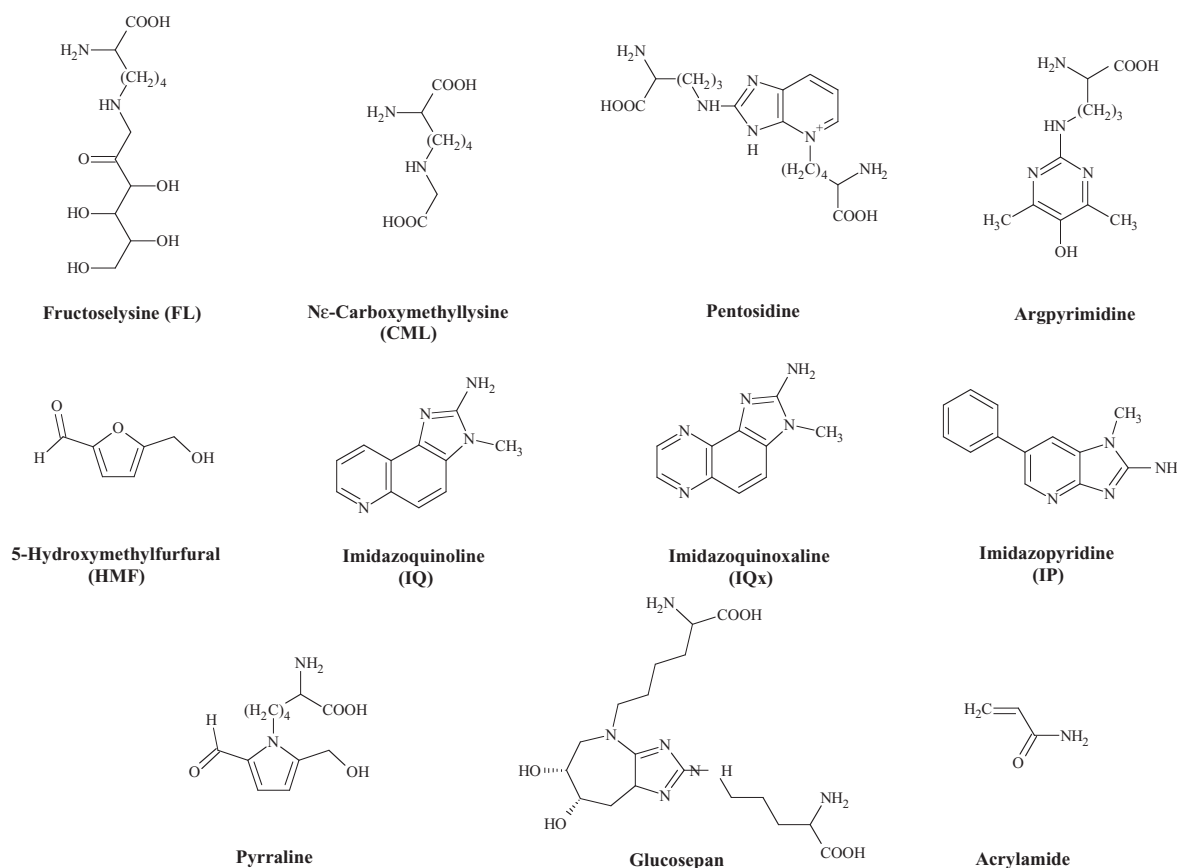


FIG. 2. – Liste des principaux produits issus de la réaction de Maillard (MRPs), découverts dans les denrées alimentaires.

ont été initialement découverts *in vivo* dans des plasmas, urines et organes riches en protéines à longue durée de vie (collagène, protéines du cristallin...) (Rhabar, 2005). Mais ces molécules formées par réaction non enzymatique à 37° C ont aussi été identifiées dans les aliments soumis à des traitements thermiques bien plus importants (Finot, 2005a).

C'est ainsi que la carboxyméthyllysine (CML), qui est le tout premier AGE découvert *in vivo* (Ahmed *et al.*, 1986), a été rapidement identifiée à forte concentration dans les denrées alimentaires (Erbersdobler, 1989) (Fig. 2). Après plusieurs années de recherche, il est aujourd'hui certain que la CML peut être formée par différentes voies chimiques dont l'oxydation de la FL, la peroxydation des lipides et l'auto-oxydation des sucres (Thorpe & Baynes, 2002).

L'étude clinique ICARE montre qu'une alimentation standard de restauration collective apporte environ 6 mg de CML par jour (résultats non publiés). Goldberg *et al.* précisent que la CML est présente de manière ubiquitaire dans les aliments transformés avec une concentration particulièrement importante dans les aliments grillés riches en protéines et lipides (Goldberg *et al.*, 2004).

Cependant l'analyse immuno-chimique de la CML, utilisée par Goldberg *et al.*, qui ne permet qu'une analyse semi-quantitative peu spécifique, est aujourd'hui remise en cause (Schalkwijk, 2006). L'exposition à la CML est encore à vérifier.

D'autres AGEs ont été identifiés dans les aliments comme la pyrroline qui est un pyrroaldehyde de la lysine, les imidazolinones et l'argpyrimidine dérivés de l'arginine, la pentosidine, le glucosepan et d'autres composés néoformés issus de la condensation entre une lysine et une arginine (Fig. 2). Ces AGEs ont été découverts dans des aliments aussi variés que les produits laitiers, le pain, les viennoiseries, le café et la bière (Henle, 2003).

Plus précisément, certains produits néoformés par réaction de Maillard dans les aliments ont été classés sous le terme de MRPs ou Maillard Reaction Products, le terme AGEs étant réservé aux composés découverts initialement *in vivo*.

L'acrylamide est un exemple de MRPs détecté en 2002 dans diverses denrées alimentaires par la SLV, l'administration nationale suédoise de l'alimentation (Tareke *et al.*, 2002) (Fig. 2). Une recherche internationale rapidement mise en place a permis de découvrir que

l'asparagine, acide aminé présent sous forme libre dans certains aliments, était à l'origine de la contamination à l'acrylamide. En effet, en présence de sucre réducteur et après réaction de Maillard, l'asparagine subit une dégradation de Strecker qui conduit à la formation d'acrylamide. Il est intéressant de noter que les aliments dans lesquels ont été retrouvées de fortes concentrations en asparagine sont les chips et les frites, toutes deux issues de la pomme de terre qui est particulièrement riche en asparagine libre et en amidon.

L'analyse complète des repas d'une semaine en restauration universitaire française indique une exposition moyenne de 0,5 µg d'acrylamide/kg de poids corporel/jour (étude ICARE non publiée). Ce résultat est très proche des valeurs observées dans d'autres pays européens (Tritscher, 2004). Une cuisson modérée de l'ensemble des aliments mais surtout une réduction de la consommation de frites et autres produits frits dérivés de la pomme de terre permettrait de baisser l'exposition à l'acrylamide d'un facteur cinq.

L'hydroxyméthylfurfural et le furfuraldéhyde sont également des MRPs trouvés dans les aliments (Fig. 2). Ce sont des aldéhydes cycliques de la famille des furanoses qui sont formés par réaction de Maillard ou par auto-dégradation thermique des hexoses (communément appelé caramélisation). Les résultats de l'étude clinique ICARE montrent qu'en restauration universitaire l'exposition moyenne est de 8,5 µg d'hydroxyméthylfurfural/kg de poids corporel/jour (résultats non publiés).

La réaction de Maillard est aussi à l'origine des amines hétérocycliques (HCAs) découvertes dans les années 70. Certaines de ces molécules, comme les imidazoquinolines (IQ), imidazoquinoxalines (IQx) et imidazopyridines, se forment en présence de créatinine et de produits issus de la réaction de Maillard (Fig. 2). Elles se retrouvent principalement dans les viandes et les poissons grillés ou frits à haute température. L'exposition journalière aux HCAs est estimée entre une dizaine de nanogrammes et quelques microgrammes, selon les types d'aliments et de pratiques culinaires choisies (Jägerstad & Skog, 2005).

Enfin de nombreux composés pyrazines, imidazoles, thiazolidines, dithianes et pyrroles identifiés dans les aliments sont issus de la réaction de Maillard. Mais il est généralement accepté que les AGEs et autres MRPs que nous connaissons actuellement représentent moins de 10 % de l'ensemble des composés néoformés potentiellement présents dans les denrées alimentaires.

Les produits terminaux de la réaction de Maillard ou mélanoidines

Les mélanoidines représentent un mélange hétérogène de composés caractérisés par leur couleur brune et leur haut poids moléculaire allant jusqu'à 100 000 Da. De nombreuses études ont entrepris d'isoler et de purifier les mélanoidines provenant de différentes matrices alimentaires telles que le café, la sauce au soja, le malt ou encore la bière. Dans les aliments, les études sont plus limitées en raison de leur faible solubilité. Concernant les mélanoidines issues du pain, une digestion enzymatique

a permis de surmonter ce problème (Borelli & Fogliano, 2005). Cependant, jusqu'à présent, les structures ainsi que les mécanismes de formation des mélanoidines restent encore peu connus. À ce jour, trois propositions de structure ont été faites. Hofmann a détecté des composés colorés de faible poids moléculaire capables de se lier aux protéines *via* les groupements ε-NH₂ des lysines et arginines qui produiraient ensuite des mélanoidines de haut poids moléculaire (Hofmann, 1998). D'autres scientifiques proposent que les mélanoidines seraient des polymères comprenant des motifs furanes et/ou pyrroles (Heyns & Hauber, 1970 ; Tressl *et al.*, 1998). Enfin, Kato et Tsuchida et plus récemment Cämmerer *et al.* suggèrent que le squelette des mélanoidines serait principalement composé de produits de dégradation des sucres, formés dans l'étape précoce de la réaction de Maillard puis polymérisés et liés aux composés aminés (Kato & Tsuchida, 1981, Cämmerer *et al.*, 2002).

LA PERTE DE QUALITÉ NUTRITIONNELLE DES ALIMENTS ASSOCIÉE À LA RÉACTION DE MAILLARD

Au cours de la réaction de Maillard, les chaînes latérales de plusieurs acides aminés sont modifiées de manière définitive entraînant la perte d'acides aminés essentiels et la moindre digestibilité des protéines.

En raison de sa forte réactivité, la lysine est souvent le premier acide aminé affecté par la réaction de Maillard. La perte de cet acide aminé essentiel a été largement étudiée au cours de la transformation industrielle de matrices alimentaires tels que le lait, et correspond vraisemblablement à la principale cause de perte de qualité nutritionnelle des protéines dans les aliments chauffés (Mauron, 1981).

La réduction de la digestibilité des protéines modifiées par réaction de Maillard est aussi impliquée dans la perte de qualité nutritionnelle des aliments. Finot *et al.* ont montré que chez le porc une ingestion de protéines modifiées par réaction de Maillard affectait non seulement la digestibilité de la lysine mais aussi, dans une moindre mesure, celle d'autres acides aminés tels la phénylalanine, la cystéine, l'acide aspartique et la glycine (Rérat *et al.*, 2002). Plus récemment, une étude clinique réalisée sur des adolescents de 11 à 14 ans a confirmé que la consommation d'aliments riches en MRPs altérait la digestibilité des protéines (Seiquer *et al.*, 2006). Enfin, en nutrition pédiatrique et clinique, la faible digestibilité des hydrolysats de protéine modifiés par réaction de Maillard a été observée (Finot, 2005b).

Même s'il est admis que la destruction d'acides aminés essentiels et la réduction de digestibilité des protéines sont les deux principales causes de la perte de valeur nutritionnelle des aliments transformés, imputable à la réaction de Maillard, certains auteurs suggèrent qu'elle serait également due à l'influence des MRPs sur le métabolisme des minéraux (Delgado-Andrade *et al.*, 2005), sur l'intégrité de la flore digestive et sur l'activité de différentes enzymes (Wenzel *et al.*, 2002).

Pour les épidémiologistes, les apports protéiques des enfants et des adultes des pays industrialisés sont très supérieurs aux besoins. On peut donc estimer que ces excès de protéines consommés compensent largement la perte de qualité nutritionnelle des protéines alimentaires. De plus la diversité alimentaire recommandée par tous les nutritionnistes devrait aussi permettre de s'affranchir du problème de perte en acides aminés essentiels. Seuls les régimes alimentaires monotones, limités à la consommation de quelques aliments, méritent une surveillance de la qualité nutritionnelle. C'est le cas des nutriments pédiatrique et clinique avec respectivement les formules infantiles à base de lait et les solutions nutritives entérales ou parentérales.

LA BIODISPONIBILITÉ DES PRODUITS DE MAILLARD

Dans le cadre de cet article nous limiterons notre revue de la littérature aux études qui ont étudié le devenir des AGEs alimentaires et des mélanoïdines, la biodisponibilité des autres produits de la réaction de Maillard – acrylamide, hydroxyméthylfurfural, amines hétérocycliques et composés aromatiques – étant par ailleurs bien détaillée.

La biodisponibilité des produits d'Amadori alimentaires

Les produits d'Amadori ont été testés sous forme d'acides aminés libres et sous forme liée aux protéines. Dans le premier cas une étude a montré que contrairement à la lysine qui est absorbée par transport actif au niveau du jéjunum, la ϵ -FL n'est absorbée que par diffusion passive limitée (Erbersdobler & Faist, 2001). Les résultats concernant l'absorption et le métabolisme, obtenus par différentes équipes scientifiques, sont difficiles à comparer. Cependant, à partir des études les plus complètes, réalisées chez le rat, nous pouvons conclure que 20 % de la FL ingérée sous forme libre serait excrétée au niveau urinaire, seulement 7 % serait excrétée dans les fèces, 3 % serait retenu dans différents organes (foie, reins et intestins) et 35 % serait métabolisé et décomposé en CO_2 par la flore intestinale (Finot, 2005b). Les quelques études réalisées à partir de FL liée aux protéines indiquent que l'excrétion urinaire est nettement plus faible chez l'homme que chez le rat : 3 % contre 5 à 14 % de la quantité ingérée. L'excrétion fécale est aussi dépendante de l'espèce animale puisque seulement 1 % de la quantité ingérée est retrouvé chez l'homme contre 2 à 25 % chez le rat.

Une expérimentation animale utilisant de la FL marquée au fluor-18 confirme le faible catabolisme du produit d'Amadori *in vivo*. Seul un faible pourcentage de la FL est phosphorylé par la fructoseamine 3-kinase située dans les reins (Hultsch *et al.*, 2006).

Enfin, une étude originale publiée en 2004 semble indiquer que la majeure partie de la FL urinaire est d'origine alimentaire (Förster *et al.*, 2005). En effet ses auteurs

ont réussi à montrer une baisse impressionnante de la FL urinaire, de 7,2 mg/24 h à 0,9 mg/24 h, chez des volontaires sains qui ne consommaient, depuis 8 jours, que des aliments pauvres en produits de Maillard.

Les points qui ressortent de toutes ces études sont 1) une absorption intestinale lente et très limitée de la FL après digestion enzymatique des protéines, 2) un catabolisme faible, 3) une rapide élimination de la FL plasmatique, 4) une forte décomposition de la FL par la flore digestive, 5) une très faible accumulation de la FL dans les organes et 6) une relation étroite entre alimentation et FL urinaire.

La biodisponibilité de la carboxyméthyllysine alimentaire

Depuis la découverte de la CML dans les aliments son métabolisme a été étudié (Liardon *et al.*, 1987). Dans une étude récente chez le rat, Somoza *et al.* montrent que l'excrétion urinaire de CML est dépendante de ses apports alimentaires (Somoza *et al.*, 2006).

L'administration de caséines riches en CML pendant 10 jours entraîne une excrétion urinaire de 29 % et une excrétion fécale de 22 %. Cependant il est intéressant de noter qu'environ 50 % de la charge en CML n'a pas été retrouvée *in vivo*. Une étude similaire d'Ahmed *et al.* montre que le taux de récupération urinaire ne dépasse pas 10 % (Ahmed *et al.*, 2005). Cette différence avec l'étude précédente s'explique peut-être par une exposition à la CML plus courte dans la dernière étude. Enfin une étude de perfusion veineuse montre que la CML est rapidement excrétée par les reins (Bergmann *et al.*, 2001).

Les études chez l'homme sont peu nombreuses, et n'indiquent pas toutes une relation entre apport alimentaire en CML et concentrations plasmatique et urinaire. Premièrement, une expérience de consommation d'aliments peu chauffés, et donc faiblement concentrés en CML, pendant une semaine n'a induit aucune baisse significative de l'excrétion urinaire de CML. La poursuite de cette expérience avec l'incorporation d'aliments riches en CML dans le régime alimentaire proposé aux sujets sains n'a pas augmenté significativement l'excrétion urinaire de CML (Foerster, 2006). Une seconde étude réalisée sur 21 nouveaux nés, alimentés soit avec du lait maternel ne contenant qu'environ 0,1 μg de CML/mL, soit avec du lait infantile contenant en moyenne 4,7 μg de CML/mL, ne montre qu'une légère différence non significative de CML urinaire entre les deux groupes (Dittrich *et al.*, 2006). Par contre l'équipe New-yorkaise d'Helen Vlassara fut la première à affirmer qu'il existait un lien entre AGEs alimentaires et concentration plasmatique, aussi bien chez des sujets atteints d'insuffisance rénale que chez des volontaires sains (Uribarri *et al.*, 2005; Vlassara, 2005). Cependant l'utilisation par cette équipe d'une technique de dosage peu spécifique a jeté le doute sur ces observations. Aujourd'hui les résultats de l'étude clinique ICARE confirment, à l'aide d'une technique analytique nettement plus spécifique, ce lien entre CML alimentaire et CML plasmatique et urinaire (résultats non publiés). L'écart important d'ex-

position à la CML entre les deux régimes testés (6 mg contre 2,3 mg de CML ingérés/jour) semble responsable de la variation endogène de CML.

Enfin, la biodisponibilité limitée de la CML alimentaire s'explique peut-être par une faible absorption intestinale. En effet une étude du transport de la CML au travers d'une monocouche de cellules épithéliales intestinales Caco-2 indique un faible flux transépithélial, et suggère une absorption réduite par diffusion passive (Grunwald *et al.*, 2006).

La biodisponibilité de quelques autres AGEs alimentaires

La biodisponibilité de la pyrroline et de la pentosidine a été observée dans une même étude (Förster *et al.*, 2005). Lorsqu'un régime pauvre en AGEs (consommation interdite d'aliments cuits, grillés et de café, etc.) a été proposé à 18 volontaires sains pendant 5 jours, une baisse respective de l'excrétion urinaire de pyrroline et de pentosidine de 90 % et 40 % a été mesurée. La reprise de l'ingestion d'aliments riches en AGEs (bretzels, café et gâteau au chocolat) a entraîné une augmentation des niveaux urinaires de pyrroline et pentosidine. Les auteurs de cette étude ont estimé le taux d'excrétion urinaire à 50 % pour la pyrroline et à 60 % pour la pentosidine libre. Il faut préciser que la pentosidine liée aux protéines alimentaires n'a été que très faiblement retrouvée dans les urines (2 %). Enfin il est rapporté que l'injection intraveineuse de pentosidine radioactive chez le rat est suivie d'une élimination de 80 % de la radioactivité par voie urinaire. Cependant seulement 20 % de cette radioactivité est retrouvée sous forme de pentosidine intacte, ce qui suggère un catabolisme de la pentosidine libre avant excrétion urinaire.

Globalement ces études prouvent que la pyrroline et la pentosidine libre présentes dans les aliments sont partiellement absorbées, partiellement métabolisées et éliminées par voie urinaire. De manière indirecte, ces travaux suggèrent aussi que la majeure partie des AGEs mesurés dans les urines serait d'origine alimentaire. Enfin, d'après les informations dont nous disposons, aucune étude de transit métabolique n'a été réalisée sur le glucosepan, les autres pontages lysine-arginine, l'argpyrimidine, et les imidazolinones.

La biodisponibilité des mélanoïdines

Il est intéressant de noter que, malgré une connaissance incomplète de la structure chimique des mélanoïdines, leur absorption et leur métabolisme ont été relativement bien étudiés. C'est tout d'abord une étude de Valle-Riestra et Barnes qui a décrit le devenir des mélanoïdines chez le rat (Valle-Riestra & Barnes, 1969). Après ingestion de mélanoïdines issues de protéines d'œuf autoclavées en présence de glucose, marquées au carbone-14, une excrétion urinaire limitée à 3 % et une excrétion fécale d'environ 74 % ont été mesurées. Par ailleurs, la destruction de la flore digestive chez le rat, réalisée par administration d'antibiotiques, a montré une

récupération accrue des mélanoïdines au niveau fécal, ce qui laisse supposer que les bactéries intestinales sont impliquées, en partie, dans la dégradation des mélanoïdines. Enfin l'absence de diminution de l'expiration de $^{14}\text{CO}_2$ (environ 10 %) après traitement par antibiotiques indique que les mélanoïdines transformées par la flore digestive ne sont pas utilisées par l'organisme.

Une étude plus récente confirme ces résultats avec des mélanoïdines marquées à l'azote-15, et préparées à partir d'un mélange « ^{15}N -glycine : glucose » chauffé (Homma & Fujimaki, 1981). L'ingestion de ces mélanoïdines par des rats montre encore une très faible excrétion urinaire (1,8 %) et une excrétion majoritaire dans les fèces (76 %).

Enfin, les résultats d'expérimentations animales réalisées par Finot et Magnenat précisent que l'absorption intestinale des mélanoïdines est dépendante de leur poids moléculaire (Finot & Magnenat, 1981). C'est ainsi que pour des pré-mélanoïdines de faible poids moléculaire, une excrétion urinaire d'environ 27 % a été observée chez le rat. Une expérience réalisée par administration intra-gastrique de mélanoïdines chez le rat confirme cette observation avec une absorption détectée principalement au niveau de l'intestin grêle (Nail *et al.*, 1981).

En conclusion, la biodisponibilité des mélanoïdines semble limitée, d'autant plus lorsque leur degré de polymérisation est élevé. L'utilisation métabolique et la rétention des mélanoïdines par l'organisme sont vraisemblablement très faibles, à l'exception d'une rétention probable dans les reins. Enfin, des éléments récents montrent l'impact des mélanoïdines sur la croissance des microorganismes digestifs (Ames *et al.*, 1999).

EFFETS NÉFASTES DES PRODUITS DE MAILLARD SUR LA SANTÉ

Si nous venons de décrire la biodisponibilité des AGEs alimentaires c'est que son étude est une étape préliminaire à la compréhension de leur toxicité. En effet, l'absorption chez l'homme d'AGEs alimentaires par voie orale, et la toxicité éventuellement associée, est dépendante de la capacité des AGEs, ou de leurs produits d'hydrolyse, à passer la barrière gastro-intestinale, à entrer dans l'organisme *via* le système sanguin, à être plus ou moins métabolisés, à être retenus et à s'accumuler dans divers tissus.

Nous savons aujourd'hui que l'exposition aux AGEs n'est pas négligeable. L'étude ICARE montre que l'exposition journalière aux principaux composés néoformés des denrées alimentaires varie entre quelques microgrammes pour certaines molécules (acrylamide, furane...) et plusieurs dizaines de milligrammes pour d'autres (CML, FL, acides gras trans...). Si l'on se réfère au principe de TTC (Threshold of Toxicological Concern) utilisé par le comité sur les additifs alimentaires de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et de l'Organisation Mondiale de la Santé, il apparaît fondamental d'évaluer le potentiel toxique des AGEs alimentaires dont les apports alimentaires sont, tous, supérieurs au TTC (1,5 µg/personne/jour) (Kroes *et al.*, 2000).

L'étude de la toxicité des produits de Maillard n'est pas récente, puisque dès 1959, Krug *et al.* avaient mesuré des «Doses Létales 50» pour des composés néoformés issus de différents mélanges d'acides aminés libres et de glucose (Krug *et al.*, 1959). Il s'en est suivi une recherche importante, en particulier sur la toxicité des amines hétérocycliques, des furanes, des pyrazines et autres cycles aromatiques que nous ne décrivons pas dans cet article. La toxicité de l'acrylamide apportée par l'alimentation est une préoccupation plus récente des autorités sanitaires. Elle fait l'objet d'investigations importantes, et l'impact santé d'une consommation d'aliments riches en acrylamide est actuellement surveillée. Cependant, à ce jour, il n'est toujours pas prouvé que l'exposition à l'acrylamide, aux doses présentes dans les aliments, puisse être associée à un risque de toxicité et de survenue de cancer (Tritscher, 2004). Retenons simplement que cette molécule est classée par le CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) comme étant probablement cancérogène pour l'homme (2A).

Depuis près de dix ans, l'équipe d'Helen Vlassara a porté ses recherches sur l'observation du lien qui pouvait exister entre la consommation d'aliments riches en AGEs et le risque de complications métaboliques. À l'aide d'une technique ELISA initialement mise au point pour quantifier les AGEs du sérum humain (Mitsuhashi *et al.*, 1997), ces chercheurs ont testé différents régimes plus ou moins riches en AGEs, sur cultures cellulaires, sur modèles animaux et sur l'homme. Après avoir découvert certains effets délétères des AGEs exogènes, Helen Vlassara a renommé les plus réactifs d'entre eux – méthylglyoxal, 1-, 3-deoxyglycosone et autres dicarbonyles – *glycotoxins* (Vlassara, 2003). Ces composés sont en effet soupçonnés d'altérer les protéines tissulaires par glycoxydation et de contribuer à la formation de nouveaux AGEs *in vivo*. Enfin le terme de *glycotoxins* a finalement été repris pour définir, peut-être à tort, l'ensemble des AGEs alimentaires.

Les études de restriction en AGEs alimentaires ont toutes montré une baisse significative de la concentration d'AGEs plasmatiques. Ceci a été vérifié sur des animaux diabétiques (Zheng *et al.*, 2002), sur des patients diabétiques non urémiques (Vlassara *et al.*, 2002), et sur des patients urémiques non diabétiques (Uribarri *et al.*, 2003). Cette baisse du taux circulant d'AGEs est associée systématiquement à un ralentissement de l'évolution délétère de la pathologie étudiée. Sur un modèle de souris diabétiques, il a été montré qu'un régime riche en AGEs était associé à l'aggravation de l'athérosclérose (Lin *et al.*, 2002, 2003) et de la néphropathie (Zheng *et al.*, 2002), ainsi qu'à une mauvaise cicatrisation (Peppas *et al.*, 2003). Sur ce même modèle animal, une baisse du HDL-cholestérol et une augmentation de la résistance à l'insuline semblent résulter de la forte exposition aux AGEs alimentaires (Hofmann *et al.*, 2002). Encore plus étonnant, la résistance à l'insuline induite par un régime hyper-lipidique chez des souris saines apparaît fortement inhibée lorsque le même régime hyper-lipidique est appauvri en AGEs (Sandu *et al.*, 2005). Cette étude indique qu'un apport important d'AGEs associé à une

alimentation riche en lipides serait impliqué dans la genèse de l'insulino-résistance et du diabète de type II.

Chez des sujets diabétiques ou insuffisants rénaux, l'équipe de Vlassara a montré que la consommation d'aliments riches en AGEs était liée à des taux élevés de deux marqueurs d'inflammation, la protéine C Réactive et le TNF- α (Vlassara *et al.*, 2002 ; Uribarri *et al.*, 2003). Ceci confirme l'implication de l'exposition aux AGEs sur les complications du diabète.

L'étude clinique ICARE, réalisée en 2006 sur 62 jeunes volontaires sains, est la première à mettre en évidence les effets bénéfiques d'une alimentation pauvre en AGEs et autres composés néoformés. Les résultats de cette étude (non publiés) indiquent qu'une exposition limitée en composés néoformés réduit leur concentration plasmatique et urinaire, et diminue significativement la cholestérolémie, la triglycéridémie et l'insulinémie à jeun. Il est intéressant de préciser que la glycémie à jeun est aussi diminuée, bien que de manière non significative. Enfin, contrairement à certains résultats d'études *in vitro* (Ames *et al.*, 2005), la présence plus ou moins importante d'AGEs dans l'alimentation ne paraît avoir aucun effet sur le développement de la flore digestive de sujets sains.

Aujourd'hui la recherche s'oriente vers la compréhension des mécanismes biochimiques et cellulaires impliqués dans la glycotoxicité des AGEs exogènes. Certaines pistes ont été explorées pour expliquer l'action délétère des AGEs circulants issus de l'alimentation. L'interaction des AGEs avec les LDL, la destruction des îlots de Langerhans, ou encore l'accumulation des AGEs dans certains organes (reins, foie) sont autant de voies qu'il faut continuer à étudier. Enfin, une meilleure compréhension des relations entre les AGEs et leurs récepteurs (solubles ou cellulaires) est en cours. Par exemple, il a été montré que l'expression de certains récepteurs aux AGEs était atténuée chez des souris ayant reçu un régime pauvre en AGEs (Lin *et al.*, 2003). Il a été également décrit qu'il existait au moins deux types de récepteurs : ceux qui permettent l'élimination des AGEs et ceux qui, après fixation des AGEs, activent la formation de radicaux libres conduisant à une réponse inflammatoire et à une perturbation de l'intégrité cellulaire pouvant aller jusqu'au processus tumoral (Taguchi *et al.*, 2000). L'observation d'effets opposés entre deux types de récepteurs montre bien toute la complexité des mécanismes de toxicité des AGEs (Huebschmann *et al.*, 2006).

CONCLUSION

D'un côté les traitements thermiques permettent une amélioration gustative et une certaine sécurité sanitaire dans la consommation des aliments ; d'un autre côté, ils induisent des changements de qualité nutritionnelle et l'apparition de composés indésirables. La réaction de Maillard occupe un rôle primordial dans cette qualité des aliments transformés, aussi bien bénéfique que délétère. L'ensemble des études présentées à ce jour tendent à montrer que la consommation régulière et importante

d'aliments riches en composés issus de la réaction de Maillard serait délétère pour la santé, en particulier chez certains groupes à risque comme les sujets intolérants au glucose, atteints du syndrome métabolique ou insuffisants rénaux. Aujourd'hui, le risque associé à l'exposition des MRP n'est toujours pas correctement évalué. Pour estimer ce risque il devient capital de mieux approfondir plusieurs aspects de ce problème.

Premièrement, il faut poursuivre la recherche de nouveaux contaminants néoformés dans les aliments et les ingrédients. Pour ce faire, de nouvelles techniques analytiques adaptées aux matrices alimentaires devront être développées. Deuxièmement, une évaluation exhaustive de l'exposition aux MRP devra être mise en place en utilisant des méthodes spécifiques et standardisées, communes aux différents laboratoires d'analyse. L'exposition devra être évaluée aussi bien dans les aliments proposés en restauration hors foyer, que ceux préparés ou réchauffés au domicile. Troisièmement, la biodisponibilité et le métabolisme des MRP devront être testés sur des modèles animaux tels que le modèle porcin, beaucoup plus proche de l'homme que les modèles rongeurs souvent utilisés. Des aliments devront être proposés plutôt que des modèles simples d'ingrédients modifiés par réaction de Maillard non représentatifs de la complexité des matrices alimentaires. Enfin l'évaluation toxicologique des MRP devra être mise en œuvre à tous les niveaux : génotoxicité, mutagénicité, cytotoxicité et effets physiologiques y compris sur la flore digestive.

BIBLIOGRAPHIE

- Ahmed M. U., Thorpe S. R. & Baynes J. W., Identification of N epsilon-carboxymethyllysine as a degradation product of fructoselysine in glycated protein. *J. Biol. Chem.*, 1986, 261, 4889-4894.
- Ahmed N., Mirshekar-Syahkal B., Kennish L., Karachalias N., Babaei-Jadidi R. & Thornalley P. J., Assay of advanced glycation endproducts in selected beverages and food by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2005, 49, 691-699.
- Ames J., Hinton D., Crabbe J., Tuohy K. & Gibson G., Glycated proteins: analysis and implications of dietary forms for human health and disease. *Euro. Food Chem. XIII*, 2005, 1, 316-323.
- Ames J. M., Wynne A., Hofmann A., Plos S. & Gibson G. R., The effect of a model melanoidin mixture on faecal bacterial populations in vitro. *Br. J. Nutr.*, 1999, 82, 489-495.
- Bergmann R., Helling R., Heichert C., Scheunemann M., Mading P., Wittrisch H., Johannsen B. & Henle T., Radio fluorination and positron emission tomography (PET) as a new approach to study the *in vivo* distribution and elimination of the advanced glycation endproducts N epsilon-carboxymethyllysine (CML) and N epsilon-carboxyethyllysine (CEL). *Nahrung*, 2001, 45, 182-188.
- Borelli R. C. & Fogliano V., Bread crust melanoidins as potential prebiotic ingredients. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2005, 49, 673-678.
- Cämmerer B., Jalyschko W. & Kroh L. W., Intact carbohydrate structures as part of the melanoidin skeleton. *J. Agric. Food Chem.*, 2002, 50, 2083-2087.
- Delgado-Andrade C., Seiquer I. & Navarro M. P., Comparative effects of glucose-lysine versus glucose-methionine Maillard reaction products consumption: *in vitro* and *in vivo* calcium availability. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2005, 49, 679-684.
- Dittrich R., Hoffmann I., Stahl P., Muller A., Beckmann M. W. & Pischetsrieder M., Concentrations of N epsilon-carboxymethyllysine in human breast milk, infant formulas, and urine of infants. *J. Agric. Food Chem.*, 2006, 54, 6924-6928.
- Erbersdobler H. F., Protein reactions during food processing and storage – their relevance to human nutrition. *Bibl. Nutr. Dieta*, 1989, 43, 140-155.
- Erbersdobler H. F. & Faist V., Metabolic transit of Amadori products. *Nahrung*, 2001, 45, 177-181.
- Finot P. A., Historical perspective of the Maillard reaction in food science. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005a, 1043, 1-8.
- Finot P. A., The absorption and metabolism of modified amino acids in processed foods. *J. AOAC Int.*, 2005b, 88, 894-903.
- Finot P. A. & Magnenat E., Metabolic transit of early and advanced Maillard products. *Prog. Food Nutr. Sci.*, 1981, 5, 193-207.
- Foerster A., Quantitative Studien zu vorkommen und metabolischem Transit alimentärer Maillard-Reaktionsprodukte, in Mathematik und Naturwissenschaften, Dresden, Technische Universität Dresden. 2006, 181.
- Förster A., Kühne Y. & Henle T., Studies on absorption and elimination of dietary maillard reaction products. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005, 1043, 474-481.
- Goldberg T., Cai W., Peppas M., Dardaine V., Baliga B. S., Uribarri J. & Vlassara H., Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2004, 104, 1287-1291.
- Grunwald S., Krause R., Bruch M., Henle T. & Brandsch M., Transepithelial flux of early and advanced glycation compounds across Caco-2 cell monolayers and their interaction with intestinal amino acid and peptide transport systems. *Br. J. Nutr.*, 2006, 95, 1221-1228.
- Henle T., AGEs in foods: do they play a role in uremia? *Kidney Int. Suppl.*, 2003, 84, 145-147.
- Heys K. & Hauber R., Determination of structure of specific C-14 labeled brown polymerisates of sorbose by thermal fragmentations. *Justus Liebig's Ann. Chem.*, 1970, 733, 159-169.
- Hofmann S. M., Dong H. J., Li Z., Cai W., Altomonte J., Thung S. N., Zeng F., Fisher E. A. & Vlassara H., Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes*, 2002, 51, 2082-2089.
- Hofmann T., Studies on melanoidin-type colorants generated from the Maillard reaction of protein-bound lysine and furan-2-carboxaldehyde – chemical characterisation of a red coloured domain. *Eur. Food Res. Technol.*, 1998, 206, 251-258.
- Homma S. & Fujimaki M., Growth response of rats fed a diet containing nondialyzable melanoidin. *Prog. Food Nutr. Sci.*, 1981, 5, 209-216.
- Huebschmann A. G., Regensteiner J. G., Vlassara H. & Reusch J. E., Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*, 2006, 29, 1420-1432.
- Hultsch C., Hellwig M., Pawelke B., Bergmann R., Rode K., Pietzsch J., Krause R. & Henle T., Biodistribution and catabolism of 18F-labeled N-epsilon-fructoselysine as a model of Amadori products. *Nucl. Med. Biol.*, 2006, 33, 865-873.
- Jagerstad M. & Skog K., Genotoxicity of heat-processed foods. *Mutat. Res.*, 2005, 574, 156-172.
- Kato H. & Tsuchida H., Estimation of melanoidin structure by pyrolysis and oxidation. *Prog. Food Nutr. Sci.*, 1981, 5, 147-156.
- Kroes R., Galli C., Munro I., Schilter B., Tran L.-A., Walker R. & Wurtzen G., Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food Chem. Toxicol.*, 2000, 38, 255-312.

- Krug E., Prellwitz W. & Schaffner E., Thermische Eiweissveränderungen und biologische Wertigkeit. *Naturwissenschaften*, 1959, 46, 534-535.
- Liardon L., De Weck-Gaudard D., Philipposian G. & Finot P. A., Identification of N-epsilon-carboxymethyllysine: a new Maillard reaction product in rat urine. *J. Agric. Food Chem.*, 1987, 35, 427-431.
- Lin R. Y., Choudhury R. P., Cai W., Lu M., Fallon J. T., Fisher E. A. & Vlassara H., Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*, 2003, 168, 213-220.
- Lin R. Y., Reis E. D., Dore A. T., Lu M., Ghodsi N., Fallon J. T., Fisher E. A. & Vlassara H., Lowering of dietary advanced glycation endproducts (AGE) reduces neointimal formation after arterial injury in genetically hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis*, 2002, 163, 303-311.
- Mauron J., The Maillard reaction in food; a critical review from the nutritional standpoint. *Prog. Food Nutr. Sci.*, 1981, 5, 5-35.
- Mitsuhashi T., Vlassara H., Founds H. W., Li Y. M., Standardizing the immunological measurement of advanced glycation endproducts using normal human serum. *J. Immunol. Methods*, 1997, 207, 79-88.
- Nair B. M., Oste R., Asp N. G. & Pernemalm P. A., Absorption and distribution of a C(14)-Glucose lysine reaction mixture in the rat. *Prog. Food Nutr. Sci.*, 1981, 5, 217-228.
- Peppia M., Brem H., Cai W., Zhang J.G., Basgen J., Li Z., Vlassara H. & Uribarri J., Prevention and reversal of diabetic nephropathy in db/db mice treated with alagebrium (ALT-711). *Am. J. Nephrol.*, 2006, 26, 430-436.
- Rahbar S., The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. Review. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005, 1043, 9-19.
- Rerat A., Calmes R., Vaissade P. & Finot P. A., Nutritional and metabolic consequences of the early Maillard reaction of heat treated milk in the pig. Significance for man. *Eur. J. Nutr.*, 2002, 41, 1-11.
- Sandu O., Song K., Cai W., Zheng F., Uribarri J. & Vlassara H., Insulin resistance and type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glycotxin intake. *Diabetes*, 2005, 54, 2314-2319.
- Schalkwijk C. G., Is reduction of AGEs in food a potential medical nutrition therapy; are AGEs the real culprits? *IMARS Highlights*, 2006, 1, 8-9.
- Seiquer I., Diaz-Alguacil J., Delgado-Andrade C., Lopez-Frias M., Munoz Hoyos A., Galdo G. & Navarro M. P., Diets rich in Maillard reaction products affect protein digestibility in adolescent males aged 11-14 y. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 83, 1082-1088.
- Somoza V., Wenzel E., Weiss C., Clawin-Radecker I., Grubel N. & Erbersdobler H. F., Dose-dependent utilisation of casein-linked lysinoalanine, N(epsilon)-fructoselysine and N(epsilon)-carboxymethyllysine in rats. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2006, 50, 833-841.
- Taguchi A., Blood D. C., del Toro G., Canet A., Lee D. C., Qu W., Tanji N., Lu Y., Lalla E., Fu C., Hofmann M. A., Kislinger T., Ingram M., Lu A., Tanaka H., Hori O., Ogawa S., Stern D. M. & Schmidt A. M., Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases. *Nature*, 2000, 405, 354-360.
- Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S. & Tornqvist M., Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J. Agric. Food Chem.*, 2002, 50, 4998-5006.
- Thorpe S. R. & Baynes J. W., CML: a brief history. *International Congress Series*, 2002, 1245, 91-99.
- Tressl R., Wondrak G. T., Garbe L. A., Kruger R. P. & Rewicki D., Pentoses and hexoses as sources of new melanoidin-like Maillard polymers. *J. Agric. Food Chem.*, 1998, 46, 1765-1776.
- Tritscher A. M., Human health risk assessment of processing-related compounds in food. *Toxicol. Lett.*, 2004, 149, 177-186.
- Uribarri J., Cai W., Sandu O., Peppia M., 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.
- Uribarri J., Peppia M., Cai W., Goldberg T., Lu M., Baliga S., Vassalotti J. A. & Vlassara H., Dietary glycotoxins correlate with circulating advanced glycation end product levels in renal failure patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 42, 532-538.
- Valle-Riestra J. & Barnes R. H., Digestion of heat-damaged egg albumen by the rat. *J. Nutr.*, 1970, 100, 873-882.
- Vlassara H., Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005, 1043, 452-460.
- Vlassara H., Cai W., Crandall J., Goldberg T., Oberstein R., Dardaine V., Peppia M. & Rayfield E. J., Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, 15596-15601.
- Wenzel E., Tasto S., Erbersdobler H.F. & Faist V., Effect of heat-treated proteins on selected parameters of the biotransformation system in the rat. *Ann. Nutr. Metab.*, 2002, 46, 9-16.
- Zheng F., He C., Cai W., Hattori M., Steffes M. & Vlassara H., Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2002, 18, 224-237.