

Journée scientifique parrainée par

l'Académie d'agriculture de France et l'Académie Nationale de Pharmacie



Produits de glycation avancée, produits de Maillard, alimentation et santé

4 février 2016

AgroParisTech (amphithéâtre Risler) 16 rue Claude Bernard, 75005 Paris
(Entrée libre sur inscriptions à icmg@agroparistech.fr)

9.30 : **Accueil**

10.00-12.00 **Modérateur : Hervé This**

10.00 -10.45 : **Introduction, la question de la délimitation des réactions de Maillard, les enjeux d'une vision claire, par Hervé This, AgroParisTech-INRA.**

Après avoir été longtemps ignorées, les réactions de Maillard sont maintenant invoquées excessivement en science et en technologie des aliments.

Deux attitudes sont possibles : élargir la définition initiale ou restreindre cette définition à la formation d'une base de Schiff. On propose surtout, dans la seconde hypothèse, qui semble plus judicieuse, de chercher des quantifications des réactions de Maillard dans des cas simples et représentatifs.

En 1908, Ling et Malting montrèrent qu'une coloration brune apparaissait dans la bière, en raison de réactions de saccharides et de groupes aminoacides [1]. Ces réactions reçurent ensuite le nom du médecin et chimiste Louis Camille Maillard, de l'Université de Nancy, qui avait observé qu'une coloration brune apparaissait quand on chauffait des sucres réducteurs avec des acides aminés ou avec des protéines. Son article intitulé *Action de la glycérine et des sucres sur les acides α -aminés : cyclo-glycyl-glycines et polypeptides ; mélanoidines et matières humiques* fut publié en 1912 [2].

La Première Guerre mondiale, ainsi des troubles familiaux (Maillard divorça et partit pour l'Algérie) furent sans doute à l'origine de l'oubli des réactions de Maillard [3], et ce jusqu'à la Seconde Guerre mondiale [3]. Toutefois, depuis ce temps, s'est développée une *International Maillard Reaction Society* (IMARS), avec des publications, et la plupart des manuels de science et de technologie des aliments mentionnent aujourd'hui les réactions de Maillard, sans doute en leur accordant trop d'importance [4]. Certains spécialistes des sciences et technologies des aliments vont même jusqu'à classer les réactions de caramélisation dans les réactions de Maillard [5], et, souvent, les réactions de Maillard sont considérées comme responsables de la formation de produits tels que le 5-hydroxyméthylfurfural (5-HMF), qui apparaissent par d'autres réactions : déshydratation intramoléculaire, pyrolyse, thermolyse..., pour lesquelles n'interviennent pas de base de Schiff [5].

Afin d'éviter d'élargir inconsidérément la catégorie des "réactions de Maillard" (l'histoire des sciences montre que l'on gagne souvent en précision quand on précise les catégories intellectuelles), on propose de limiter celle-ci aux interactions entre groupes amines et unités α -hydroxycarbonyles d'un sucre réducteur [6], ce qui engendre des composés d'Amadori ou de Heyn. Cette réaction peut être suivie d'une cascade d'autres réactions, soit entre les produits de la réaction initiale, soit avec des produits formés par des dégradation indépendantes de saccharides ou d'acides aminés.

Toutefois il serait sans doute bon, pour les sciences des aliments, que l'on puisse déterminer quantitativement l'importance réelle des réactions de Maillard, lors d'un traitement thermique d'aliments complets, et pas seulement de systèmes modèles. Cette question a été récemment posée par l'Académie d'agriculture de France. Plus précisément, on a considéré qu'il serait bon de commencer les travaux par la question précise suivante : de combien de changements de la composition la réaction de Maillard est-elle directement responsable lors du traitement thermique d'un tissu musculaire de *Bos taurus* ? Pour une telle détermination, on devra séparer de nombreuses dimensions : couleur, odeur, nutriments... Pour ce qui concerne la couleur, par exemple, la communauté scientifique gagnerait à identifier quelle proportion du changement de couleur (apparition d'un brunissement) est due directement aux réactions de Maillard. La question n'est pas simple, même pour cette première question, car de nombreux composés organiques chauffés en phase aqueuse brunissent ; par exemple, de nombreux composés colorés apparaissent par (retro)aldolisation/déshydratation de saccharides, que ceux-ci soient ou non attachés à des protéines ou à d'autres sources d'azote [7] [8]. Même des composés organiques simples tels que l'acide acétique brunissent quand ils sont thermolysés ou pyrolysés.

On pourrait également se focaliser sur des composés particuliers, tel le 5-HMF [9], qui peuvent provenir de la déshydratation du fructose ou du glucose, de la cellulose [10], par exemple, et qui pourrait se décomposer en oximes [11], phénylhydrazone [12], p-nitrophenylhydrazone [13], semioxamazine [14], semicarbazone [15] ou azine [16]. La question posée serait alors : quelle proportion de 5-HMF finalement présente dans une viande grillée est-elle due aux réactions de Maillard, et quelle proportion est-elle due aux autres réactions ?

Un siècle après la découverte de Maillard, il est temps que la communauté des sciences et technologies des aliments prenne la juste mesure des réactions de Maillard.

References

1. Ling, A.R. & Malting, J. (1908) *J. Inst. Brew.*, 14:494-521.
2. Maillard, L.-C. (1912) 'Action Des Acides Amines Sur Les Sucres. Formation Des Melanoidins Par Voie Methodique' in *Compt.Rend.* 154, 66-68
3. Rivail, J. L. Louis Camille Maillard, "bienfaiteur de l'humanité". Communication de l'Académie Stanislas, Nancy, 15 April 2005.
4. Hodge, J.E. (1953) 'Chemistry of Browning Reactions in Model Systems' in *J. Agric. Food Chem.* 1, 928-943
5. Smets K.; Schreurs, S.; Carleer, R.; Yperman, J. Valorization of raspberry seed cake by flash and slow pyrolysis: Product yield and characterization of the liquid and solid fraction. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jaap.2014.03.014>
6. Yaylayan, V. Classification of the Maillard reaction: A conceptual approach, *Trends in Food Science & Technology*, 1997, 8, 13-18
7. Rizzi, G.P. (1997) 'Chemical Structure of Coloured Maillard Reaction Products' in *Food Reviews International* 13, 1-28
8. Hoffman, T. (1999) 'Quantitative Studies on the Role of Browning Precursors in the Maillard Reaction of Pentoses and Hexoses with L-alanine' in *Eur. J. Food Technol.* 209, 113-121
9. Despax-Machefel, S. Développement de méthodologies de synthèse d'hydroxyméthylfurfural à partir de biomasse lignocellulosique. PhD Reims-Champagne Ardennes University, 15 December 2013.
10. Lewkowksi, H. Synthesis, Chemistry and Applications of 5-Hydroxymethyl-furfural And Its Derivatives, *ARKIVOC*, 2001, I, 17-54.
11. Bonner, W.A.; Roth, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 5454.
12. Cottier, L.; Descotes, G.; Neyret, C.; Nigay, H. *Industries Aliment. Agric.*, 1989, 567-570.
13. The iodine-catalysed conversion of sucrose into 5-hydroxy-methylfurfuraldehyde
T. G. Bonner, E. J. Bourne and M. Ruskiewicz, *J. Chem. Soc.*, 1960, 787
14. Morikawa, S. *Noguchi Kenkyusho Jiho*, 1978, 21, 25-33.
15. Mednick, M. L. *Chem. Eng. News*, 1961, 11, 75.
16. Mednick, M. L. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 398-403.

10.45-11.30: Données récentes sur les réactions de Maillard et produits de glycation par Frédéric Tessier, Université Lille-2/INSERM U995-LIRIC

Louis Camille Maillard a décrit, il y a un peu plus de cent ans, une réaction chimique entre les sucres réducteurs et les protéines. Cette réaction, qui, depuis, porte son nom, conduit à la formation d'un nombre illimité de molécules, aussi bien dans notre corps à 37 °C que dans les aliments généralement transformés à de plus hautes températures.

Après que les biologistes ont démontré les effets délétères sur la santé des produits de glycation avancée (AGEs en anglais) qui se forment et s'accumulent dans nos organes, la question relative à la toxicité des AGEs alimentaires (*dietary AGEs* ou *dAGEs* en anglais) s'est alors posée. Cela fait un peu moins de 20 ans que le devenir biologique des dAGEs et autres produits de Maillard ingérés suscite la curiosité des scientifiques, chimistes, biologistes, toxicologues et autres physio-pathologistes.

Différentes études, plus ou moins rigoureuses, ont tenté de comprendre quelle pouvait être la toxicité des dAGEs. La diversité des modèles utilisés (exposition de cellules isolées, expérimentation animale, études épidémiologiques et d'intervention...), la variété des matrices alimentaires testées (AGEs pur, en cocktail ou dans des matrices alimentaires) et la multiplicité des doses testées (pas toujours réalistes) rendent délicate la comparaison des études entre elles. Malgré l'abondance de la littérature sur le sujet, il est encore difficile de conclure quant à l'activité biologique des produits de Maillard ingérés.

Cela a bien sûr été au centre des débats du dernier symposium international sur la réaction de Maillard (Tokyo, 1-4 septembre 2015). Et aujourd'hui, nous faisons le constat que la difficulté du sujet réside principalement dans la diversité des dAGEs et autres produits de Maillard étudiés.

Parmi les **Bons**, nous pouvons citer les composés odorants, qui par leurs caractéristiques physicochimiques, apportent au consommateur un plaisir certain, indispensable à l'atteinte de l'équilibre alimentaire. Un autre groupe de produits de Maillard appelé « mélanoidines » semble pouvoir être classé parmi les Bons. Ces mélanoidines, que nous trouvons essentiellement dans les aliments fortement chauffés (café, pain, biscuits...), auraient en effet des propriétés antioxydantes et prébiotiques. Leur effet sur le microbiote intestinal soulève aujourd'hui de nombreuses questions.

Parmi les **Brutes**, nous pouvons sans doute classer les AGEs initialement découverts *in vivo* et impliqués dans les complications du diabète, l'insuffisance rénale et les maladies dégénératives. Les plus étudiés aujourd'hui sont la carboxyméthyl-lysine (CML), l'hydro-imidazolone dérivée du méthylglyoxal (MG-H1), la pyrrolidine et un précurseur majeur d'AGEs : le méthylglyoxal. Ces composés sont retrouvés dans l'alimentation à des teneurs variables. Ils sont absorbés au niveau intestinal et partiellement excrétés. Leurs effets possiblement délétères sur la santé ont conduit des chercheurs américains à les renommer *glycotoxins*.

Enfin nous pouvons classer l'acrylamide et les amines hétérocycliques parmi les **Truands**. Ces derniers, bien connus en tant que contaminants chimiques des matrices alimentaires, sont formés par réaction de Maillard. Leur toxicité à forte dose (neurotoxicité, carcinogénicité, reprotoxicité...) est très bien documentée et ne fait aucun doute. Cependant la nocivité de ces composés néoformés aux doses trouvées dans notre alimentation reste incertaine.

En conclusion, les données scientifiques sur les effets biologiques, bénéfiques ou délétères, des dAGEs et autres produits de Maillard restent insuffisantes pour conclure définitivement et proposer une quelconque recommandation. La plupart des effets observés par notre équipe et d'autres laboratoires doivent encore être confirmés par des travaux plus approfondis.

11.30-12.00: **Réaction de Maillard et molécules odorantes par Céline Jouquand, Institut Polytechnique LaSalle Beauvais**

Le goût se définit comme un ensemble de sensations olfactives (ex : arôme poulet, arôme café), gustatives (ex : sucré, acide) et somesthésiques (ex : piquant, astringent). Le système olfactif qui est stimulé par les molécules odorantes soit par voie orthonasale (odeur) soit par voie rétronasale (arômes) contribue de façon très significative à l'élaboration du goût chez l'homme. Sans les molécules odorantes et sans la réaction de Maillard, qui en produit une diversité importante, les aliments nous paraîtraient bien fades.

Avec les mélanoidines, pigments bruns de la réaction de Maillard, les molécules odorantes sont la « partie visible » de cette réaction. Elles sont responsables de l'arôme si particulier de la viande rôtie ou grillée, du poisson à la vapeur, du café, du chocolat, du pain et, de manière générale, de tous les aliments cuits ou traités thermiquement (torréfaction, séchage, stérilisation, etc.).

Ces molécules appartiennent à différentes classes chimiques, parmi lesquelles on trouve des aldéhydes, des cétones, des alcools, des composés soufrés, mais, surtout, des composés hétérocycliques tels que des pyrazines, des furanes, des thiophènes, des thiazoles, etc.

Contrairement aux produits d'Amadori ou aux composés dicarbonylés produits à un stade précoce de la réaction de Maillard, les composés odorants générés plus tardivement dans la cascade de réactions sont présents dans les aliments à de très faibles concentrations, allant de 0.001 à 10 mg/kg. Leur seuil de perception, souvent très bas, leur permet d'avoir un impact décisif sur l'appétence des aliments, même à de faibles concentrations.

Les aldéhydes issus de la dégradation de Strecker, réaction de dégradation oxydative d'un acide aminé en présence d'un composé dicarboxylé, sont souvent cités comme des composés clés dans le développement de l'arôme des produits alimentaires ; les pyrazines sont également identifiées comme dominantes dans l'arôme de produits torréfiés tels que le café, le cacao ou la chicorée. De nombreuses études se sont intéressées à l'identification des précurseurs de ces composés odorants dans des milieux modèles d'acides aminés et de sucres. Par exemple, l'alanine a été identifiée comme l'acide aminé nécessaire à la formation de certaines pyrazines responsables de l'arôme de bœuf rôti [1]. Des études utilisant des précurseurs marqués au ^{13}C ont permis une avancée importante dans l'identification des voies réactionnelles qui aboutissent à la formation de ces composés odorants [2-3]. Un des objectifs est de pouvoir proposer des précurseurs adéquats à ajouter avant le traitement thermique pour renforcer ou moduler l'arôme d'un aliment.

Il est important de souligner que ces molécules odorantes, marqueurs de la qualité des aliments, peuvent être générées de façon concomitante à d'autres molécules telles que l'acrylamide ou les amines hétérocycliques considérées comme des contaminants chimiques des matrices alimentaires. Plusieurs études ont montré que la formation de pyrazines était fortement corrélée à celle de l'acrylamide dans des milieux modèles [4-5]. Cependant il convient de rester prudent puisque dans un produit alimentaire complexe tel que la chicorée torréfiée, cette corrélation n'est plus vérifiée [6].

Références

1. Cerny, C., Grosch, W., 1994. Precursors of ethyldimethylpyrazine isomers and 2,3-diethyl-5-methylpyrazine in roasted beef. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **198**: 210-214.
2. Schieberle, P., 2005. The carbon module labelling (CAMOLA) technique- a useful tool for identifying transient intermediates in the formation of Maillard-type target molecules. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2043**: 236-248.
3. Cerny, C., Davidek, T., 2003. Formation of aroma compounds from ribose and cysteine during the Maillard reaction. *J. Agric. Food Chem.* **51**: 2714-2718.
4. Ehling, S., Shibamoto, T., 2005. Correlation of acrylamide generation in thermally processed model systems of asparagine and glucose with color formation, amounts of pyrazines formed, and antioxidative properties of extracts. *J. Agric. Food Chem.* **53**: 4813-4819.
5. Koutsidis, G., De La Fuente, A., Dimitriou, C., Kakoulli, A., Wedzicha, BL., Mottram, DS., 2008. Acrylamide and pyrazine formation in model systems containing asparagine. *J. Agric. Food Chem.* **56**: 6105-6112.
6. Jouquand, C., Basso, M., Loaec, G., Tessier, F.J., 2013. Impact of raw material composition and agronomics factors on aroma profile of coffee substitutes. Second International Congress on Cocoa, Coffee and Tea. 9th-11th October, Naples, Italy.

Pause déjeuner libre

14-15-16.20 Modérateur: Jean-Luc Wautier

14.15- 14.35 : **Réactions de Maillard et santé, par Jean-Luc Wautier, Université Denis Diderot Paris.**

Les produits de glycation avancée (AGE) résultent de la condensation entre la fonction réductrice d'un sucre et la fonction NH_2 libre d'un acide aminé libre d'une protéine.

À la suite de cette première étape, un réarrangement moléculaire a lieu, qui aboutit ensuite à la formation de produits de Maillard et d'AGE. Les AGE se produisent dans la nature, lors de la préparation d'aliments ou dans l'organisme. La glycation peut provoquer l'opacification du cristallin en induisant des réactions réticulant les protéines. Des récepteurs spécialisés (RAGE, Galectin 3...) fixent les AGE. La liaison au RAGE provoque la formation de radicaux libres, qui ont un effet délétère, mais jouent aussi le rôle de messenger intracellulaire, modifiant les fonctions des cellules. En particulier, au niveau des cellules endothéliales, la fixation des AGE sur le récepteur RAGE provoque une augmentation de la perméabilité vasculaire. La liaison des AGE au récepteur, au niveau de l'endothélium, mais aussi des monocytes-macrophages, conduit à la production de cytokines, de facteurs de croissance, à l'expression de molécules d'adhérence, à l'enclenchement d'une activité pro coagulante.

En clinique humaine, le composé de glycation le plus anciennement utilisé est le taux d'HbA1c. Ce biomarqueur historique sera peut-être supplanté par la mesure d'autres produits de glycation. Le RAGE soluble ou sRAGE

peut être un biomarqueur. En effet, les patients diabétiques de type 2 qui ont un taux bas de sRAGE ont une rétinopathie et une néphropathie plus sévères que ceux qui ont un taux élevé de sRAGE (1,2).

Des mesures diététiques ou thérapeutiques peuvent limiter l'effet délétère des AGE.

De nouvelles classes de médicaments sont apparues : inhibiteurs des cotransporteurs du sodium et du glucose 1 ou 2 (SGLT1 ou SGLT2), les gliflozines et des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), les gliptines qui, en association avec la metformine ou l'insuline, diminuent le taux d'HbA1c, le poids et la pression artérielle. Cependant le nombre des patients inclus et les effets secondaires, en particulier infectieux, ont fait émettre des réserves quant à leur utilisation dans le traitement du diabète (3). Une étude plus récente (4), incluant 7000 patients diabétiques de type 2 recevant un traitement antidiabétique classique, étudie l'effet de l'association de l'Empagliflozine versus placebo. Les patients traités par l'Empagliflozine ont un taux de mortalité de cause cardiovasculaire plus faible. Ces nouveaux résultats relancent le débat.

Références

1. Wautier J-L., Wautier M-P. Soluble Receptor for Advanced glycation end products : a biomarker for microangiopathy in type II diabetes. *Journal of Hematology and Thromboembolic diseases*. 2014 ; 2 (2).
2. Wautier M-P., Wautier J-L. Advanced glycation end products and retinal vascular lesions in diabetes mellitus. *Austin Journal of Endocrinology and Diabetes* 2015; 2 (1) 1034.
3. Cefalu WT, Riddle MC. SGLT2 inhibitors: The latest "new kids on the block". *Diabetes Care* 2015; 38: 352-354
4. Zinman B., Wanner C., Lachin JM. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2015 September 27 (Epub ahead of print).

14.35- 15.05: Produits de glycation, de glyco-oxydation, vieillissement vasculaire et rénal par

Eric Boulanger, Université Lille-2/INSERM U995-LIRIC

Dans le domaine de la biologie-santé, beaucoup de travaux de recherche fondamentale ou clinique ont été conduits concernant les effets délétères des produits de glycation endogènes. En revanche, les effets santé de la glycation exogène, celle venant de l'alimentation ou de solutions de perfusion ou de nutrition à base de glucose, sont méconnus.

On parle plus souvent de « glycation » en biologie-santé, et de réaction de Maillard en nutrition. Ces deux mondes se rejoignent actuellement autour de cette même réaction, et l'on ne peut que s'en réjouir !

Les produits de glycation avancée (AGE pour *Advanced Glycation End-products*) sont des toxines endogènes néoformées aux cours du diabète, de l'insuffisance rénale et du vieillissement. La glycation est une théorie du vieillissement¹. Les AGE sont formés suite à la liaison non-enzymatique et irréversible d'un sucre à une protéine. Les AGE ont des effets délétères vasculaires (athérosclérose), rénaux, rétiniques, mais également cérébraux (Alzheimer) et cutanés. Les AGE exercent leur toxicité selon trois mécanismes : la glycation *in situ*, les dépôts d'AGE et l'interaction avec le récepteur aux AGE (RAGE). Le RAGE est un récepteur exprimé notamment par les cellules endothéliales. Son activation induit une dysfonction endothéliale. L'AGE ayant la plus haute affinité pour le RAGE est la carboxyméthyl-lysine (CML).

On connaît un certain nombre d'effets cellulaires *in vitro* de la CML. On connaît les effets des aliments trop cuits dans des modèles animaux. En revanche, on ignore les effets de la CML ou de l'acrylamide alimentaire sur le vieillissement.

Depuis la « crise de l'acrylamide », en 2002, quand une équipe suédoise a mis en évidence la présence de ce produit de glycation dans notre alimentation (frites, chips, café...), un intérêt certain est porté à la glycation alimentaire. Il est important de souligner que les AGE sont retrouvés en excès dans les aliments riches en sucres et protéines, ce d'autant plus qu'ils subissent une étape de cuisson. C'est le cas notamment de la CML.

Nos recherches à Lille, sont centrées sur les effets santé des produits de glycation alimentaires, notamment sur l'induction d'une inflammation et d'un vieillissement accéléré. Nous démontrons que l'acrylamide et son métabolite (le glycidamide) altèrent la viabilité et accélèrent le raccourcissement des télomères des cellules vasculaires *in vitro* (HUVEC, *Vascular Umbilical Vein Endothelial Cell*). L'acrylamide ajouté dans l'eau de boisson des souris accélère leur rigidité artérielle². Nous montrons également que la CML alimentaire induit une dysfonction endothéliale et une rigidité artérielle prématurée (accélération de l'onde de pouls par IRM) chez la

souris. Les souris dont le gène du RAGE a été invalidé sont protégées contre ce vieillissement vasculaire accéléré par ce produit de glycation alimentaire qu'est la CML³.

Nos derniers travaux, non encore publiés, démontrent que la glycation alimentaire participe à l'inflammation intestinale. Des souris dont le gène codant RAGE a été invalidé sont protégées de la fibrose intestinale. Dans un modèle d'exposition au long cours (3/4 de vie) à la CML alimentaire, nous montrons que les souris développent une fibrose rénale importante (glomérulosclérose) qui n'est pas retrouvée avec un régime normale. Les souris dont le gène codant RAGE a été invalidé sont protégées de ce vieillissement accéléré.

Enfin les effets cumulés des produits de glycation alimentaires ajoutés aux effets des AGE endogènes (diabète, insuffisance rénale, vieillissement) ne sont pas connus. Les recherches doivent amener à définir précisément quels sont les effets santé des produits de glycation alimentaires et, surtout, à préciser l'éventuel intérêt à en contrôler leur formation et leur présence dans nos aliments : « mieux cuire pour mieux vieillir » !

Références

7. Roca F, Grossin N, Chassagne P, Puisieux F, Boulangier E. Glycation: the angiogenic paradox in aging and age-related disorders and diseases. *Ageing Res Rev.* 2014;15:146-60.
8. Sellier C, Boulangier E, Maladry F, Tessier FJ, Lorenzi R, Nevière R, Desreumaux P, Beuscart JB, Puisieux F, Grossin N. Acrylamide induces accelerated endothelial aging in a human cell model. *Food Chem Toxicol.* 2015;83:140-5.
9. Grossin N, Auger F, Niquet-Leridon C, Durieux N, Montaigne D, Schmidt AM, Susen S, Jacolot P, Beuscart JB, Tessier FJ, Boulangier E. Dietary CML-enriched protein induces functional arterial aging in a RAGE-dependent manner in mice. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59:927-38.

15.05- 15.35 : Glycation et vieillissement de la peau par Hervé Pigeon, *L'Oréal, Recherche & Innovations*.

La peau subit le processus de vieillissement et des modifications importantes sont observées. Avec les années, la peau humaine devient plus sèche, plus fine, des taches apparaissent, l'élasticité diminue et la rigidification augmente, des ridules et rides se creusent. Ces observations résultent de la superposition d'un vieillissement chronologique intrinsèque (individuel, génétique) et d'un vieillissement extrinsèque (dépendant de facteurs extérieurs tels que les UV, la pollution, et le mode de vie).

Une des causes responsable du vieillissement de la peau est l'apparition des produits terminaux de glycation (PTG ou AGEs : *Advanced Glycosylation End Products*) au cours de la vie. La réaction de glycation consiste en une réaction non-enzymatique entre un sucre et une fonction amine libre d'un acide aminé (Lys, Arg) d'une protéine. Cette réaction ne se produit pas uniquement dans la peau ; en effet, les AGEs sont également retrouvés au niveau du rein, du cristallin, des vaisseaux, etc.

Les AGEs altèrent l'homéostasie de la peau en modifiant sa biologie. En effet, les conséquences sont multiples, incidence sur la viabilité cellulaire, une activation de synthèses de molécules (macromolécules de la matrice extracellulaire, cytokines) et l'activation d'enzymes de dégradation de la matrice (métalloprotéases). De plus, l'effet des UV sur certains AGEs libère dans la matrice environnante des formes réactives de l'oxygène (FRO) pouvant induire des effets délétères supplémentaires et potentialise l'apparition des AGEs. Il existe probablement une relation très étroite entre le phénomène d'élastose et la présence d'AGEs. Des inhibiteurs sont décrits dans la littérature pour lutter contre cette réaction irréversible (ex : aminoguanidine).

Pour essayer de comprendre les conséquences de la glycation dans la peau, un système de peau reconstruite a été développé avec une partie dermique contenant du collagène modifié par glycation. Ce système permet de mettre en évidence des modifications dermiques et épidermiques dues à la glycation (synthèse de macromolécules, cytokines, métalloprotéases). En présence de collagène modifié par glycation, le processus de différenciation de certaines cellules peut être modifié. Notre système permet de montrer également l'importance que pourrait avoir la glycation dans l'installation d'un vieillissement de la peau photo-induit.

En conclusion, au niveau de la peau, la glycation est impliquée dans le vieillissement qui est un processus multifactoriel et affecte, directement et indirectement, à la fois les cellules, leurs synthèses et l'organisation de la matrice.

Mots clés:

Vieillessement, peau, AGEs, glycation, RAGE, peau reconstruite, fibroblastes

15.35- 16.20 : **Produits de Maillard et cancer par Claude Monneret, Institut Curie Paris.**

Les nombreux produits issus de la réaction de Maillard sont communément appelés AGE (*Advanced glycation End products*) ou PTG (produits terminaux de glycation). Non seulement ils sont à l'origine des mécanismes de vieillissement de l'organisme, mais également de dysfonctionnement du métabolisme de nos cellules. Bien plus, certains, en particulier les amines aromatiques et l'acrylamide, seraient responsables de la survenue de cancers.

A côté des composés dicarbonylés (méthylglyoxal, dihydroxycétone...) et des furanes et furfurals, les amines issues de la réaction de Maillard sont de structures très variées (thiazolidines, imidazoles, pyrazines...). La plupart de ces amines sont considérés comme des inducteurs de mutations géniques (test de Ames), en particulier les amines hétérocycliques qui se forment à la surface de viandes et des poissons cuits. Des données épidémiologiques ont montré que les consommateurs de viande grillée, source également d'hydrocarbures polycycliques aromatiques, ont un risque plus élevé de cancer du sein ou du colon [1] Des études plus récentes laissent même penser que la consommation de viande fumée pourrait provoquer d'autres cancers, pas uniquement dans le tractus gastro-intestinal. Une étude de 2012, par exemple, établit un lien entre consommation de viande fumée et cancer du sein [2].

Découvert, en 2002, dans les produits alimentaires riches en amidon, l'acrylamide a fait l'objet de nombreuses études en vue de déterminer son éventuel pouvoir cancérigène. Ces études ont montré que l'acrylamide alimentaire n'est pas associée à un risque de cancer rénal, colorectal, du sein et de l'ovaire ou encore de la prostate. L'absence de risque de cancer œsophagien a été rapportée par un consortium européen [3]. Seul un éventuel risque de cancer colorectal, plus particulièrement chez les hommes [lié à des mutations de KRAS et d'APC (gène de la polypose adénomateuse du colon)] a été signalé par un autre groupe [4]. Enfin en 2015, une méta-analyse est venue confirmer [5] le faible risque de cancers dus à l'acrylamide.

Toutefois, en février 2013, le CIRC (*Centre International de Recherche contre le Cancer*) maintenait sa position en ce qui concerne le caractère potentiellement cancérigène de l'acrylamide.

Références :

1. Fritz W, Soûs K. Smoked food and cancer. *Bibl Nutr Dieta*. 1980; 29: 57-64.
2. Lee H, *et al*; SULT1A1 Arg213His polymorphism, smoked meat, and breast cancer risk: a case-control study and meta-analysis. *DNA Cell Biol*. 2012; 31(5):688-99.
3. Lujan-Barroso L *et al*. Dietary intake of acrylamide and esophageal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Causes Control*. 2014; 25(5): 639-46.
4. Hogervorst JG *et al*. Dietary acrylamide intake and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. *Carcinogenesis* 2014; 35(5): 1032-8.
5. Pelucchi C, *et al*. Dietary acrylamide and cancer risk: an updated meta-analysis. *Int J Cancer* 2015; 136(12): 2912-22.;

16.20 : **Conclusions**

Organisateurs : Hervé This, Jean-Luc Wautier

Comité scientifique : Frédéric Tessier, Hervé This, Jean-Luc Wautier