

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire

كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Sciences de
La Nature et de la Vie
Filière: Sciences Biologiques

Option : Toxicologie fondamentale et appliqué

Thème

L'acrylamide dans les aliments : une préoccupation de
santé publique

Membres de Jury

Président : Dr. Zouaghi MF
Examinatrice : M^{me} . Bounar A
Encadrant : M^{me} . Kribeche A



Présenté par

M^{elle}: Boumahrouk Roumaissa
Belhimeur Hanine
Boukhemkhem Chams Adoha

Année Universitaire 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciement

Tout d'abord, louange à « Allah » qui nous a guidé sur le droit chemin tout au long du travail et m'a inspiré les bons pas et les justes reflexes. Sans sa miséricorde, ce travail n'aurait pas abouti.

*Nous remercions nos très **chers parents, nos familles et nos amis** qui grâce à leurs prières et leurs encouragements, nous avons pu surmonter les obstacles, nous remercions également toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'exécution de ce travail.*

*Nos remerciements les plus chaleureux s'adressent bien entendu à notre encadreur **M^{me} kribèche**, qui nous a orientées avec ses conseils judicieux, pour son aide précieux, ses conseils, sa gentillesse, et le temps qu'elle nous a consacré.*

*Nos vifs remerciements vont également aux **membres du jury** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

Dédicaces

Je Dédie ce modeste travail

À mon cher père MOHAMMED

Qui mort que dieu lui fasse miséricorde et le place dans ses paradis, Qui se sont dépensés pour moi sans compter et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance, qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et me protéger.

À ma cher mère HABIBA

Qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite.

À mes frères et sœurs

(BILAL, IDRIS, ABD ALWAHID, HAROUN, ASSIA, ANISSA) et aussi les petites enfants (siradj, sidra, yasser, diyaa) et Ma grande nièce MALAK J'en te souhaitant le brillant avenir que tu mérites.

Je leur souhaite bonheur et réussite dans leur vie quotidienne et pratique.

À Mme KRIBECH

A été un grand apport pour la réalisation de ce travail ses orientations ainsi que son soutien moral et scientifique. Son encadrement était de plus exemplaire.

À ma binôme ROUMAÏSSA ET HANINE et sa famille.

À mes collègues de l'université À tous mes amis.

À toute ma promotion de Master 2 Toxicologie 2022-2023.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce Travail soit possible, je vous dis merci.

DOHA

Dédicaces

A ma très chère mère SAMIA

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles

A mon très cher père TAHER

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection

A mes belles sœurs ASMA, Wafa et ANFAL et mon très cher frère ALI

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite

A ma binôme HANINE et DOHA et sa famille

A mes meilleurs amis qui m'ont toujours encouragé CHADIA, HIBA ET BOUCHRA

A tous ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité

A tous ce que j'aime

Enfin, à tous les gens qui m'ont aidé dans ma vie

ROUMAISSA

Dédicaces

A ma très chère mère Hayet

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles

A mon très cher père cherif

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection

Mon très cher frère Walid

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite

À ma binôme Roumaïssa et DOHA et sa famille

A mes meilleurs amis qui m'ont toujours encouragé HIBA ET BOUCHRA

A tous ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité

A tous ce que j'aime

Enfin, à tous les gens qui m'ont aidé dans ma vie

Hanine

Table des matières

Liste des d'abréviation	I
Liste tableaux	II
Liste des figures	III
Introduction générale	1
Chapitre I : Généralité sur l'acrylamide	
1. Introduction.....	3
2. Définition et structure de l'acrylamide	3
3. Sources de l'acrylamide.....	4
4. Propriétés physico-chimiques de l'acrylamide	4
5. Méthodes pour la détection d'acrylamide dans les aliments	6
A. Méthodes standards.....	6
B. Méthodes de détection rapide	7
Chapitre II : L'acrylamide dans les aliments	
1. Les aliments riches en acrylamide	8
2 . Mécanismes de formation de l'acrylamide dans les aliments.....	9
2.1. Réaction de Maillard	10
2.1.1. Description de la réaction	10
2.1.2. Les produits de Maillard indésirables dans les aliments	14
2.1.3. Les produits précoces de la réaction de Maillard	15
2.1.4. Les produits avancés de la réaction de Maillard	16
2.1.5. Les produits terminaux de la réaction de Maillard ou mélanoidines	17
3. Les conditions de la formation de l'acrylamide	18
3.1. Les facteurs réactionnels	18
A. L'activité de l'eau	18
B. La température et la durée da chauffage	18

C. Le PH du milieu réactionnel	19
3.2. Les réactants	19
A. Nature des sucres réducteurs	19
B. Nature de l'acide aminé	19
C. Influence du ratio ose /acide aminé	20

Chapitre III : L'acrylamide et la santé

1. Les biomarqueurs d'exposition à l'acrylamide par voie alimentaire	21
1.1. Les biomarqueurs d'exposition	21
1.2. Les biomarqueurs d'effets	22
2. Métabolisme de l'acrylamide	22
A. Absorption	22
B. Distribution	22
C. Métabolisme	23
D. Excrétion	23
3. Toxicité de l'acrylamide	24
3.1. Toxicité aiguë	24
3.2. Toxicité chronique	24
A. Cancérogénicité	25
B. Neurotoxicité	26
C. Génotoxicité	26
D. Immunotoxicité	27
E. Toxicité reproductive	27
F. Hépatotoxicité	27
4. Caractérisation du risque	28
5. Gestion de risque : recommandations des experts	29
Conclusion	30
Références bibliographiques	31

Liste des abréviations

AAMA	N-acétyl-S-(2- carbamoyléthyl) cystéine
AAVal	N- (2-carbamoyléthyl) valine
ACR	Acrylamide
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGPI	Acides gras poly-insaturés
AGEs	Anglais Advanced Glycation End-products
3-APA	3-désamination Aminopropionamide
CL	Chromatographie liquide
CLHP	Chromatographie liquide haute performance
CLUP	Chromatographie liquide ultra-performance
CML	Carboxyméthylllysine
CPG	Chromatographies en phase gazeuse
DJA	Dose Journalière Admissible
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
FAO	L'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
FL	Fructoselysine
GAMA	N-acétyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl) cystéine
GAVal	N-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl) valine
Hb	Hémoglobine
HMF	Hydroxyméthylfurfural
IARC	International Agency for Research on Cancer
INRS	Institut National de Recherche et de sécurité
JECFA	Joint Expert Committee on Food .Additiies
ME	Marge d'exposition
MRPs	Maillard Réaction Product

NACP	N-acétylcystéine-S-propionamide
NOAEL	Non observed adverse effect level
OMS	L'Organisation Mondiale de la santé
RAGE	Receptors for advanced Glycation End Products
SM	Spectrométrie de masse
SNFA	Swedish National Food administration

Liste des tableaux

Tableau 01 : Paramètres physico-chimiques de l'acrylamide	5
Tableau02 : Niveaux d'acrylamide dans différents aliments	8
Tableau 03 :Exemples de produits de Maillard retrouvés dans les aliments consommés	17

Liste des Figures

Figure 01 : Formule chimique de l'ACR	4
Figure 02 : Réactivité de l'acrylamide	6
Figure 03 : La formation de la couleur des aliments	9
Figure 04 : Mécanismes de la formation d'ACR	10
Figure 05 : Schéma réactionnel simplifié de la réaction de maillard.....	12
Figure 06 : Formation de molécules bioactives à partir des produits de Maillard.....	15
Figure 07 :Variation de la teneur en acrylamide en fonction du couple temps/température	18

Introduction Générale

Introduction Générale

Parmi les substances toxiques naturelles, certaines sont de plus en plus étudiées de nos jours en raison de leur potentiel carcinogène et de la nature des aliments dans lequel on les trouve. Parmi celles-ci, on retrouve les produits de réaction de Maillard, qui sont formés lors de la cuisson d'un aliment et sont responsables de la couleur, de l'odeur et du goût particulier des aliments cuits (viandes et produits de boulangerie surtout) [1]. Parmi la multitude de produits issus de cette réaction et connus à ce jour, on retrouve l'acrylamide (ACR) ou 2-propénamide, un composé vinylique transparent, inodore et soluble dans l'eau pouvant facilement s'assembler en polymères (polyacrylamide) et qui est largement utilisé en génie chimique depuis les années 50 dans différentes applications industrielles surtout sous forme de polymère, le polyacrylamide, comme flocculant pour le traitement des eaux notamment. Après l'annonce faite le 24 avril 2002 par l'autorité nationale suédoise chargée de l'alimentation selon laquelle on a observé la présence à des niveaux élevés d'ACR, connu comme cancérigène chez les animaux de laboratoire, dans les aliments contenant des féculents cuits à haute température tels que les produits à base de pomme de terre et le pain [2].

L'ACR est une substance cancérigène et génotoxique et les niveaux actuels d'exposition à l'ACR suscitent des préoccupations en ce qui concerne les effets cancérigènes pour tous les groupes d'âge. Etant donné que l'ACR est présente dans un large éventail d'aliments de consommation courante, cette préoccupation s'applique à tous les consommateurs, mais les enfants sont le groupe d'âge le plus exposé sur base du poids corporel, l'ACR est classé en groupe 2A « probablement cancérigène », ce qui signifie que les indices du caractère cancérigène sont limités chez l'homme mais suffisants chez l'animal, sans toutefois que l'on connaisse encore le mécanisme exact de la toxicité [3].

Depuis la détection d'ACR dans différents types d'aliments, le Comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires (JECFA) a conclu que l'ACR constitue un risque pour la santé humaine, puisqu'il peut induire des cancers et des mutations héréditaires chez les animaux de laboratoire. L'ACR avait déjà suscité des inquiétudes liées à l'exposition de personnes à cette substance du fait de la consommation d'eau, de boisson ou de certaines activités professionnelles [4].

Aucune information complète sur ce composé dans les aliments et ses effets sur l'être humain n'est encore disponible et l'organisation mondiale de santé (OMS) n'a pas modifié ses conseils alimentaires de base. L'OMS recommande de consommer davantage de fruits et de légumes et moins d'aliments contenant des matières grasses [5].

Introduction Générale

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à d'étudier l'ACR dans les aliments comme préoccupation de santé publique vu les évaluations de risques menées ces dernières années au niveau mondial concluent à la nécessité de réduire l'exposition alimentaire des consommateurs à l'ACR.

Ce travail présente tout d'abord des généralités concernant l'ACR à savoir sa structure, leurs sources d'exposition, puis fait le point sur sa formation et son dosage dans les aliments ainsi que son métabolisme. Enfin, une évaluation de risque d'exposition chez l'homme notamment dans l'alimentation permet d'aborder le risque pour la santé humaine lié à l'ACR, principalement en ce qui concerne la cancérogénicité, toxicité considérée comme préoccupante par (JECFA).

Chapitre I :
Généralité sur l'acrylamide

1. Introduction

En avril 2002, des chercheurs suédois (de l'université de Stockholm et de l'Administration nationale suédoise de l'alimentation) ont montré pour la première fois que la cuisson à haute température de certains aliments, en particulier les aliments d'origine végétale riches en glucides tels que les frites, les chips, le café, la pâtisserie, le pain et les céréales, pouvait entraîner la formation d'ACR dans des quantités relativement élevées et inattendues [6].

Ces dernières années, l'ACR a attiré l'attention des médias et de la société. Cependant, la concentration à laquelle cette substance provoque une quelconque toxicité au corps humain n'est pas encore totalement élucidée [7].

L'ACR est le produit d'une réaction qui se produit à des températures élevées au-delà de 120°C, où l'acide aminé asparagine et les sucres réducteurs sont les plus importants réactifs dans la formation d'ACR tout au long de la réaction de brunissement non enzymatique de Maillard [8]. En outre, l'ACR est un composé obtenu par hydratation de l'acétonitrile en présence de catalyseurs inorganiques (manganèse, rhodium, cobalt) ou de biocatalyseur. Il est utilisé dans le traitement des eaux de consommation, des eaux usées industrielles, dans la production de gels d'électrophorèse, les industries pétrolières et cosmétiques, la construction et la fabrication de matières plastiques à usage alimentaire [9].

La découverte de la possible toxicité de l'ACR formée dans les aliments cuits à très haute température a conduit à une impressionnante mobilisation internationale pour comprendre les mécanismes de formation, développer des méthodes de quantification, évaluer le niveau d'exposition alimentaire, et identifier les risques pour la santé des populations [10].

2. Définition et structure de l'acrylamide

L'ACR ou 2-propénamide (C_3H_5NO) est un composé vinylique transparent, inodore et soluble dans l'eau pouvant facilement s'assembler en polymères (polyacrylamide) et qui est largement utilisé en génie chimique. L'ACR est une molécule (figure 1) produite lors de la cuisson à haute température des aliments. Il est également connu sous les noms d'amide acrylique, d'amide de vinyle et d'ACR monomère. Il est employé pour le traitement des eaux, la construction de barrages, de tunnels, de routes ou de réservoirs. Il est également utilisé dans l'industrie des papiers, la fabrication de cosmétiques et en chimie analytique (chromatographie, électrophorèse) [11].

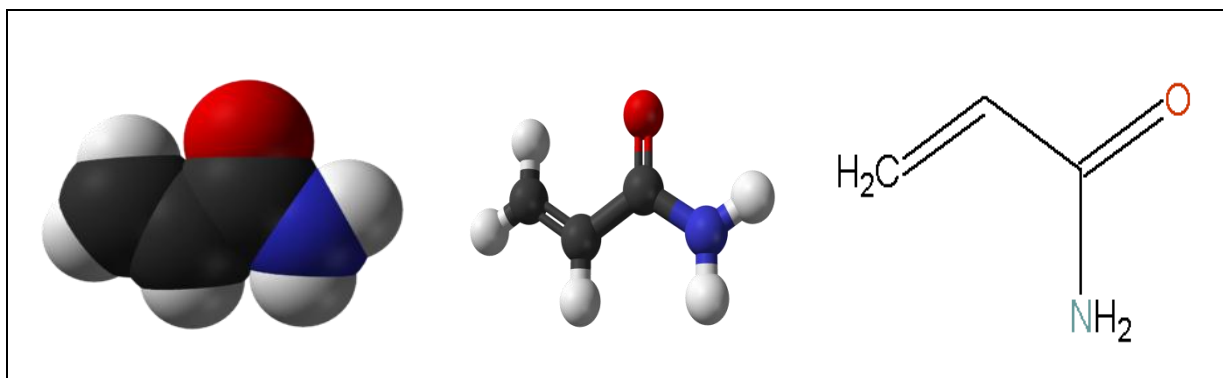


Figure 1 : Formule chimique de l'ACR.

L'ACR est aussi le produit d'une réaction qui se produit à des températures élevées (au-dessus de 120 °C) et à faible teneur en eau entre des acides aminés (principalement l'asparagine) et des sucres simples réducteurs (glucose, fructose) [12]. Il ne préexiste pas dans les produits agricoles et n'apparaît qu'au cours de certains traitements industriels ou culinaires de produits végétaux riches en amidon. La réaction qui se produit s'appelle la réaction de Maillard [13].

3. Sources de l'acrylamide

L'ACR est formé lorsque des aliments riches en amidon sont cuits à des températures élevées; c'est un contaminant qui résulte de la transformation [9]. L'ACR est aussi présent dans la fumée de tabac qui est, une source non-alimentaire d'exposition pour les fumeurs et les non-fumeurs (tabagisme passif). Pour les fumeurs, le tabagisme est une source plus importante d'exposition à l'ACR que l'alimentation. L'ACR est aussi utilisé pour un large éventail d'applications industrielles non-alimentaires et, par conséquent, une exposition via l'environnement de travail par absorption cutanée ou par inhalation peut se produire [14].

4. Propriétés physico-chimiques de l'acrylamide :

L'ACR est une petite molécule organique de faible poids moléculaire. Le tableau 1 regroupe ses propriétés physico-chimiques [15]. L'ACR est un composé qui se présente sous forme de poudre cristalline blanche inodore. Il est également commercialisé sous la forme de solutions aqueuses à 30 - 60 % d'ACR stabilisé (pH = 5 à 6,5). Le chauffage, l'humidité ou les radiations UV provoquent sa polymérisation en polyacrylamide. Les solutions commerciales contiennent du cuivre (< 100ppm) ou d'autres antioxydants pour le stabiliser et éviter qu'il ne se polymérise. Le

polyacrylamide peut se dépolymériser en ACR sous l'effet de la température et de la lumière. Ces propriétés entraînent des difficultés lors de son analyse. Ainsi, son faible poids moléculaire complexifie son analyse par spectrométrie de masse, tandis que sa faible volatilité et sa polarité compliquent son analyse par chromatographie en phase gazeuse ou liquide [16].

Tableau 1. Paramètres physico-chimiques de l'acrylamide [15].

Paramètres	Valeurs
Masse moléculaire	71,09 g/mol
Point de fusion	84,5 ± 0,3°C
Point d'ébullition	136°C à 3,3 kPa
Solubilité dans l'eau à 30°C	2155 g/L
Solubilité dans le méthanol	1555 g/L
Solubilité dans l'éthanol	862 g/L

L'ACR possède les propriétés chimiques de la fonction vinyle et de la fonction amide (Figure 02) [17]. L'ACR contient une double liaison électrophile réactive et un groupe amide réactif. Il présente de faibles propriétés acides et à la fois basiques. Elle peut également réagir avec les agents oxydants forts ainsi que les bases fortes. Sa décomposition thermique donne lieu à un dégagement de fumées acides et d'oxydes d'azote [18].

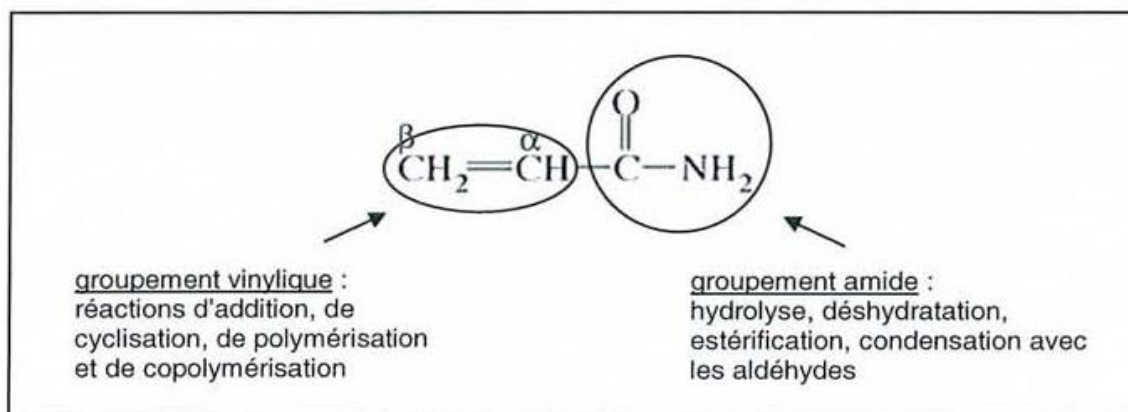


Figure 02 : Réactivité de l'acrylamide [17]

5. Méthodes pour la détection d'acrylamide dans les aliments

Les récentes observations concernant l'ACR peuvent être considérées comme fiables au regard des critères actuels de la chimie analytique. S'il est vrai qu'aucune des méthodes utilisées pour le dosage de ce composé dans les denrées alimentaires n'a fait l'objet d'une validation en bonne et due forme par des essais collectifs inter laboratoires, il n'en demeure pas moins que la plupart d'entre elles satisfont aux exigences de tout laboratoire pour une validation et une habilitation en interne [19].

A. Méthodes standards

La chromatographie liquide (CL) et la chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplées à la spectrométrie de masse (SM) sont les méthodes les plus utilisées pour l'extraction et la quantification de l'ACR dans les aliments, par leur sensibilité et leur sélectivité [20]. Rosen et al. (2002) développèrent la première méthode de dosage de l'ACR dans des aliments transformés. Ils utilisèrent une chromatographie liquide avec dilution isotopique couplée à une détection par spectrométrie de masse (CLHP /SM) [21]. Cette méthode est utilisée maintenant par de nombreux auteurs. Son avantage est de ne pas nécessiter de dérivation préalable. De plus, les extractions de l'ACR, soluble dans l'eau, peuvent se faire avec des solvants aqueux [22].

La chromatographie liquide ultra-performance (CLUP) aussi permet une meilleure extraction de l'ACR dans les matrices alimentaires avec un temps de rétention plus faible et une sensibilité plus élevée [23].

La chromatographie en phase gazeuse est la méthode la plus ancienne et doit être en général réalisé après une dérivation de l'analyte pour le rendre plus volatil [17].

B. Méthodes de détection rapide

Contrairement aux méthodes standards, les méthodes de détection rapides sont principalement basées sur les propriétés biochimiques de l'ACR et des biomatériaux ayant une interaction spécifique et élevée avec l'ACR comme la méthode colorimétrique couplée à l'analyse informatique, la méthode immuno-enzymatique et la méthode de détection par fluorescence [24].

***Chapitre II : L'acrylamide
dans les aliments***

1. Les aliments riches en acrylamide

Les études sur les aliments susceptibles de contenir de l'ACR révèlent que la teneur varie considérablement d'un produit à l'autre, qu'il s'agisse des croustilles de pommes de terre, des frites, des biscuits, des céréales, du pain ou de tout autre aliment soumis à une température élevée comme le café, les amandes grillées et les succédanés de café à base de céréales [5].

Parmi les aliments analysés ce sont les croustilles de pommes de terre et les pommes de terre frites qui contiennent le plus d'ACR, tandis que le pain et les céréales en contiennent moins (Tableau 02). Puisque la température atteinte pendant l'ébullition n'est pas suffisamment élevée pour provoquer la formation d'ACR, on n'a pas détecté d'ACR dans les pommes de terre bouillies [25].

Tableau 02 : Niveaux d'ACR dans différents aliments [26].

Aliments	Intervalle ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
chips de pomme de terre	269.21-1405.30
Boisson à base de lait	2.6-5.3
Nourriture à base de céréales	11-17
soupe, purée	14-15
Purée de fruits	5.7-7.3
Plat prêt-à-manger à base de légumes	19-20
Plats cuisinés à base de viande/poisson	14-14
Croustille et toast	10-300
Croûte de pain et craquelin	0.05-500
Chips de pommes de terre	100-10000
Le café torréfié	2-100

2. Mécanismes de formation de l'acrylamide dans les aliments

Ling et Malting ont été les premiers à avoir décrit en 1908 la possible relation entre le développement de la couleur dans la bière et la réaction entre sucres simples et acides aminés [27]. Camille Maillard, 4 ans plus tard, décrit la réaction entre le groupement hydroxyle des sucres simples et le groupement amine des acides aminés ou des protéines, donnant naissance à des réactions complexes responsables du brunissement (Figure 03) [17].

La réaction qui est à la base de l'apparition de l'ACR dans la nourriture est la réaction de Maillard [28]. Elle a été largement étudiée pour comprendre les voies de formation des arômes et des saveurs dans les aliments transformés. Son implication dans la qualité nutritionnelle des aliments transformés thermiquement a été aussi largement étudiée. Les deux principales causes de pertes nutritionnelles imputables à la réaction de Maillard sont la destruction d'acides aminés essentiels et la réduction de la digestibilité des protéines [29].

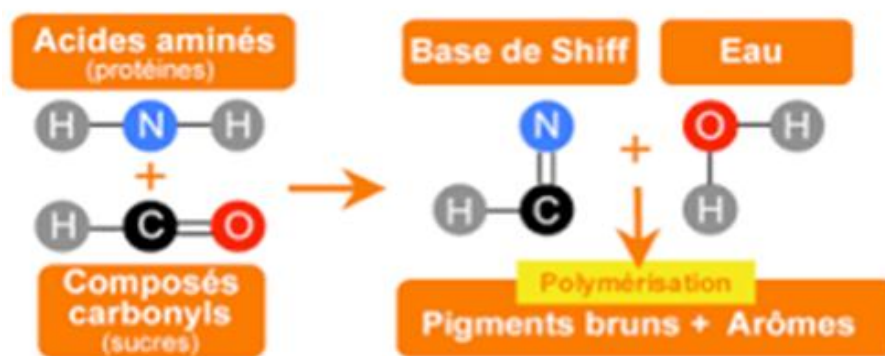


Figure 03 : La formation de la couleur des aliments [17].

Depuis la découverte du rôle de la réaction de Maillard dans la production d'ACR dans les aliments, de nombreuses études ont été menées pour élucider les chemins de réaction et les intermédiaires impliqués. Deux voies réactionnelles issues de la réaction primaire de l'asparagine et d'un sucre réducteur ont émergé comme représenté dans la figure 04 [30].

Toutefois, l'ensemble des voies réactionnelles n'a pas encore été élucidé, notamment celles qui concernent la dégradation de l'ACR. Plusieurs études rapportent en effet qu'une sur-cuisson entraîne une diminution des teneurs en ACR, soulignant la dégradation de cette molécule. Ainsi, la concentration en ACR dans les aliments cuits à haute température serait la résultante de sa production et de sa dégradation vers un (des) composé(s) encore inconnu(s) aujourd'hui [31].

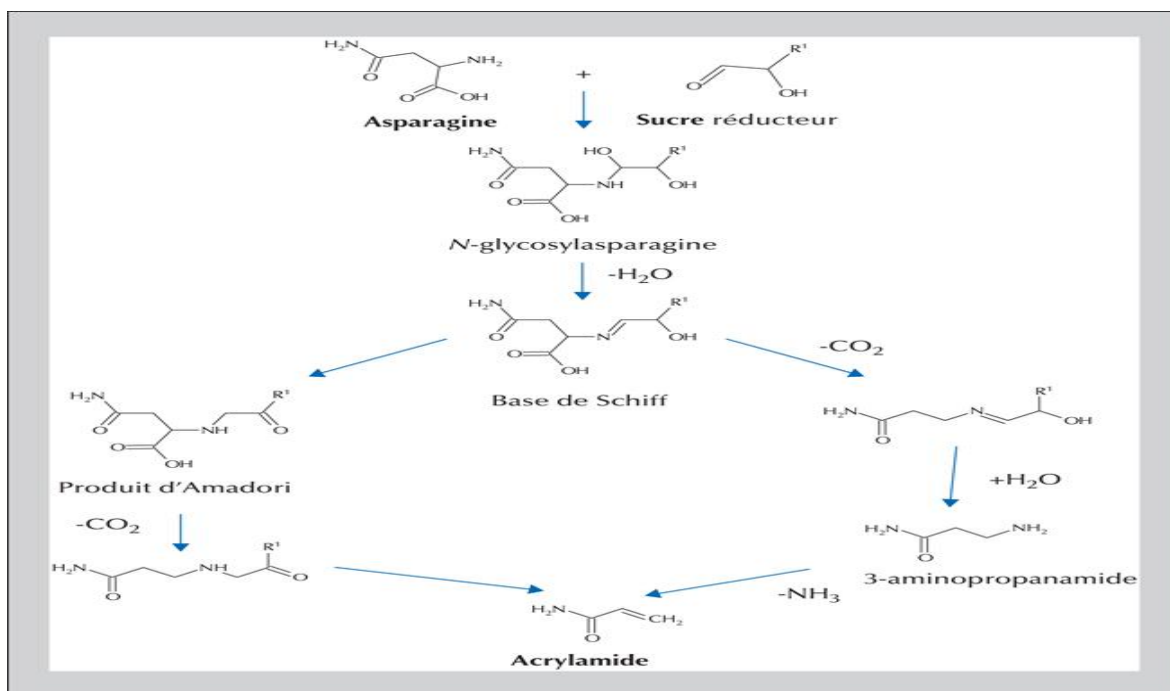


Figure 04 : Mécanisme de la formation d'ACR [30].

L'oxydation des lipides à travers la dégradation des triglycérides et la production d'acroléine, qui en présence d'ammoniac peut se transformer en ACR, est également une voie réactionnelle mineure reconnue pour les aliments gras ou frits [32].

2.1 Réaction de Maillard

2.1.1 Description de la réaction

La réaction de Maillard constitue un ensemble très complexe de réactions. C'est une cascade de réaction issues de la condensation entre un sucre réducteur et une fonction amine primaire ou secondaire portée par un acide aminé ou une protéine. La réaction était alors décrite comme la succession de trois étapes majeures [33].

Contrairement à ce qui est généralement admis, la réaction de Maillard est encore mal connue et beaucoup plus complexe qu'on ne l'imaginait il y a 100 ans. Les sucres réducteurs ne sont pas les seuls composés à pouvoir réagir avec les acides aminés libres ou au sein de protéines; la vitamine C et les lipides sont des substrats encore plus réactifs à partir du moment où ils ont subi une première étape d'oxydation [8].

La température joue un rôle majeur dans le déclenchement de la réaction, ce qui explique les arômes de grillé et le brunissement en surface. Mais, depuis les années 1980, on s'intéresse à la répercussion sur la santé des produits formés, en fonction de la teneur en glucose ou en composés carbonylés issus du métabolisme [34].

La réaction de Maillard peut se produire dans tous les types de cuisson, et même à température ambiante. Le pH, la teneur en eau et la température de l'aliment influencent la vitesse à laquelle elle se produit. Ceci a un impact direct sur les arômes qui s'en dégagent. Ainsi, le même aliment produira des arômes différents suivant qu'il est grillé, rôti, frit, voire même bouilli [35].

Un aliment avec un pH élevé (alcalin) y offre des conditions plus favorables qu'un aliment avec un pH bas (acide). La marinade, par exemple, influence le pH de l'aliment et, par conséquence, son brunissement et ses arômes lors de la cuisson [36].

À 90°C, la réaction de Maillard se produit lentement. Pour augmenter sa vitesse, il faut que la surface de l'aliment dépasse le point d'ébullition de l'eau (100°C). Ainsi, dès 115°C, la réaction augmente et, dès 130°C, elle se déroule très rapidement. Mais, à partir de 180°C, la réaction de Maillard s'arrête [37]. Une autre chaîne de réactions chimiques commence alors : la pyrolyse, c'est-à-dire la décomposition de l'aliment par la chaleur. C'est la pyrolyse qui est responsable du goût du « brûlé », c'est-à-dire de cette amertume des aliments excessivement grillés et des substances noires et calcinées qui peuvent être cancérigènes [38].

Les différentes étapes de la réaction de Maillard constituent un ensemble très complexe de réactions encore mal connues. La réaction était décrite comme la succession de trois étapes majeures (Figure 05) [30].

La première étape de la réaction de Maillard fait partie d'un large spectre de réactions appelées réactions carbonyles-amines. Ces réactions interviennent dans un certain nombre de processus enzymatiques et biologiques tels que la détérioration des tissus. La réaction est initiée par la condensation entre un sucre réducteur dans sa forme ouverte et le groupe amine d'un acide aminé. Les réactions entre carbonyles et amines sont favorisées dans des conditions faiblement acides [39].

Cette phase initiale étant auto catalysée par le groupement acide de l'acide aminé, la vitesse de formation des bases de Schiff est rapide. La phase suivante est, dans le cas des aldoses, le réarrangement d'Amadori, et dans le cas des cétooses, le réarrangement de Heyns. Les deux réarrangements sont catalysés par les acides. Il en résulte la formation de 1-amino-1-désoxy-2-cétoose ou de 2-amino-2-désoxy-1-aldose [40].

La première étape de la réaction de Maillard produit globalement un aldose au départ d'une cétose et vice et versa. Les produits des réarrangements d'Amadori et de Heyns sont des composés relativement stables qui, dans certains aliments comme le lait, et sous des conditions douces de chauffage, peuvent représenter l'étape ultime de la réaction de Maillard. Ces produits, bien que ne contribuant pas à la formation des pigments et des saveurs dans l'aliment, réduisent la disponibilité d'acides aminés essentiels [41].

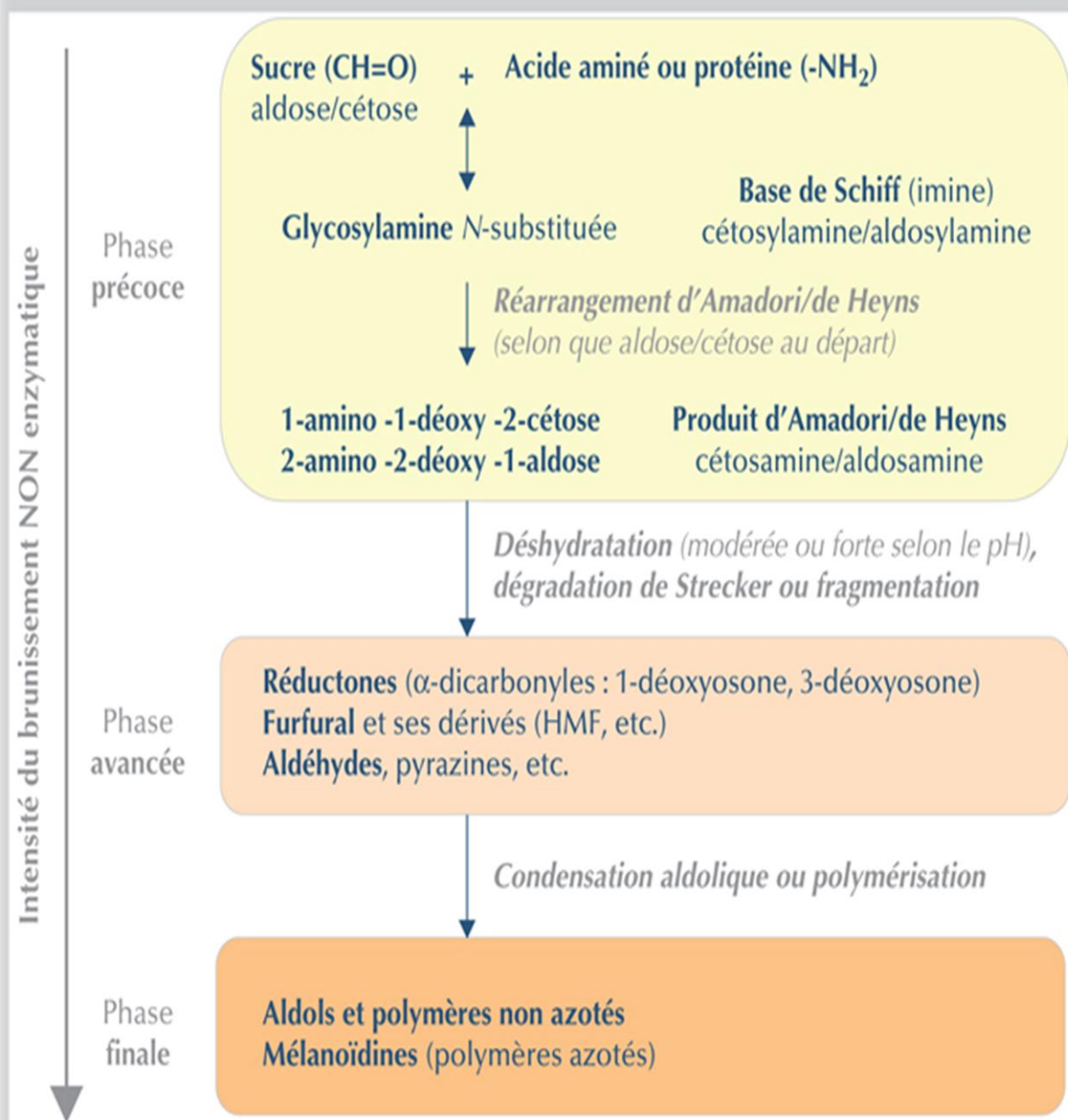


Figure 05: Schéma réactionnel simplifié de la réaction de maillard [30].

Parmi les multiples molécules formées au cours des différentes étapes de la réaction de Maillard, certaines font aujourd'hui l'objet de recherches intenses du fait du risque possible que leur ingestion peut entraîner sur la santé [42]. Citons les amines hétérocycliques formées essentiellement dans les produits carnés riches en créatinine, l'ACR issu de la réaction de Maillard sur l'asparagine et le furane issu de la décomposition des sucres, vitamine C et AGPI (acides gras poly-insaturés), facilitée par les amines. Ces trois molécules sont reconnues comme cancérigènes et sont présentes dans de nombreux aliments que nous consommons quotidiennement [5].

Plusieurs mécanismes de formation ont été proposés pour la seconde étape de la réaction de Maillard. Certains chemins réactionnels commencent directement à partir des composés d'Amadoriet de Heyns, tandis que d'autres impliquent des composés dicarbonylés dérivant indirectement des produits de la réaction initiale [43].

Une des caractéristiques les plus marquées des produits d'Amadori est leur tendance à former des énols. Leur formation peut se faire aussi bien entre le carbone 1 et 2 du sucre que entre les carbones 2 et 3 du même résidu. A pH 7 et à des pH plus faibles, l'énolisation 1-2 est favorisée tandis qu'à un pH plus élevé, la dégradation des produits d'Amadori se fait principalement via l'énolisation 2-3 [44]. Dans les deux cas, une décomposition caractéristique est observée. Dans le premier cas, le groupe hydroxyle en carbone 3 est éliminé. Une liaison double est ainsi réalisée entre carbone 2 et carbone 3, et favorise la rupture de la liaison entre le sucre et le résidu acido-aminé pour former un composé appelé 3-désoxy-hexulose. Ce composé est relativement stable et a été identifié dans plusieurs aliments tels que la sauce de soja ou les fruits secs [45]. La réaction se poursuit par déshydratations successives et par déplacement de la double liaison et donne notamment de l'hydroxyméthylfurfural. Dans le second cas, un énediol est formé entre carbone 2 et carbone 3. La double liaison facilite l'élimination du groupement résiduel acido-aminé et conduit à la formation de 1-désoxy-hexulose. Ce dernier se décompose lors d'étapes ultérieures pour donner du pyruvaldéhyde, de l'acétylfuran et essentiellement du 2,5-diméthyl-3-2(H)-4-hydroxy-furanone [46].

La réaction de Strecker implique une désamination oxydative et une décarboxylation d'un acide aminé en présence d'un dicarbonyle. Elle aboutit à la formation d'un aldéhyde qui correspond à l'acide aminé de départ avec un carbone de moins et à une α -aminocétone. Les aldéhydes de Strecker sont des intermédiaires très importants intervenant dans la formation des mélanoïdines. La condensation de deux α -amino-cétones peut former des pyrazines, composés odorants que l'on retrouve dans un grand nombre d'aliments cuits tels que la viande rôtie et le café torréfié [47].

La troisième et dernière étape de la réaction de Maillard caractérise par la formation des mélanoidines qui constituent les pigments bruns des aliments. Il s'agit de polymères bruns, de haut poids moléculaire qui contiennent des furanes et de l'azote et qui peuvent contenir des groupes carbonyle, carboxyle, amine, amide, pyrrole, indole, ester, anhydride, éther, méthyle et/ou hydroxyles [48].

Leur formation est le résultat de la polymérisation de composés très réactifs produits au cours de la deuxième étape et spécialement des composés carbonylés insaturés et le furfural. La polymérisation de ce dernier en présence d'amines donne des pigments bruns. En plus de leur contribution à la couleur brune des aliments, ces réactions de polymérisation participent au durcissement des aliments cuits et stockés. Jusqu'à présent, la chimie de ces réactions est peu connue [49]. D'un autre côté, des composés de bas poids moléculaires qui peuvent renfermer jusque quatre unités monomériques sont formés au cours de cette troisième étape. Leur importance n'a pas encore été élucidée ; ils pourraient être des précurseurs des mélanoidines ou encore des produits finaux de la réaction [50]. La température et le temps de réaction, le pH et l'humidité du milieu, la présence de métaux, d'oxygène et d'inhibiteurs ainsi que la nature et la concentration des différents réactifs influencent la vitesse de la réaction de Maillard [51].

2.1.2 Les produits de Maillard indésirables dans les aliments

Parmi les multiples molécules formées au cours des différentes étapes de la réaction de Maillard, certaines font aujourd'hui l'objet de recherches intenses du fait du risque possible que leur ingestion peut entraîner sur la santé. Citons les amines hétérocycliques formées essentiellement dans les produits carnés riches en créatinine [52], l'ACR issu de la réaction de Maillard sur l'asparagine et le furane issu de la décomposition des sucres, vitamine C et AGPI, facilitée par les amines [53]. Ces trois molécules sont reconnues comme cancérogènes et sont présentes dans de nombreux aliments que nous consommons quotidiennement. De son côté, la carboxyméthyllysine (CML) est un composé très étudié pour trois raisons ; il est un produit avancé de Maillard stable et provient de voies réactionnelles mettant en jeu des substrats initiaux différents (sucres, vitamine C et lipides insaturés) [54], il se forme aussi bien dans l'aliment qu'au sein de l'organisme [55, 56] et il est directement impliqué dans les cascades de réactions intracellulaires inflammatoires, du fait d'une reconnaissance de la molécule par les récepteurs RAGE (Receptors for advanced Glycation End Products), eux-mêmes impliqués dans la réponse inflammatoire [57].

Les composés carbonylés jouent un rôle-clé dans la formation de ces composés. Ils interviennent directement dans la synthèse de la CML, et favorisent la réaction de Strecker sur

l'asparagine entraînant sa décarboxylation et désamination produisant alors l'ACR. Cette dernière peut encore être oxydée et former le glycidamide, l'époxyde beaucoup plus réactif, qui peut se lier dans l'aliment après sur les protéines et/ou à l'ADN (figure 6) [7].

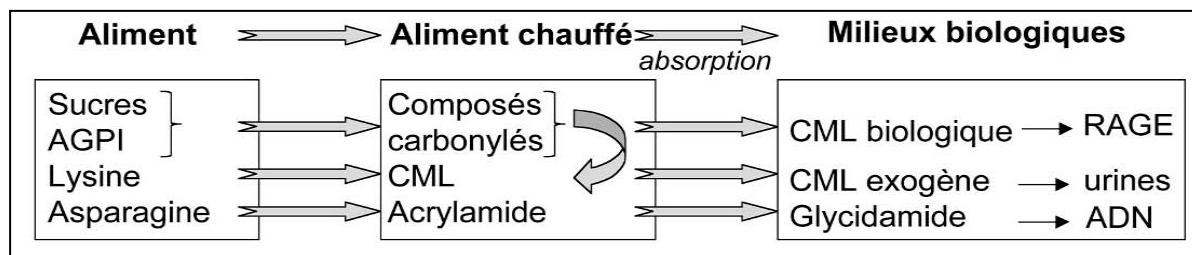


Figure 06 : Formation de molécules bioactives à partir des produits de Maillard [7].

Comme tout produit de Maillard, les conditions favorables de la formation de ces composés indésirables sont : une teneur faible en eau associée à une activité comprise en 0,4 et 0,8 ; une importante charge thermique appliquée ; une teneur élevée en substrats initiaux et enfin, un pH plutôt alcalin, favorable à l'oxydation des groupements enediols contenus dans les substrats ou les premiers produits de réaction [58]. Cependant, pour permettre la réaction, nous avons vu qu'une oxydation du substrat est nécessaire afin de favoriser la formation de composés dicarbonylés. C'est pourquoi la teneur et surtout l'activité redox des ions métalliques, cuivre et fer, est fondamentale [59].

Les composés de Maillard indésirables, également appelés contaminants néoformés, sont présents au sein d'une large palette d'aliments que nous consommons quotidiennement. Le risque pour la santé d'une exposition chronique des populations à ces composés n'est pas encore établi et suscite de fortes controverses. On utilise la notion de marge d'exposition, égale au rapport entre la valeur limite sans effet chez l'animal et le niveau d'exposition. Lorsque ce rapport est inférieur à 100, comme c'est le cas pour l'ACR dans certains groupes de populations, on considère qu'on est face à un problème de santé publique [60].

2.1.3 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 [61].

Cette réaction 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 -amine d'une lysine.

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 [62].

2.1.4 Les produits avancés de la réaction de Maillard

Les produits avancés de la réaction de Maillard, appelés en anglais Advanced Glycation End-products (AGEs), ont été initialement découverts *in vivo* dans des plasmas, urines et organes riches en protéines à longue durée de vie (collagène, protéines du cristallin...). Mais ces molécules formées par réaction non enzymatique à 37° C ont aussi été identifiées dans les aliments soumis à des traitements thermiques [63].

La carboxyméthyllysine (CML), qui est le premier AGE découvert *in vivo* [64]. 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 [65].

D'autres AGEs ont été identifiés dans les aliments comme la pyrroline qui est un pyrroaldehyde de la lysine, les imidazolinones et l'argyrimidine dérivées de l'arginine, la pentosidine, et d'autres composés néoformés issus de la condensation entre une lysine et une arginine [60].

Plus précisément, certains produits néoformés par réaction de Maillard dans les aliments ont été classés sous le terme de MRPs ou Maillard Réaction Product, le terme AGEs étant réservé aux composés découverts initialement *in vivo* [58]. L'ACR est un exemple de MRPs détecté en 2002 dans diverses denrées alimentaires [66]. 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'ACR. 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'ACR [7]. 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 [12]. L'analyse complète des repas d'une semaine en restauration universitaire française indique une exposition moyenne de 0,5 μg d'ACR/kg de poids corporel/jour. Ce résultat est très proche des valeurs observées dans d'autres pays européens. 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'ACR d'un facteur cinq [67].

2.1.5 Les produits terminaux de la réaction de Maillard ou mélanoidines

Les mélanoidines représentent un mélange hétérogène de composés caractérisés par leur couleur brune. 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 (Tableau 03) [30]. Ces 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. Cependant, jusqu'à présent, les structures ainsi que les mécanismes de formation des mélanoidines restent encore peu connues. A ce jour, trois propositions de structure ont été faites [68].

Hofmann a détecté des composés colorés de faible poids moléculaire capables de se lier aux protéines via les groupements NH₂ des lysines et arginines qui produiraient ensuite des mélanoidines de haut poids moléculaire [67]. D'autres scientifiques proposent que les mélanoidines seraient des polymères comprenant des motifs furanes et/ou pyrroles [69, 70].

Tableau 03 : Exemples de produits de Maillard retrouvés dans les aliments consommés [30].

Aliments	Produits de Maillard
Lait UHT	Furosine La ctulosyllysine (produit d'Amadori) Hydroxyméthylfurfural (HMF)
Pâtes	Furosine
Viandes cuites	Amines aromatiques hétérocycliques
Café torréfié	Acrylamide, Furane, Mélanoidines
Céréales transformées (biscuits, produits de panification)	Acrylamide, Mélanoidines
Frites, chips de pommes de terre	Acrylamide

3. Les conditions de la formation de l'acrylamide

3.1 Les facteurs réactionnels

A. L'activité de l'eau

La réaction de brunissement se développe de façon intense lorsque la teneur en eau est faible avec un maximum pour des activités de l'eau comprises entre 0,55 et 0,75. En effet, aux fortes teneurs en eau, de fait de la loi d'action des masses, la première étape de réaction étant une

déshydratation, l'effet de dilution des réactants entraîne une limitation de la réaction. Aux faibles teneurs en eau, les milieux réactionnels sont pâteux et la solubilité des réactants est réduite [27].

B. La température et la durée de chauffage

La température de chauffage est un paramètre qui influence la cinétique de réaction et le type de produits formés (Figure 07). Les énergies d'activation des différentes étapes du brunissement varient selon les auteurs en fonction de température mise en œuvre et la façon de mesurer l'intensité de la réaction de Maillard [71].

Ainsi, la vitesse de réaction est multipliée par deux et par cinq lorsque la température d'un mélange équimolaire de glucose / glycine est augmentée de 10 et 20 °C respectivement dans une plage de température comprise entre 70 et 90 °C [72]. La vitesse de disparition de l'azote est multipliée par 20 000 lorsque la température passe de 0 à 70 °C [27].

Des mesures de l'intensité de la réaction de Maillard (mesures spectrophotométriques ou dosages d'acides aminés résiduels) ont montré que la réaction de Maillard n'est pas totalement stoppée aux basses températures (inférieures à 40 °C) [31].

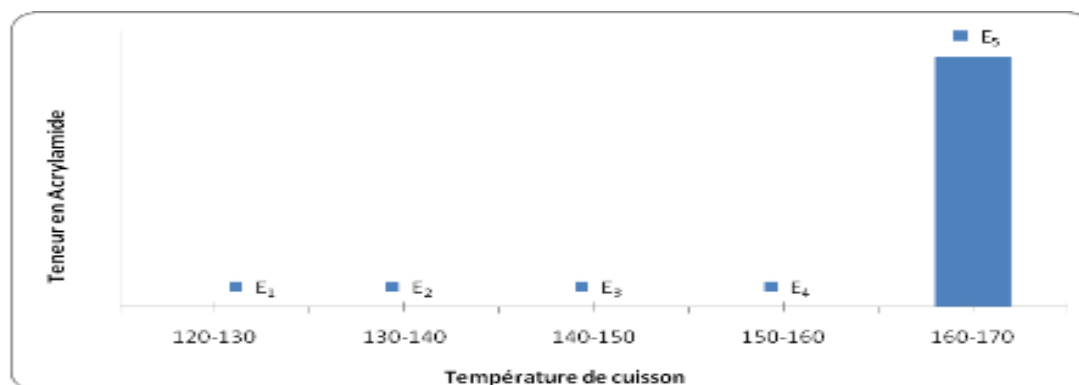


Figure 07 : Variation de la teneur en acrylamide en fonction du couple temps/température [71].

C. Le pH du milieu réactionnel

Plusieurs études montrent une acidification au cours de la réaction de Maillard. Ceci s'explique par la formation de composés aminés de pKa plus faibles et par la transformation d'oses en dérivés acides au cours du brunissement [73].

La réaction de Maillard est favorisée par des milieux alcalins, avec un optimum à pH 10 [74]. Le taux de réaction du glucose augmente lorsque le pH augmente [75]. La protonation de la fonction amine, à pH inférieur au pKa du composé aminé est souvent évoquée pour expliquer

l'effet du pH sur la vitesse de réaction : la nucléophilie de la fonction amine est diminuée par la protonation [27].

En plus de modifier la vitesse de réaction, le pH modifie également le profil des composés formés. Par exemple, la réaction de Maillard en milieu alcalin entraîne la formation de pyrazines là où des pH bas favorisent la formation de furfural, de 5-hydroxyméthylfurfural ou de methional. En effet, les milieux alcalins favorisent l'énolisation 2, 3 formant des pyrazines après condensation des aminocétones issues de la réaction de Strecker alors que les pH acides favorisent l'énolisation 1, 2 et la formation de composés tels que le furfural et ses dérivés [76].

3.2 Les réactants

A. Nature des sucres réducteurs

Buera et al. (1987) ont établi une première classification des oses selon leur réactivité dans la réaction de Maillard [77]. En chauffant des systèmes équimolaires ose / glycine à 55 °C et en mesurant l'absorbance à 420 nm des différents systèmes modèles après chauffage, il apparaît que les pentoses sont plus réactifs que les hexoses, eux-mêmes plus réactifs que les diholosides. Le saccharose, bien qu'étant un sucre non réducteur, subit également la réaction de Maillard. En effet, il est hydrolysé lors du chauffage [78]. Le glucose et le fructose ainsi libérés peuvent ensuite intervenir dans la réaction de Maillard [50].

B. Nature de l'acide aminé

Lorsque la source aminée est de nature protidique, les glucides réducteurs ne peuvent réagir que sur les fonctions aminées libres, c'est-à-dire l'acide aminé N-terminal et / ou les fonctions amines latérales des acides aminés basiques (lysine, arginine, histidine) [79].

Les acides aminés ont été classés en trois groupes selon l'intensité du brunissement de modèles systèmes équimolaires glucose / acide aminé. Le groupe d'acide aminé provoquant un brunissement intense lors de la réaction de Maillard est celui des acides aminés basiques [80]. Les systèmes modèles à base de thréonine, d'acide aspartique et glutamique, et de cystéine sont ceux qui montrent la plus faible intensité de brunissement [73].

Il paraît difficile de dresser une relation structure / réactivité des acides aminés : des acides aminés basiques peuvent avoir des réactivités très différentes. Par ailleurs, en considérant la vitesse de disparition de l'acide aminé, la thréonine qui développe un faible brunissement est l'acide aminé le plus réactif après la lysine [81].



C. Influence du ratio ose / acide aminé

Barbenti et al. (1990) ont déterminé par colorimétrie, les valeurs des constantes de vitesse de réaction de systèmes glucose / glycine chauffés à 70, 80 et 90 °C. En faisant varier la concentration totale en réactants (20, 30, 40 %) et le ratio molaire glucose / glycine (1:1 ; 2:1 ; 5:1), ces auteurs montrent que la constante de vitesse de la réaction augmente lorsque la concentration totale augmente mais diminue lorsque l'excès de glucose augmente [82]. De même, un brunissement plus rapide lorsque les systèmes modèles présentaient un excès d'acide aminé [27].

Chapitre III :

L'acrylamide et la santé

1. Les biomarqueurs d'exposition à l'acrylamide par voie alimentaire

Il existe sans doute de multiples sources d'exposition à l'ACR, mais la présente évaluation porte essentiellement sur l'absorption d'ACR due à sa présence dans certaines denrées alimentaires. Depuis qu'en avril 2002, l'SNFA a annoncé avoir mis en évidence, à des concentrations encore jamais constatées, la présence d'ACR dans divers produits alimentaires amylicés frits, cuits au four ou soumis à tout autre traitement thermique [38]. D'autres chercheurs ont vérifié la véracité de ces résultats et obtenu des données supplémentaires sur la concentration d'ACR dans divers types de produits. Les concentrations d'ACR dans les croustilles de pommes de terre et les pommes de terre frites varient respectivement de 530 à 3700 µg/g et de 200 à 1900 µg/g [83]. Le fait de trouver de l'ACR dans les olives et les pruneaux est plus surprenant [84]. Les aliments contribueraient à plus de 80 % des doses d'ACR ingérées [85].

Les principaux contributeurs à l'exposition chez les adultes sont les pommes de terre sautées ou frites (45%), le café et les substituts de café (29%) et les biscuits salés ou sucrés (9%). Chez les enfants, les mêmes contributeurs majoritaires sont retrouvés à l'exception du café [29]. Cette exposition par les aliments correspondrait à environ 0,5 à 1 µg/kg de masse corporelle /jour. Il existe de nombreuses différences de consommation alimentaire entre les populations de différents pays ou de différentes régions [86].

1.1. Les biomarqueurs d'exposition

Les biomarqueurs d'exposition les plus fréquemment utilisés pour évaluer l'exposition récente de la population à l'ACR sont les métabolites urinaires de l'ACR. Parmi tous les métabolites, le N-acétylcystéine-S-propionamide (NACP) serait un bon biomarqueur d'exposition, car il est excrété plus lentement que l'ACR et qu'il constitue le métabolite prédominant [28].

L'évaluation de l'exposition à l'ACR est effectuée en mesurant les adduits que forment l'ACR et le glycidamide avec l'hémoglobine. Les adduits N-(2-carbamoyléthyl) valine (AAVal) et N-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl) valine (GAVal) sont respectivement formés par la réaction de l'ACR et du glycidamide, avec la valine N-terminale de l'hémoglobine [87].

Les adduits à l'hémoglobine représentent l'exposition des 4 derniers mois puisque la durée de vie moyenne des érythrocytes est de 120 jours. Ainsi, comparativement aux métabolites urinaires, les concentrations d'adduits reflètent l'exposition sur une plus longue période de temps [88].

1.2. Les biomarqueurs d'effets

Le biomarqueur d'effet est plutôt utilisé pour mettre en évidence les effets d'une substance toxique sur l'organisme. Parmi les effets appréhendés de l'exposition à l'ACR, les effets génotoxiques (en lien avec le potentiel cancérigène) sont les plus préoccupants et peuvent être évalués par le test des comètes [28]. Ce test permet de mesurer différents types de dommages à l'ADN subis par les cellules individuelles des sujets à l'étude (par exemple les lymphocytes périphériques), notamment les cassures des brins d'ADN, le dommage oxydatif des nucléobases [74].

Le traitement des lymphocytes périphériques obtenus de volontaires en santé avec des concentrations d'ACR variant de 0,5 à 50 μM a induit principalement des sites alcali-labiles, lesquels donnent lieu à des brins d'ADN mis en évidence par le test des comètes en conditions alcalines. Des expériences additionnelles ont révélé que des radicaux libres ou encore des espèces réactives à l'oxygène pourraient être responsables de l'effet génotoxique de l'ACR [89].

2. Métabolisme de l'acrylamide

L'ACR est rapidement absorbée, distribuée dans tous les tissus de l'organisme et métabolisée en son composé époxyde, le glycidamide [89].

A. Absorption

L'ACR est rapidement absorbé par voies orale, inhalatoire et cutanée [90]. L'absorption par voie digestive est rapide et importante; des signes d'intoxication aiguë sont apparus dans les 3 heures après l'ingestion volontaire d'ACR, témoignant d'une absorption rapide du produit par cette voie. Par voie cutanée, entre 30 et 35 % de la dose administrée seraient absorbés. Aucune donnée quantitative n'est disponible par inhalation [91].

B. Distribution

Il n'existe pas de données quant à la distribution chez l'homme. Cependant, les résultats issus de plusieurs études chez des mammifères (principalement rats mâles souris, chien, cochon), indiquent que l'ACR identifié par marqueur radioactif est rapidement distribué sous sa forme libre dans tous les tissus (foie, reins, poumons, muscles, cerveau, nerf sciatique, moelle épinière, peau, tissu adipeux, intestin) ainsi qu'au niveau du fœtus et du lait maternel [92].

Néanmoins, une accumulation spécifique a lieu dans les globules rouges, où les métabolites forment des adduits à l'hémoglobine, et se lient également aux acides nucléiques et aux protéines [93].

C. Métabolisme

Il existe deux voies de métabolisation chez l'homme ; la principale voie est celle de la conjugaison au glutathion, catalysée par la glutathion-S-transférase hépatique aboutissant à deux métabolites urinaires principaux sous forme de dérivés mercapturiques : N-acétyl-S-(2-carbamoyléthyl) cystéine (AAMA) et N-acétyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl) cystéine (GAMA), représentant respectivement 52% et 5 % de la dose [94].

L'autre voie de métabolisation est celle de l'époxydation en glycidamide par des mono-oxygénases dépendantes du cytochrome P450 mais elle est beaucoup moins importante chez l'homme que chez les rongeurs. Chez l'animal, le glycidamide aurait des propriétés cancérigènes et génotoxiques plus importantes que l'ACR [53]. Le glycidamide est ensuite hydrolysé par un époxyde hydrolase en dihydroxypropionamide. Ces composés issus de la métabolisation de l'ACR peuvent générer des mutations cellulaires ou moléculaires, responsables de mutagenèse ou de cancérogenèse [95].

Pour extrapoler des données toxicologiques de l'animal à l'homme, il est indispensable de tenir compte des différences métaboliques qualitatives et quantitatives en raison d'une variabilité génétique inter-espèces importante au niveau des mono-oxygénases et des glutathion-S-transférases. Des différences interindividuelles peuvent également s'appliquer en fonction du genre, de l'âge, du tabagisme, de la consommation d'alcool ou de pathologies métaboliques, impactant ainsi les voies métaboliques [64]. De plus, le métabolisme chez l'homme peut être davantage prédisposé à la glutathion-conjugaison que la transformation en glycidamide [96].

La métabolisation de l'ACR aboutit à divers métabolites, dont le glycidamide, le plus toxique d'entre eux. Il est capable de réagir avec les acides nucléiques de l'ADN, en formant des adduits, conduisant à l'induction de mutations. L'ACR peut rarement se lier à l'ADN pour former des adduits étant donné sa faible réactivité pour les bases azotées [2].

Les adduits à l'hémoglobine et l'acide mercapturique urinaire ont tous deux été utilisés en tant que biomarqueurs dans l'évaluation du risque de l'ACR. En outre, l'ACR et le glycidamide ont également une forte propension à se lier aux protéines. Ainsi, ils peuvent s'associer avec un résidu de valine (AAVal ou GAVal) en formant d'autres adduits [97].

D. Excrétion

Des quantités faibles d'ACR sont mesurées dans les urines. A la suite d'une exposition par voie orale, l'ACR urinaire représenterait 8,5 à 10 % de la dose initiale ; ce pourcentage serait seulement de 4 % après une exposition cutanée [91]. La demi-vie d'élimination urinaire de l'ACR a été estimée entre 3 et 4 heures. L'excrétion urinaire des 2 métabolites majeurs en 24

heures correspond à 30-45 % de la dose orale ingérée (le pourcentage atteint 50 % après 72 heures), et à 1 % de la dose cutanée appliquée (le pourcentage atteint 3,2 % après 72 heures) [90].

Le rapport des métabolites urinaires GAMA/ AAMA est compris entre 0,02 et 0,16. Concernant le sulfoxyde d'AAMA urinaire éliminé en 24 heures, il représente 7 à 9 % de la dose ingérée et seulement 0,1 % de la dose appliquée. En ce qui concerne les autres métabolites identifiés (glycidamide, GAMA et iso-GAMA), suite à une exposition par voie orale ou cutanée, les quantités éliminées dans les urines en 24 heures sont inférieures à 3 % [64].

3. Toxicité de l'acrylamide

3.1. Toxicité aiguë

En milieu professionnel, les sujets sont principalement exposés par voies inhalatoire et cutanée. Des cas d'intoxication aiguë sont rapportés après ingestion volontaire d'ACR. Dans un cas, les symptômes sont apparus 5 heures après l'ingestion (d'une dose de l'ordre de 375 mg/kg) associant hallucinations avec hypotension, suivies par des convulsions, puis au 3ème jour par une gêne respiratoire (avec toux), une atteinte neurologique périphérique (persistante 2 mois plus tard) et une atteinte hépatique [94]. Plusieurs cas d'irritation cutanée sont rapportés lors d'expositions professionnelles à l'ACR : irritation, un rash cutané, une desquamation palmaire, une sudation et une dermatose de type acnéiforme de la face et des mains. Ces symptômes précèdent pratiquement constamment les signes d'atteinte neurologique [98]. Plus récemment un cas d'eczéma des mains, des poignets et de la face est rapporté chez une biochimiste travaillant avec des gels de polyacrylamide depuis 9 mois ; les patches tests avec de l'ACR à 1 % dans la vaseline sont positifs et 2 mois plus tard, ils sont toujours positifs même à 0,001 % dans la vaseline [99].

3.2. Toxicité chronique

Les études épidémiologiques et les rapports de cas retrouvent dans tous les cas des atteintes neurologiques périphériques lors d'expositions par voies cutanée et/ou inhalatoire à l'ACR ; ces mêmes effets sont apparus lors d'expositions répétées par voie orale [100]. La part de l'absorption cutanée dans l'apparition de ces symptômes ne peut être quantifiée [94].

Le rôle de l'exposition par voie dermale dans l'apparition des symptômes cutanés (érythème, desquamation et hypersudation des mains) ainsi que dans l'apparition des signes systémiques est très probable [98]. Toutes ces anomalies semblent réversibles 16 mois après arrêt de l'exposition [101].

Il a été constaté après 2 mois des atteintes neurologiques du bétail notamment, mais aussi des travailleurs. Ces études épidémiologiques chez l'homme après des expositions professionnelles, ont suggéré que le système nerveux était le principal site de toxicité chez l'homme [102].

A. Cancérogénicité

Depuis la découverte de la présence d'ACR dans les aliments en 2002, des études épidémiologiques rétrospectives ont cherché à établir une relation entre la consommation d'aliments riches en ACR et la survenue de cancer dans la population générale. Une étude de Mucci et al. (2003) n'a pas trouvé de lien entre la consommation d'ACR dans une population suédoise et des cas de cancers du côlon, de la vessie ou du rein, avec des aliments contenant des taux en ACR allant de 30 à 1200 µg/kg [103]. Cette étude sur environ 1500 personnes a été réalisée sur des personnes en bonne santé et des personnes atteintes de cancers. Ces auteurs ont recherché si une consommation importante de certains aliments riches en ACR comme les chips, les frites, les biscottes ou le pain grillé augmentait le risque de ces cancers. Des résultats similaires ont été trouvés par Pelucci et al. (2003) [104] et Dybing et al. (2003) [105]. Cependant, ces études ont été réalisées sur un nombre trop faible d'individus et n'ont pas pris en compte tous les sites potentiels de cancer.

Hagmar et Tornqvist recommandent de prendre l'étude de Mucci de 2003 avec précaution car il existe notamment un manque de précision sur les quantités d'ACR réellement ingérées par la population étudiée. Une étude de Mucci et al. (2005) portant sur environ 40 000 femmes suédoises suivies pendant 11 ans a visé à étudier la relation entre cancer du sein et exposition à l'ACR [103]. Aucune corrélation n'a été trouvée, de même dans leur étude de 2006 sur le cancer colorectal où la consommation moyenne d'ACR a été estimée à 25 µg par jour (0,38 µg/kg). Sur les 245 femmes dont la consommation a été estimée à 1 µg /kg, aucun cas de cancer du côlon ou du rectum n'a été détecté. Une étude plus large et aussi récente de Pelucchi et ses collaborateurs portant sur des types variés de cancers (cavité orale, pharynx, œsophage, colon, rectum, larynx, seins, ovaires, prostate) n'a pas plus établi de lien entre la consommation d'ACR et des cancers [104].

B. Neurotoxicité

La neurotoxicité est une conséquence majeure de l'exposition aux ACR, et la recherche dans ce domaine a attiré une attention considérable [2]. Ce composé est considéré comme une neurotoxine cumulative [106]. Dans les études de toxicité sur les rongeurs, des expositions répétées de 10 à 50 mg/kg/jour d'ACR ont été rapportées comme provoquant une neuropathie

chez la plupart des animaux de laboratoire, alors que des expositions uniques de 100 à 200 mg/kg ont été rapportées chez la plupart des animaux mortels [107]. In vitro, il a été démontré que l'ACR induisait l'apoptose dans les astrocytes primaires de rat et conduisait à un dysfonctionnement mitochondrial et à l'apoptose [108].

De plus, Chen et Chou ont montré que l'ACR perturbe le système nerveux en inhibant le neuroblastome humain et la différenciation de glioblastome cellulaire [109].

Les symptômes généraux de la neurotoxicité chez l'homme sont l'ataxie, la faiblesse des muscles squelettiques, la perte de poids, l'enflure distale et la dégénérescence des axones des systèmes nerveux central et périphérique [110].

Des études sur des animaux de laboratoire montrent que l'action neurotoxique de l'ACR pourrait s'expliquer par la perturbation de la transmission neuronale dans les synapses. Elle serait probablement due à la formation d'adduits sur les groupements thiols des protéines des nerfs terminaux par dérèglement du stockage de la dopamine. Une seconde hypothèse mettrait en avant la perturbation de la kinésine et des microtubules de l'axone, ce qui gênerait la transmission du signal neuronal [17].

C. La génotoxicité

La génotoxicité de l'ACR et de son principal métabolite, le glycidamide, a fait l'objet de plusieurs études, ils peuvent être décontaminés dans les cellules par combinaison avec le glutathion, ou par hydrolyse [111]. Une étude chez la souris par Alzahrani a montré que des doses uniques de 10, 20 et 30 mg/kg d'ACR et des doses répétées de 10 mg/kg pendant 1 et 2 semaines induisaient de manière significative des dommages à l'ADN, tels que des micro nucléaires et des aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse de souris [112]. L'effet cancérigène de l'ACR semble avoir pour origine principale un effet génotoxique qui résulterait de dommages de l'ADN par cette substance ou de son métabolite époxydé, le glycidamide [17].

D. Immunotoxicité de l'acrylamide

L'immunotoxicité de l'ACR a été rapportée moins que sa neurotoxicité et sa toxicité pour la reproduction. Cependant, dans une enquête menée par Jin et al, l'immunotoxicité de l'ACR a été trouvée chez les souris femelles. Ils ont observé que l'ACR réduisait le poids corporel final, le poids de la rate et du thymus et le nombre de lymphocytes [113]. De plus, des modifications pathologiques des ganglions lymphatiques, du thymus et de la rate ont également été observées.

Ils ont découvert que les ACR réduisaient également de manière significative le pourcentage de lymphocytes T et de cellules tueuses naturelles NK [114].

E. Toxicité reproductive de l'acrylamide

Toxicité reproductive de l'ACR Compte tenu des niveaux élevés d'ACR, la toxicité pour la reproduction chez les animaux de laboratoire a également été évaluée. Il n'y a aucune preuve que l'ACR soit toxique pour la reproduction chez l'homme [67].

De plus, l'administration de 0,5 à 10 mg/kg d'ACR a retardé la croissance et réduit les réserves épидидymaires de sperme chez les rats par rapport aux témoins. De plus, des lésions histopathologiques étaient également présentes dans les testicules des rats traités [5].

Dans une étude, les concentrations de testostérone et de prolactine ont diminué de manière dose-dépendante après l'injection d'une dose d'ACR (20 mg/kg) à des rats mâles [36]. Dans une autre étude, Wei et al ont révélé que l'ACR peut être toxique pour le système reproducteur féminin chez la souris. Ils ont montré que des doses orales d'ACR réduisaient significativement le poids corporel, le poids des organes et le nombre de corps jaunes. L'ACR a réduit les concentrations sériques de progestérone en fonction de la dose [115].

F. Hépatotoxicité

Bien que l'ACR soit métabolisé dans le foie, des rapports font état de son hépatotoxicité encore rare chez l'homme. Cependant, de nombreuses études animales ont rapporté des effets indésirables des ACR alimentaires sur le foie en raison du stress oxydatif. L'administration d'une dose élevée de 25 mg/kg d'ACR pendant 21 jours a entraîné une réduction significative des taux hépatiques de GSH et du statut antioxydant total chez des rats adultes expérimentaux [14].

L'ACR a également entraîné une augmentation des enzymes hépatiques sériques (AST, ALT et ALK), une diminution des activités du superoxyddismutase et de la catalase et une augmentation de l'état d'oxydation total et des niveaux de malondialdéhyde [116].

4. Caractérisation du risque

La caractérisation du risque la plus récente est celle du JECFA. Afin d'estimer le risque pour l'homme, le comité mixte a utilisé une démarche d'évaluation des risques faisant appel à la marge d'exposition. La valeur de cette marge indique un niveau de préoccupation pour aider les autorités réglementaires à fixer des priorités pour prendre des mesures. Elle correspond au rapport entre la dose sans effet chez l'animal et le niveau d'exposition estimé. Plus elle est faible et plus la toxicité est importante [117]. L'utilisation de la marge d'exposition (ME) constitue un outil d'aide de gestion de risque pour définir les éventuelles actions nécessaires afin de maintenir l'exposition à ces substances à un niveau aussi bas que possible [2].

Ensuite, les experts caractérisent le risque en calculant la Dose Journalière Admissible (DJA, en mg de substance/kg de poids corporel/jour). Pour cela, ils appliquent un facteur de sécurité. La DJA représente la quantité que peut absorber un individu quotidiennement pendant toute sa vie sans aucun effet secondaire sur sa santé [53]. Si l'exposition est inférieure à la DJA, le risque pour le consommateur est acceptable. Enfin, les autorités réglementaires se basent sur ces études pour prendre leurs décisions (dernière étape correspondant à la gestion du risque) [17].

Concernant les substances génotoxiques et cancérigènes, les experts ont stipulé qu'une ME de 10.000 ou plus est peu préoccupante pour la santé humaine. [43]. Quant aux substances non génotoxiques, une ME de 100 ou plus indique normalement qu'il n'y a pas de préoccupation à avoir pour la santé publique. L'intervalle des ME pour les effets neurologiques est compris entre 1075 pour les consommateurs adultes moyens et 126 pour les enfants en bas âge ayant une consommation élevée [30].

Finalement, en se basant sur les données de caractérisation du risque, L'Autorité européenne de sécurité des aliments a indiqué que les effets nocifs possibles de l'ACR sur le système nerveux, sur le développement pré et post-natal et sur le système reproducteur masculin ne sont pas considérés comme préoccupants aux niveaux actuels d'expositions. Cependant, les enfants et les enfants en bas âge présentant une exposition alimentaire élevée, la ME est proche des valeurs qui pourraient être préoccupantes en rapport avec ces effets [92].

5. Gestion du risque : recommandations des experts

Au vu des marges d'exposition calculées, les experts ont conclu qu'il existe un risque préoccupant pour la santé humaine lié à la présence d'ACR dans les aliments. Cependant, ils estiment qu'il est encore difficile de déterminer précisément et de manière sûre ce risque. En effet, les résultats des études épidémiologiques en milieu professionnel et dans l'alimentation sont insuffisants pour conclure à une absence de risque de cancer chez l'homme [17].

De plus, la quantité d'ACR peut varier de façon considérable dans un même produit alimentaire en fonction de différents facteurs, notamment la température et le temps de cuisson. En ce qui concerne les données sur les animaux, il semblerait qu'elles ne permettent pas une transposition parfaite à l'homme. Il n'y a pas de raisons scientifiques de penser que l'homme pourrait présenter les mêmes réponses que l'animal. Les deux espèces ont une sensibilité différente aux cancérigènes dues à des différences qualitatives et quantitatives de métabolisme notamment [79].

En conclusion, les experts du comité mixte. JEFCA ont jugé qu'il était impossible d'établir une dose seuil en dessous de laquelle on pourrait consommer l'ACR dans les aliments sans danger pour la santé humaine.

Les experts du JECFA recommandent [17]:

- De réévaluer le risque lié à l'ingestion d'ACR lorsque les résultats des études en cours sur la cancérogénicité et la neurotoxicité à long terme seront disponibles.
- De poursuivre l'évaluation du risque en utilisant les études cinétiques afin de pouvoir trouver une relation entre les bios marqueurs chez l'homme (adduits à l'hémoglobine ou métabolites urinaires comme les acides uriques de l'ACR et du glycidamide), les données de consommation et les données toxicologiques trouvées chez l'animal.

Conclusion

Conclusion

L'objectif de ce travail de recherche est d'étudier les effets de l'ACR, composant toxique présent dans l'alimentation quotidienne, sur la santé humaine.

L'ACR est un contaminant alimentaire néoformé omniprésent dans de nombreux produits de la consommation quotidienne, et en particulier dans les produits frits à base de pomme de terre, le café, les biscuits, les tartines grillées et le pain de mie.

Lors d'exposition professionnelle ou accidentelle aiguë ou subaiguë, l'ACR a induit chez l'homme des troubles neurologiques comme des fourmillements et des troubles de la mémoire notamment. Mais c'est surtout son caractère génotoxique le fait qu'il induise des tumeurs chez les rongeurs après ingestion qui constitue une préoccupation pour la santé publique, d'autant qu'il est présent dans les aliments à base de féculents en concentration relativement élevée.

En conséquence, il est indispensable d'encourager les actions permettant de réduire la présence d'ACR dans les aliments, notamment lors de leur préparation à la maison (éviter de cuire à outrance les aliments, respecter le cas échéant les indications de cuisson figurant sur l'emballage du produit, ne pas consommer les aliments présentant une couleur trop foncée).

Malgré tous les efforts pour diminuer la concentration d'ACR dans les produits alimentaires, rappelons qu'il est impossible de garantir l'élimination totale de l'ACR et des autres substances cancérigènes dans l'alimentation vu leur omniprésence. Les autorités réglementaires nationales et internationales doivent guider les consommateurs pour réduire les quantités d'ACR dans les aliments. Elles doivent aussi continuer à les encourager à avoir une alimentation équilibrée comprenant beaucoup de fruits et de légumes et à consommer avec modération les aliments frits et gras.

Références bibliographiques

1. Renard, C. 2022. Transformation des aliments: comment se sont développés procédés et produits. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 57(3) ,169-181.
2. Brisson-Gauthier, B. 2012. Relation entre l'exposition à l'acrylamide par l'alimentation, les marqueurs de dose interne et les cassures à l'ADN lymphocytaire chez des adolescents montréalais. Mémoire (médecine expérimentale) Université de Laval Québec. 59.
3. Carolina, D., Laurence, H., Bortoli, S., et al.2019. Les xénobiotiques, quel impact sur les maladies métaboliques?. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 54(5) ,286-293.
4. World Health Organisation. 2002. Acrylamide in food. Weekly Epidemiological Record. 77(20), 166-167.
5. Belhadj Benziane, A., et al.2018. Dosage de l'acrylamide dans quelques produits alimentaires et son effet sur les paramètres biochimiques et statut immunochimiques des rats wistar. Thèse de doctorat (Sciences biologique) Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes.142.
6. Yaacoub, R. 2009.Nutritional and sanitary impact of nuts and seeds roasting: the interest of using fluorescence spectroscopy as a tool to control neoformed compounds. Thèse de doctorat. Agro Paris Tech.338.
7. Zahraoui, N., Bindels, L. 2019. L'Acrylamide est-il nocif pour l'homme?.Mémoire (Sciences pharmaceutique) Université Catholique de Louvain. 120.
8. Birlouez-Aragon, I. 2008. La réaction de Maillard dans les aliments: quels enjeux pour la santé humaine?. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 43(6), 289-295.
9. Biego, G., Sika, B., et al. 2009. Etude descriptive de la formation d'acrylamide dans quelques aliments à risques industriels et domestiques en Côte d'Ivoire. International Journal of Biological and Chemical Sciences. 3(5).
10. Esposito, F., Fasano, E., De Vivo, A., et al.2020. Processing effects on acrylamide content in roasted coffee production. Food chemistryl.319, 126550.
11. Charoenpanich, J. 2013. Removal of acrylamide by microorganisms. Applied Bioremediation: Active and Passive Approaches. 99.
12. Nesslany, F. 2019. Synthèse: Point sur l'additif alimentaire E171, dioxyde de titane. Environnement, Risques & Santé. 4(1), 30.
13. Feillet, P. 2021. Les frites contiennent une molécule cancérigène, l'acrylamide. In : Tout savoir sur notre alimentation. EDP Sciences. 22-24.

14. Busova, M., et al. 2020. Risk of exposure to acrylamide. *Central European journal of public health*. 28, 43-46.
15. European food safety authority. Panel on contaminant in the food chain (Contam). 2015. Scientific opinion on acrylamide in food. 13(6), 4104.
16. Aoun, J., Bouaoun, D. 2003. Etude des caractéristiques physico-chimiques des gels de polyacrylamides. *Déchets Sciences et Techniques*. 32, 37-43.
17. Klein, C. 2007. L'acrylamide, contaminant alimentaire cancérigène méconnu?. Thèse de doctorat (Sciences pharmaceutiques) UHP-Université Henri Poincaré. 83.
18. Richard, M., Gavin, T. 2012. Molecular mechanism of acrylamide neurotoxicity: lessons learned from organic chemistry. *Environmental health perspectives*. 120(12), 1650-1657.
19. Leung, K., Lin, A., Tsang, C and Yeung, S. 2003. "Acrylamide in asian foods in Hong Kong." *Food Addit. Contam.* 20(12). 1105–1113.
20. Castel, L., Eriksson, S. 2005. Analytical methods used to measure acrylamide concentrations in foods. *Journal of AOAC international*. 88(1), 274-284.
21. Rosen, H., Perry, R., Murphy, J., et al. 2002. Emotion comprehension in the temporal variant of fronto temporal dementia *Brain*. 125(10), 2286-2295.
22. Pundir, CS., Yadav, N., Chhillar, AK. 2019. Occurrence, synthesis, toxicity and detection methods for acrylamide determination in processed foods with special reference to biosensors: A review. *Trends in food science & technology*. 85, 211-225.
23. Stadler, RH. Scholz, G. 2004. Acrylamide: an update on current knowledge in analysis, levels in food, mechanisms of formation, and potential strategies of control. *Nutrition reviews*. 62(12), 449-467.
24. Pan, M. Liu, K. Yang, J. et al., 2020. Review of Research into the Determination of Acrylamide in Foods. 9(4), 524.
25. Blank, I. et al., 2005. "Mechanisms of acrylamide formation," in *Chemistry and safety of acrylamide in food*, Springer. 171–189.
26. Tessier, FJ., Niquet, C. 2007. État des connaissances sur la biodisponibilité et la toxicité des produits de Maillard issus de l'alimentation. *Journal de la Société de Biologie*. 201(2), 199-207.
27. Djellouli, M. 2018. Production et caractérisation de peptide bioactif issue dans l'hydrolyse de la protéine alimentaire par la protéase des bactéries lactique .Thèse de doctorat (en science) Université de Mostaganem. 193.

28. Teodorowz, M., Hendricks, WH., Wichers, H J., et al. 2018. Immunomodulation by processed animal feed: The role of maillard reaction products and advanced glycation end-products (AGEs). *Frontiers in immunology*. 9, 2088.
29. Tessier, FJ., Jacolot, P., Niquet - Léridon, C. 2012. La réaction de Maillard: cent ans de découvertes scientifiques.8.
30. Cladière, M., Camel, V. 2017. Réaction de Maillard et sécurité des aliments: focus sur l'acrylamide. *Environnement, Risques& Santé*. 16(1), 31-43.
31. Ahrne, L .Andersson, CG. Floberg, P., et al. 2007. Effect of crust temperature and water content on acrylamide formation during baking of white bread: Steam and falling temperature baking. 40,1708-1715.
32. Medeiros, VR., Mestdagh, F., Meulenaer, B. 2012.Acrylamide formation in fried potato products present and future, a critical review on mitigation strategies.133, 1138-54.
33. Hodge, JE. 1953. Chemistry of browning reactions in model systems. 1, 928-943.
34. Machachiels, D., Istasse, L. 2002. La réaction de Maillard: importance et applications en chimie des aliments. 146, 347-352.
35. Aissa, H. 2015. Conception de nouveaux biomatériaux à base d'alginate modifiée chimiquement par oxydation et/ou par la gélatine suite à la réaction de Maillard. Thèse de doctorat(en science) université de Sétif.130.
36. Bonnin, E., Lessire, M., Wacrenier, N., et al. 2021. Les polymères de mannose en production animale. 2. Les enzymes de dégradation des mannanes dans l'alimentation des porcs et des volailles.33(4) ,295-306.
37. Kenza, M., Zahoua, M. 2021. Effet du mode de cuisson sur la qualité de la viande d'agneau. Mémoire (Science alimentaire) université Mohamed El bachir El Ibrahimy.49.
38. Elia, T. 2019. Etude théorique et expérimentale de l'amorçage par choc et de la détonation de compositions énergétiques intégrant des additifs oxydants et métalliques réactifs. Thèse de doctorat (Génie des procédés). Institut Polytechnique de Paris.270.
39. Tareke, E., Rydberg, P., Karlsson, P., Eriksson, S., Törnqvist, M. 2002. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. 50, 4998-5006.
40. Robert, L., Robert, AM. 2007. La réaction de Maillard : Rôle physiopathologique et approche pharmacologique. *Journal de la Société de Biologie*. 201(2), 167-174.
41. Chloe, S. 2021.Caractérisation du vieillissement de matrices alimentaires enrichies à base lipidique. Etude de l'évolution de leurs propriétés texturales au cours du temps .thèse de doctorat (Physique) Université Rouen Normandie. Français. 117.

42. Jaisson, S., Gillery, P. 2018. Les produits de glycation avancée des protéines. *Revue Francophone des laboratoires*. 2018(502), 48-55.
43. Tamanna, N., Mahmoud, N. 2015. Food processing and maillard reaction products: effect on human health and nutrition. *International journal of food science*. 2015.
44. Mazumder, M., Hongsprabhas, P., Thottiam, V. 2019. In vitro and in vivo inhibition of maillard reaction products using amino acids, modified proteins, vitamins, and genistein: A review. *Journal of food biochemistry*. 43(12), 3089.
45. Hashimoto, K., Sakamoto, J., Tanii, H. 1981. Neurotoxicity of acrylamide and related compounds and their effects on male gonads in mice. 47, 179-89.
46. Kim, J., Lee, Y. 2008. Effect of reaction pH on enolization and racemization reactions of glucose and fructose on heating with amino acid enantiomers and formation of melanoidins as result of the Maillard reaction. *Food Chemistry*. 108(2), 582-592.
47. Yu, H., Zhang, R., Yang, F., et al. 2021. Control strategies of pyrazines generation from Maillard reaction. *Trends in Food Science & Technology*. 112, 795-807.
48. Carrara, Eva. 2018. Toxicité de l'acrylamide : Les lactobacilles, possible rôle protecteur ?. Thèse de doctorat (Science biologique) Université de Lille.57.
49. Stitt, AW. 2005. The maillard reaction in eye diseases. *Annals of the New York Academy of Science*. 1043(1), 582-597.
50. Fayle, SE., Garrard, JA. 2002. The maillard reaction. *Royal Society of Chemistry (Great Britain)*.115.
51. Verma, V., Singh, Z., Yadav, N.2013. Chapter 5 Maillard Reaction and Effect of Various Factor on the Formation of Maillard Products: and it's Impact on Processed Food Products. In: *Food Technology and Nutrition*. 91, 63.
52. Cheng, KW., Feng , C., Mingfu ,W. 2006. Heterocyclic amines: Chemistry and health. 50, 1150-1170.
53. Ciar , C. 2006. Évaluation du risque de cancer chez l'homme. 63, 3194-3107.
54. Fu, MX., Requena, JR., Jenkins ,AJ., et al. 1996. The Advanced Glycation End Product, N-(Carboxymethyl) lysine, is a Product of both Lipid Peroxidation and Glycooxidation Reactions. 271, 9982-9986.
55. Charissou, A., Ait-Ameur L., Birlouez-Aragon I. 2007. Evaluation of a gas chromatography/mass spectrometry method for the quantification of carboxymethyllysine in food samples. 1140, 189-194.
56. Knecht, KJ., Dunn, JA., Mcfarland, KF., et al. 1991. Effect of diabetes and aging on carboxymethyllysine levels in human urine. *Diabetes*. 40, 190-196.

57. Kislinger , T., Fu, C., Huber ,B., et al. 1999. Nε-(Carboxymethyl) Lysine Adducts of Proteins Are Ligands for Receptor for Advanced Glycation End Products That Activate Cell Signaling Pathways and Modulate Gene Expression. 274, 31740-31749.
58. Meurillon, M., Engel, E. 2019. Les composés néoformés toxiques et leur remédiation- Focus sur les produits carnés. Innovations Agronomiques. 73, 27-41.
59. Tessier, F., Birlouez-Aragon I. 1997. Effect of pH, phosphate and copper concentration on advanced Maillard reaction Glycoconj. 15, 571-574.
60. Bertrand, E. 2011. Composés formés au cours de la cuisson d'une matrice fromagère: contribution à la modélisation stoechio-cinétique multi-réponses de la réaction de Maillard. Thèse de doctorat (en Génie des Procédés) Clermont-Ferrand 2, 295.
61. Milcent, R. 2021. Chapitre 10-Les réactions d'addition sur les groupes carbonyle, imine et nitrile. In : Chimie organique. EDP Sciences. 517-602.
62. LI, C ., Zhang, L., GAO, W., et al. 2021. Robust detection of advanced glycation end products in milk powder using ultrahigh performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Food Analytical Methods. 14(7), 1472-1481.
63. Ravichandran, G., Lakshmanan, D., Raju, K., et al. 2019. Food advanced glycation end products as potential endocrine disruptors: An emerging threat to contemporary and future generation. Environment international. 123, 486-500.
64. Tessier, FJ., Boulanger, E., Howsam, M. 2021. Metabolic transit of dietary advanced glycation end-products-the case of Nε-carboxymethyllysine. Glycoconjugate Journal. 38(3), 311-317.
65. Dybing, E., Farmer, PB., Andersen, M., Fennell ,TR., Lalljie, SP., Müller, DJ., et al. 2005. Human exposure and internal dose assessments of acrylamide in food. 43, 365-410.
66. Ahmed, N., Ahmed, A., Gruen, I. 2018. Evolution of Acrylamide Detection Methods in Cooked Foods since it's firstly Discovered in 2002. Suez Canal Veterinary Medical Journal. 23(2), 143-155.
67. Mojtahedzadeh, M., Ahmadi, A., Mahmoodpoor, A., Beigmohammadi, MT., Abdollahi, M., Khazaeipour, Z., et al. 2014. Hypertonic saline solution reduces the oxidative stress responses in traumatic brain injury patients. 19, 867.
68. Delgado-Andrade, C., Fogliano, V. 2018. Dietary advanced glycosylation end-products and melanoidins formed through the Maillard reaction: physiological consequences of their intake. Annual Review of Food Science and Technology. 9, 271-291.
69. Niquet, C. 2007. A study of the formation of non-volatile Maillard products from glutamine-derived ammonia: the structure identification of some novel molecules. Thèse de

- doctorat (Chimie analytique).l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement Paris.299.
70. Yan, S., Fan, W., Xu, Y. 2019.Melanoidins from Chinese distilled spent grain: content, preliminary structure, antioxidant, and ACE-inhibitory activities in vitro. *Foods*. 8(10), 516.
 71. Cheriot, S.2018.Rôle des produits de la réaction de Maillard dans l'inhibition de l'oxydation enzymatique des phénols et des lipides. 2018. Thèse de doctorat (Sciences et technologie .Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement Paris.272.
 72. Hemmer, D., Roullier-Gall, C, Marshall, J. et al.2018. Insights into the chemistry of non-enzymatic browning reactions in different ribose-amino acid model systems. *Scientific reports*.8 (1), 1-10.
 73. Meziani, S., Menadi, N., Haoud, K. et al. 2021. Inhibition de l'oxydation de l'huile de Tournesol produite en Algérie par les produits de Maillard. *Nature &Technology*.24, 72-80.
 74. Liu, S., Jiang, L., Zhong, T., Kong, S., Zheng, R., Kong, F., et al. 2015. Effect of Acrylamide on Oocyte Nuclear Maturation and Cumulus Cells Apoptosis in Mouse In Vitro. *10* ,135818.
 75. Zhu, Y., Zhang, J., Song, J.et al.2020. A multifunctional pro-healing zwitterionic hydrogel for simultaneous optical monitoring of pH and glucose in diabetic wound treatment. *Advanced Functional Materials*. 30(6), 1905493.
 76. Singh, K., Tripathi, S., Chandra, R. 2021. Maillard reaction product and its complexation with environmental pollutants: A comprehensive review of their synthesis and impact. *Bioresource Technology Reports*. 15, 100-779.
 77. Buera,M.,Pilar, D.,Chirif, J, Resnik, S.et al.1987.Non enzymatic browning in liquid model systems of high water activity: kinetics of color changes due to Maillard's reaction between different single sugars and glycine and comparison with caramelization browning. *Journal of Food Science*. 52(4), 1063-1067.
 78. Jebalia, I. 2020.Elaboration et comportement mécanique de matériaux composites amyloprotéiques. Thèse de doctorat (Génie des procédés agroalimentaires). Université de Nantes France .264.
 79. Žilic, S., Aktag, I., Dodig, D. et al.2020 Acrylamide formation in biscuits made of different wholegrain flours depending on their free asparagine content and baking conditions. *Food research international*. 132, 109-109.
 80. Schouten, M., Tappi, S., Romani, S. 2020.Acrylamide in coffee: formation and possible mitigation strategies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 60(22), 3807-3821.

81. Moro, J. 2021. Impact de la déficience en acides aminés indispensables sur le métabolisme protéique et énergétique, et identification de signatures métaboliques. Thèse de doctorat (Sciences de la nutrition). Université Paris-Saclay. 145.
82. Ambrosetti, W., Walter, L. 1999. Deep water warming in lakes: an indicator of climatic change. *Journal of Limnology*. 58 (1), 1-9.
83. Becalski, A., D Lewis, B., Seaman, S. 2003. Acrylamide in foods: Occurrence, sources, and modeling. 51 (3), 802–808.
84. Wang, H., Huang, P., Lie, T., Li, J., Hutz, R.J., Li, K., et al. 2010. Reproductive toxicity of acrylamide-treated male rats. 29, 225-30.
85. Dybing, E et al. 2005. Human exposure and internal dose assessments of acrylamide in food. *Food Chem. Toxicol.* 43 (3), 365–410.
86. European food safety authority. 2014. Réévaluation de l'ingestion d'acrylamide par la population belge.
87. Hulin, M., Sirot, V., Jean, J. et al. 2019. Étude française de l'alimentation totale infantile: principaux résultats et recommandations. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 54(5), 275-285.
88. Riboldi, B.P., Vinhas, Á.M., Moreira, J.D. 2014. Risks of dietary acrylamide exposure: A systematic review. 157, 310-22.
89. Normandi, L. 2013. Importance de l'exposition à l'acrylamide par l'alimentation chez une population potentiellement vulnérable des libris. Québec. 6.
90. Castle, L., Eriksson, S. 2005. Analytical methods used to measure acrylamide concentrations in foods. 88(1), 274–284.
91. Fennel, T., Sumner, S., Snyder, R., Burgess, J. et al. 2005. Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *ToxicolSci.* 93 (2), 447-459.
92. Boettcher, M.I., Bolt, H.M., Drexler, H., Angerer, J., Excretion of mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of deuterium-labelled acrylamide. 80(2), 55–61, 2006.
93. Gamboada Costa, G., Churchwell, M., Hamilton, L., Von Tungeln, L., Beland, F., Marques, M. et al. 2003. DNA adducts formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. 16(10), 1328-1337.
94. Mesías, M., Morales, F.J. 2016. Acrylamide in coffee: Estimation of exposure from vending machines. 48, 8–12.

95. Sumner, S., Fennell, T., Moore, T., Chanas, B., Gonzalez, F., Ghanayem, B. 1999. Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chem Res Toxicol.* 12 (11), 1110-1116.
96. Paulsson, B., Warholm, M., Rannug, A., Tornqvist, M. 2005. In vitro studies of the influence of certain enzymes on the detoxification of acrylamide and glycidamide in blood. *Toxicology* 207, 127-133.
97. Li, D., Wang, P., Liu, Y., Hu, X., Chen, F. 2016. Metabolism of Acrylamide: Inter individual and Interspecies Differences as Well as the Application as biomarkers. *Curr Drug Metab.* 17 (4), 317-326.
98. Canada, S. 2012. Évaluation de l'exposition à l'acrylamide dans les aliments révisée par Santé Canada. 1-17.
99. Aalto-Korte, R., Jolanki, K. Suuronen, K. et al. 2002. Biochemist's occupational allergic contact dermatitis from iodoacetamide and acrylamide. *Contact Dermatitis.* 47(6), 361-364.
100. Weideborg, M., Källqvist, T., Ødegård, K. et al. 2001. Environmental risk assessment of acrylamide and methylolacrylamide from a grouting agent used in the tunnel construction of Romeriksporten, Norway *Water Res.* 35(11), 2645-2652.
101. Kjuus, H. et al. 2004. Effects on the peripheral nervous system of tunnel workers exposed to acrylamide and N-methylol acrylamide. *Neurotoxicology* 25(1), 21-29.
102. Hagmar, L. et al. 2001. Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Toxicology* 167, 219-226.
103. Mucci, L., Dickman, P., Steineck, G. et al. 2003. Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a population-based study in Sweden. *British Journal of Cancer.* 88 (1), 84-89.
104. Bellucci, M., Glaberman, K., Haslam, N. 2003. Computer-assisted cognitive rehabilitation reduces negative symptoms in the severely mentally ill. *Schizophrenia Research.* 59 (2-3), 225-232.
105. Dybin, E., Sanner, T. 2003. Risk assessment of acrylamide in foods. *Toxicological Sciences.* 75(1), 7-15.
106. Miller, M., Spencer, P. 1985. The mechanisms of acrylamide axonopathy. *Toxicology* 25(1), 643-666.
107. Visse-Mansiaux, M. 2016. Gérer l'après récolte, *Potato Planet.* 60, 44-49.
108. Liu, Z., Song, G., Zou, C. et al. 2015. Acrylamide induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in BV-2 microglial cells. *Toxicology* 324, 42-53.

109. Chen, J., Chou, C. 2015. Acrylamide inhibits cellular differentiation of human neuroblastoma and glioblastoma cells. 82, 27-35.
110. Calleman, C., Wu, Y., He, F. et al. 1994. Relationships between biomarkers of exposure and neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. 126(2), 361-371.
111. Gamboa da Costa, G. et al. 2003. DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. 16(10), 1328– 1337.
112. Alzahrani, H. 2011. Protective effect of l-carnitine against acrylamide-induced DNA damage in somatic and germ cells of mice. 18(1), 29-36.
113. Jin, K., Zhu, Y., Sun, Y., et al. 2002. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences. 99(18), 11946-11950.
114. Fang, J., Liang, C., Jia, X., Li, N. 2014. Immunotoxicity of acrylamide in Female. 27, 401-409.
115. Wei, Q., Li, J., Li., et al. 2014. Reproductive toxicity in acrylamide-treated female mice. Reproductive Toxicology. 46, 121-128.
116. Hua, G., Yanzhong, X., Lingyu, W., Jinghong, H., Yufei, P., Jingxin, C., Qinghan, G. 2022. Protective effect of Lycium ruthenicum polyphenols on oxidative stress against acrylamide induced liver injury in rats. 14.



Présenté par: Boumahrouk Roumaïssa Belhimeur Hanine Boukhemkhem Chams Adoha	Encadreur : M ^{me} . Kribeche. A	Date de soutenance : 12/07/2022
---	---	---

Thème: L'acrylamide dans les aliments : une préoccupation de la santé publique

Résumé

L'objectif de ce travail de recherche est d'étudier les effets de l'acrylamide sur la santé humaine. L'ACR se forme naturellement dans les aliments riches en amidon et en asparagine (un acide aminé) et dans les aliments d'origine végétale, lors de cuissons à haute température (grils, fours, rôtis ou fritures à des températures supérieures à 120°C). La formation d'acrylamide dans les aliments se déroulera selon la réaction de Maillard. Ce dernier se produit entre l'asparagine, un acide aminé, et les sucres réducteurs, tels que le glucose, le fructose ou le saccharose. Ce composé induit le cancer chez l'homme, et les études épidémiologiques disponibles n'ont démontré qu'une neurotoxicité chez l'homme, mais des études sur la toxicité pour la reproduction et le développement, la génotoxicité et la cancérogénicité chez l'animal suggèrent la présence d'acrylamide dans le risque pour la santé humaine.

Mots clés : acrylamide, réaction de Maillard, cancérigène, neurotoxicité, reproduction, Génotoxicité.

Abstract

The purpose of this research work was to investigate the effects of acrylamide on human health. Acrylamide forms naturally in foods rich in starch and asparagine (an amino acid) and in plant-derived foods during high-temperature cooking (grilling, oven, roasting, or frying above 120° VS). The formation of acrylamide in food occurs after the Maillard reaction. The latter is formed between asparagine, an amino acid and reducing sugars such as glucose, fructose or sucrose. This compound causes cancer in humans, and available epidemiological studies have shown only human neurotoxicity, but reproductive and developmental toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity studies in animals suggest that the presence of acrylamide poses a threat to human health.

Keywords: acrylamide, carcinogen, Maillard reaction, carcinogen, neurotoxicity, reproduction, genotoxicity.

المخلص

الهدف من هذا البحث هو دراسة آثار مادة الأكريلاميد على صحة الإنسان. تتشكل مادة الأكريلاميد بشكل طبيعي في الأطعمة الغنية بالنشا والأسباراجين (حمض أميني) وفي الأطعمة ذات الأصل النباتي ، أثناء الطهي بدرجة حرارة عالية (الشوايات أو الأفران أو التحميص أو القلي في درجات حرارة أعلى من 120 درجة مئوية). سيستمر تكوين مادة الأكريلاميد في الطعام وفقاً لتفاعل ميلارد. يحدث هذا الأخير بين الأسباراجين ، وهو حمض أميني ، والسكريات المختزلة ، مثل الجلوكوز أو الفركتوز أو السكروز. يتسبب هذا المركب في الإصابة بالسرطان لدى البشر ، وقد أظهرت الدراسات الوبائية المتاحة سمية عصبية فقط في البشر ، لكن دراسات السمية ، والسرطنة في الحيوانات تشير إلى وجود مادة الأكريلاميد في خطر على صحة الإنسان. الإنجابية والنمائية ، والسمية الجينية

الكلمات المفتاحية: أكريلاميد ، تفاعل ميلارد ، مادة مسرطنة، سمية عصبية ، تكاثر ، سمية جينية.