



# ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

*Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris*

*Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877*

## « *Glycation des protéines - la réaction de Maillard* » *Les dérivés toxiques du glucose : une menace pour la santé ?*

### RECOMMANDATIONS

adoptées par le Conseil le 12 février 2014 suite à séance thématique du 22 janvier 2014  
et séance du 19 février 2014

La glycation des protéines (fixation du glucose sur les protéines) dite « réaction de Maillard » est à l'origine d'une classe<sup>1</sup> de produits qui se forme spontanément aussi bien dans la nature que dans les organismes vivants ou lors de la préparation et de la fabrication d'aliments sous l'effet de la chaleur, réaction amplifiée en présence d'oxygène.

Depuis environ trois décennies, l'étude de ces composés a démontré qu'ils avaient un effet délétère en s'accumulant dans l'organisme en particulier en cas de diabète, d'insuffisance rénale et lors du vieillissement. Les effets sont surtout marqués au niveau vasculaire, oculaire et rénal.

Par ailleurs, certains produits de glycation alimentaires toxiques (tel que l'acrylamide) sont susceptibles de se former lors de la cuisson à haute température des aliments riches en asparagine et en amidon. Cela a incité les autorités sanitaires à une particulière vigilance dans le domaine de l'alimentation et de la préparation des aliments.

Le dosage de tous ces composés est important pour le suivi des patients diabétiques mais aussi dans la prévention des effets toxiques de l'acrylamide.

L'Académie nationale de Pharmacie a consacré une séance thématique le 22 janvier 2014 à ce sujet et émis des recommandations.

#### Considérant que :

- ✓ les produits de glycation (AGE) se forment spontanément à partir des glucides et des protéines sous l'effet de la chaleur, réaction amplifiée en présence d'oxygène ;
- ✓ la formation des produits de glycation est dépendante de la concentration en glucides et peut résulter d'autres voies métaboliques ;

---

<sup>1</sup> classe chimique appelée : produits de Maillard, produits de glycosylation non enzymatique ou glycation, produits de glycation avancée AGE (Advanced glycation End Products) ou encore glycotoxines

- ✓ les produits de glycation ont des effets délétères et s'accumulent dans l'organisme ;
- ✓ des protéines glyquées, hormis l'hémoglobine A1c utilisée quotidiennement pour l'adaptation des traitements des patients diabétiques, ont fait l'objet de recherches et sont maintenant considérées comme des marqueurs biologiques potentiels pour évaluer le risque de complications vasculaires ;
- ✓ les techniques de dosage des AGE, jusqu'à présent réservées aux laboratoires de recherche, peuvent être maintenant effectuées par des laboratoires de biologie médicale ;
- ✓ l'existence d'échantillons de Bio banques (exemple : BIOBANQUES-WP2 INSERM) est un outil de recherche et développement pour les industriels du diagnostic *in vitro* permettant de prouver la qualité des réactifs ;
- ✓ la Commission Européenne, suite à la déclaration de l'European Food Safety Authority (EFSA) en 2005, a invité en 2007 les états membres à contrôler les niveaux d'acrylamide dans l'alimentation pour une période de trois ans et à poursuivre ce contrôle au-delà de 2011, l'EFSA doit organiser une consultation publique sur son projet d'avis en 2014 ;
- ✓ depuis 2008, le nombre de résultats analytiques soumis à l'EFSA a diminué. Au cours de l'année de surveillance 2010, seuls deux tiers en moyenne du nombre minimum d'échantillons requis par la Commission européenne par catégorie d'aliment ont été soumis ;
- ✓ le comité de la Food and Agriculture Organization (FAO) a montré que l'acrylamide pouvait être toxique voire cancérigène ;
- ✓ le JEFCA (comité d'experts FAO/OMS) a étudié l'apport alimentaire en acrylamide selon la catégorie d'aliments ;
- ✓ les avis de l'Anses qui a évalué à plusieurs reprises, depuis 2002, les risques liés à l'acrylamide et contribue à la connaissance de l'exposition des français *via* leur alimentation ;
- ✓ les données de « *l'étude de l'alimentation totale française (EAT2)* » permettent d'estimer que les niveaux d'exposition de la population française restent trop proches des doses reconnues cancérigènes chez l'animal ;
- ✓ la Commission européenne a mis en place, en 2011, des valeurs seuils pour les aliments considérés comme fortement contributeurs ;
- ✓ l'Institut Canadien de la santé environnementale a publié en mai 2013 dans son bulletin (BISE) les résultats d'une étude intitulée « *Importance de l'exposition à l'acrylamide par l'alimentation chez des adolescents montréalais* »,

## **l'Académie nationale de Pharmacie recommande :**

- **dans le domaine de la santé publique**

### ***aux autorités de tutelle Françaises et de l'Union Européenne***

- ✓ de créer un groupe de travail et de recherche commun aux académies, sociétés savantes, en particulier de biochimie et chimie clinique, s'intégrant dans le réseau international FAO/WHO et en liaison avec les organismes de recherche et les agences. Il aurait pour mission :
  - de proposer rapidement une classification précise des produits de glycation,
  - de préciser les techniques de dosage qui feront l'objet d'un consensus sur le plan international,
  - d'enrichir les bases de données sur les teneurs en AGE et autres produits de Maillard, aussi bien dans les aliments que dans les matrices biologiques humaines ;
- ✓ de prévoir en fonction de l'avancement des travaux un étiquetage informatif ;
- ✓ de favoriser les recherches fondamentales et épidémiologiques grâce à des programmes spécifiques ;
- ✓ de veiller à ce que les concentrations en produits de glycation néoformés et d'acrylamide, potentiellement délétères, soient effectivement mesurées dans les produits alimentaires destinés à la consommation ;
- ✓ de développer l'information et l'éducation du public à propos des risques alimentaires des produits de glycation ;

- **dans le domaine du diagnostic**

- aux industriels du diagnostic in vitro***

- ✓ d'appliquer une politique d'assurance de la qualité en utilisant les ressources des Biobanques, ayant fait l'objet d'une accréditation ;
  - ✓ de développer des techniques de dosage des AGE, sensibles, spécifiques, reproductibles et faciles à mettre en œuvre par les laboratoires de biologie médicale ;

- **dans le domaine de la diététique**

- aux industries agro-alimentaires et aux équipementiers de cuisson***

- ✓ de promouvoir les équipements permettant les cuissons douces en évitant les surchauffes et la carbonisation ;
  - ✓ de privilégier les techniques limitant la formation de produits de glycation pour la préparation des laits et des produits alimentaires pour les nourrissons ;

- aux particuliers***

- ✓ de réduire la consommation d'aliments contenant des produits de glycation potentiellement toxiques (acrylamide, amines hétérocycliques, carboxyméthyllysine, hydroxyméthylfurfural...) notamment en :
    - \* surveillant l'huile de friture ou de cuisson, pour ne pas la laisser surchauffer,
    - \* évitant de faire dorer à l'excès les produits,
    - \* évitant de consommer les zones les plus brunies lors de la cuisson plus riches en acrylamide ;
  - ✓ de privilégier une alimentation diversifiée et équilibrée, riche en fruits et en légumes, et modérée en aliments gras et frits ;

- **dans le domaine thérapeutique**

- aux médecins, pharmaciens et industriels du médicament***

- ✓ de privilégier les techniques de stérilisation de solutés glucosés qui évitent ou limitent la formation des produits dérivés du glucose, précurseurs de produits de glycation ou glycooxydation (glyoxal, méthylglyoxal, 3-déoxyglucosone, et 3,4-déoxyglucosone-3-ène) en tenant compte du rapport bénéfice / risque pour le patient au regard des méthodes habituelles de stérilisation par la chaleur.

## Références bibliographiques

- *A history of HbA1c through Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*  
Gillery P.; *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51 (1): 65-74
- *Usefulness of non-enzymatic post-translational modification derived products (PTMDPs) as biomarkers of chronic diseases*  
Gillery P., Jaisson S.; *J. Proteomics* 2013; 92: 228-238
- *AGE, RAGE and diabetic nephropathy*  
Daroux M., Grossin N., Boulanger E.; *European Endocrinology* 2012; 8 (2): 84-88
- *Kinetic Model for the Formation of Acrylamide during the Finish-Frying of Commercial French Fries*  
Parker J.-K., Balagiannis D.-P., Higley J., Smith G., Wedzicha B.-L., Mottram D.-S.;  
*J. Agric. Food Chem.* 2012; 60 (36), pp 9321-31
- *Is lowering reducing sugars concentration in French fries an effective measure to reduce acrylamide concentration in food service establishments?*  
Sanny M., Jinap S., Bakker E.-J., van Boekel M.-A., Luning P.-A.;  
*Food Chem.* 2012; 135 (3): 2012-20
- *Health effects of dietary Maillard reaction products - The results of ICARE and other studies*  
Tessier F.-J., Birlouez-Aragon I.; *Amino Acids* 2012; 42 (4): 1119-31
- *Acrylamide in espresso coffee: Influence of species, roast degree and brew length*  
Alves R.-C., Soares C., Casal S., Fernandes J.-O., Oliveira M. Beatriz P.-P.;  
*Food Chemistry* 2010; 119 (3); 929-34
- *Apical-to-basolateral transport of amyloid- $\beta$  peptides through blood-brain barrier cells is mediated by the receptor for advanced glycation end-products and is restricted by P-glycoprotein*

Candela P., Gosselet F., Saint-Pol J., Sevin E., Boucau M.-C., Boulanger E., Cecchelli R., Fenart L.; *J Alzheimers Dis.* 2010; 22 (3): 849-59

- *Evaluation of nonenzymatic posttranslational modification-derived products as biomarkers of molecular aging of proteins*  
Jaisson S., Gillery P.; *Clin. Chem.* 2010; 56 (9): 1401-12
- *The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation*  
Tessier F.-J.; *Pathologie Biologie* 2010; 58 (3): 214-19
- *Interaction of the RAGE cytoplasmic domain with diaphanous-1 is required for ligand-stimulated cellular migration through activation of Rac1 and Cdc42*  
Hudson B.-I., Kalea A.-Z., Del Mar Arriero M., Harja E., Boulanger E., D'Agati V., Schmidt A.-M.; *J Biol Chem.* 2008; 283 (49): 34457-68
- *Reducing acrylamide precursors in raw materials derived from wheat and potato*  
Muttucumaru N., Elmore J.-S., Curtis T., Mottram D.-S., Parry M.-A., Halford N.-G.; *J Agric Food Chem.* 2008; 56 (15): 6167-72
- *Mesothelial RAGE activation by AGEs enhances VEGF release and potentiates capillary tube formation*  
Boulanger E., Grossin N., Wautier M.-P., Taamma R., Wautier J.-L.; *Kidney Int.* 2007; 71 (2):126-33
- *The metabolic, nutritional and toxicological consequences of ingested dietary Maillard reaction products: A literature review*  
Tessier F.-J., Niquet C.; *J. Soc. Biol.* 2007; 201 (2): 199-207
- *Assessment of the Relation between Biomarkers for Smoking and Biomarkers for Acrylamide Exposure in Humans*  
Vesper H.-W., Bernert J.-T., Ospina M., Meyers T., Ingham L., Smith A., Myers G.-L.; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (11): 2471-8
- *Acrylamide intake and breast cancer risk in Swedish women*  
Mucci L.-A., Sandin S., Bälter K., Adami H.-O., Magnusson C., Weiderpass E.; *JAMA* 2005; 293 (11): 1326-7
- *Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction*  
Wautier J.-L., Schmidt A.-M.; *Circ Res.* 2004; 95 (3): 233-8 (Review)
- *A Novel Technique for Limitation of Acrylamide Formation in Fried and Baked Corn Chips and in French Fries*  
Jung M.-Y., Choi D.-S., Ju, J.-W.; *Journal of Food Science* 2003, 68 (4): 1287-90
- *A new dark side of the Maillard's products*  
Wautier J.-L.; *Diabetes Metab.* 2003; 29: 86-7
- *Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE*  
Wautier M.-P., Chappey O., Corda S., Stern D.-M., Schmidt A.-M., Wautier J.-L.; *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280 (5): E685-94
- *Determination of acrylamide monomer in polyacrylamide degradation studies by high performance liquid chromatography*  
Ver Vers L.-M.; *J Chromatogr Sci.* 1999, 37 (12): 486-94
- *Environmental degradation of polyacrylamides: II Effects of environmental (outdoor) exposure*  
Smith E.-A., Prues S.-L., Ochme F.-W.; *Ecotoxicol Environ Saf.* 1997, 37 (1), 76-91
- *Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats*  
Wautier J.-L., Zoukourian C., Chappey O., Wautier M.-P., Guillausseau P.-J., Cao R., Hori O., Stern D., Schmidt A.-M.; *J Clin Invest.* 1996; 97 (1): 238-43
- *Environmental degradation of polyacrylamides: Effect of artificial environmental conditions : Temperature, Light, and pH*  
Smith E.-A., Prues S.-L., Oehme F.-W.; *Ecotoxicology and Environmental Safety* 1996; 35 (2):121-35

## Annexe documentaire sur l'acrylamide

- **EFSA**<sup>(1)</sup>

En 2002, l'ancien comité scientifique de l'alimentation de la Commission européenne (SCF) avait publié un avis scientifique sur de nouvelles découvertes portant sur la présence d'acrylamide dans l'alimentation (les chips, les pommes de terre frites, le pain, les biscuits et le café). Le SCF avait conclu que les données disponibles à l'époque étaient insuffisantes pour déterminer le risque réel résultant d'une exposition à l'acrylamide dans les aliments<sup>(2)</sup>.

En 2005, l'EFSA a rendu une déclaration selon laquelle il pourrait exister de potentielles préoccupations sanitaires liées à l'acrylamide, connu pour être cancérigène et génotoxique chez les animaux de laboratoire. La déclaration partageait les conclusions et les recommandations de l'évaluation précédente réalisée par les experts du comité conjoint FAO/OMS sur les additifs alimentaires (JECFA)<sup>(3)</sup>. Dans cette évaluation, le JECFA concluait que l'acrylamide pouvait constituer un problème de santé pour l'Homme et que des efforts devaient être déployés pour réduire l'exposition à cette substance<sup>(4)</sup>.

Suite à une recommandation de la Commission européenne en date du 3 mai 2007, les États membres ont été invités à contrôler les niveaux d'acrylamide dans l'alimentation sur une période de trois ans et à communiquer leurs résultats à l'EFSA<sup>(5)</sup>.

En 2010, la Commission a recommandé aux États membres de poursuivre la surveillance annuelle<sup>(6)</sup>. En 2011, elle leur a recommandé de procéder à des enquêtes dans les cas où les niveaux d'acrylamide dans les produits alimentaires dépassaient les valeurs indicatives prescrites.

En 2012, l'EFSA a publié son quatrième rapport sur l'acrylamide, qui comparait les données soumises en 2010 avec les données précédentes recueillies en 2008 et 2009<sup>(7)</sup>.

### Références :

- (1) [http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/acrylamide.htm#efsa\\_activities](http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/acrylamide.htm#efsa_activities)
- (2) [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out131\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out131_en.pdf)
- (3) <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/619.pdf>
- (4) [ftp://ftp.fao.org/esn/jecfa/jecfa64\\_summary.pdf](ftp://ftp.fao.org/esn/jecfa/jecfa64_summary.pdf)
- (5) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:123:0033:01:FR:HTML>
- (6) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:137:0004:0010:FR:PDF>
- (7) Update on acrylamide levels in food from monitoring years 2007 to 2010  
*EFSA Journal* 2012; 10 (10): 2938 [38 pp.]  
<http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/2938.pdf>

- **FAO**<sup>(1)</sup>

Le comité de la Food and Agriculture Organization (FAO) sur la base de tests effectués sur des animaux a montré que l'acrylamide pouvait être toxique. La dose létale 50 chez les rongeurs est de 50 à 203 mg/kg. Chez le rat une dose de 2 mg/kg par jour entraîne une augmentation significative des cancers endocriniens. Chez l'animal, l'acrylamide à 20 mg/kg affecte le développement et la reproduction. Chez l'Homme, une dose de 375 mg/kg a été fatale, entraînant des lésions hépatiques et nerveuses. L'exposition accidentelle à l'acrylamide provoque une neuropathie périphérique.

Aucune étude n'est disponible chez le nourrisson humain ; les concentrations sont variables dans les laits mais sont généralement faibles. L'industrie alimentaire a été encouragée à modifier ses procédés de fabrication pour réduire les taux d'acrylamide.

L'acrylamide serait le plus souvent formé à partir de l'asparagine quand il entre en réaction avec un sucre (glucose) selon la réaction de Maillard. La substance pourrait avoir des effets sur le système nerveux périphérique.

L'exposition à l'acrylamide par l'alimentation varie entre 1 et 4 microgrammes par kg de poids corporel et par jour.

Le JEFCA (comité d'experts FAO/OMS) rapporte que, dans la majorité des pays, les frites représente la catégorie d'aliments qui contribue le plus à l'apport alimentaire d'acrylamide (16 à 30 %), suivies des croustilles de pommes de terre (6 à 46 %) du café (13 à 39 %) des pâtisseries et des biscuits sucrés (10 à 20 %)<sup>(2)</sup>. La FDA trouve des résultats similaires.

Références :

<sup>(1)</sup> [http://www.fao.org/es/esn/jefca/index\\_en.stm](http://www.fao.org/es/esn/jefca/index_en.stm)  
<http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en/>

<sup>(2)</sup> Safety Evaluation of certain contaminants in food  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241660631\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241660631_eng.pdf)

- Au Canada en mai 2013, les résultats d'une étude intitulée « *Importance de l'exposition à l'acrylamide par l'alimentation chez des adolescents montréalais* » sont publiés dans le bulletin d'information en santé environnementale (BISE). L'évaluation de l'exposition à l'acrylamide est effectuée en mesurant les adduits que forment l'acrylamide et le glycinamide avec l'hémoglobine (AAval et GAval). Il existe une corrélation positive entre les frites cuites dans l'huile, les croustilles de pommes de terre et le taux d'acrylamide.

Référence : <http://www.inspq.qc.ca/bise/file.axd?file=2013%2f5%2fArticlePrincipalMai2013.pdf>

- **Anses**<sup>(1)</sup>

En 1994, l'acrylamide a été reconnue comme cancérogène avéré pour l'animal et possible pour l'Homme par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Cette substance était alors connue comme un danger associé à la fumée de cigarette, ou encore pour les travailleurs manipulant cette substance. Dans ce cadre, l'Anses a produit des valeurs limites d'exposition des travailleurs à cette substance. Il a également été découvert, en 2002, que cette substance se forme dans les aliments riches en amidon et en asparagine lors de leur cuisson à une température supérieure à 120 °C. Elle fait ainsi partie de ce que l'on appelle les produits néoformés, absents de l'aliment initial, qui se forment au cours de sa préparation.

Dans ce contexte, l'Agence a été saisie, en 2002, sur les risques sanitaires liés à la présence d'acrylamide néoformée au cours des procédés de transformation et de cuisson des denrées alimentaires. De nombreuses recherches ont alors été engagées au plan international et en particulier à l'Agence, au laboratoire de Fougères.

Après deux premiers points d'information publiés en 2002 et 2003, l'Agence a publié en mai 2005, une nouvelle mise à jour des connaissances sur les aspects toxicologiques, notamment la biodisponibilité, de l'acrylamide néoformée après ingestion via les aliments et son impact sur les cellules animales. Dans ce travail, l'Agence a également réalisé une évaluation de l'exposition de la population française à l'acrylamide à partir de produits consommés en France. Les concentrations en acrylamide de la majorité de ces produits ont été mesurées par le laboratoire Anses de sécurité des aliments de Maisons-Alfort.

En juin 2011, l'Anses a réévalué l'exposition de la population française à l'acrylamide grâce au second volet de l'étude de l'alimentation totale (EAT2). Celle-ci a diminué de 14 % pour les adultes et de 45 % pour les enfants par rapport à l'estimation de l'exposition française faite en 2005.

En outre, l'exposition de la population française est plus faible d'un facteur 2 à 4 environ comparativement à celle estimée par la FAO/OMS pour 17 pays du monde.

Cependant les données de l'EAT permettent d'estimer que les niveaux d'exposition de la population française restent trop proches des doses reconnues cancérogènes chez l'animal. L'exposition à l'acrylamide par voie alimentaire demeure donc une préoccupation en termes de santé publique et il apparaît nécessaire de poursuivre les démarches visant à réduire les expositions.

Référence : <http://www.anses.fr/fr/content/1%E2%80%99acrylamide-dans-les-aliments>