



HAL
open science

Les composés néoformés toxiques et leur remédiation - Focus sur les produits carnés

Maïa Meurillon, Erwan Engel

► **To cite this version:**

Maïa Meurillon, Erwan Engel. Les composés néoformés toxiques et leur remédiation - Focus sur les produits carnés. Innovations Agronomiques, 2019, 73, pp.27-41. 10.15454/yuicun . hal-02275512

HAL Id: hal-02275512

<https://hal.science/hal-02275512>

Submitted on 30 Aug 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Les composés néoformés toxiques et leur remédiation : Focus sur les produits carnés

Meurillon M.¹ et Engel E.¹

¹INRA UR370 QuaPA, Equipe Microcontaminants, Arômes et Sciences Séparatives, F-63122 Saint-Genès-Champanelle

Correspondance : erwan.engel@inra.fr

Résumé

Les procédés de transformation induisent des réactions chimiques au sein des aliments pouvant amener à la formation de composés néoformés toxiques. Ces néoformations qui dépendent entre autres de la composition de la matière première et des conditions de procédé peuvent impacter la qualité sanitaire des aliments. Bien que les composés néoformés toxiques soient généralement retrouvés à l'état de trace dans les aliments, leur consommation régulière tout au long de la vie pourrait contribuer à terme au développement de certaines pathologies (diabète, cancers, troubles neurologiques...). Souvent générés par le consommateur lors de la préparation domestique de ses aliments, l'évaluation des niveaux d'exposition et donc des risques liés à leur ingestion est complexe. A l'heure actuelle, très peu de composés néoformés sont réglementés dans notre alimentation (acrylamide, benzo[a]pyrène, monochloropropane diol). Les progrès récents en matière de techniques d'analyse et de chimie réactionnelle permettent aujourd'hui une meilleure connaissance de ces composés, de leurs conditions de formation et ouvrent la voie à des solutions pour y remédier.

Mots-clés : Néoformation ; Risque chimique ; Procédés ; Formulation ; Détection.

Abstract : Process-induced toxicants and their mitigation – A focus on meat products

Food processing induces chemical reactions that can lead to the formation of process-induced toxicants which will in turn impact the food safety. These reactions are dependent on several factors including the composition of the raw material and the processing conditions. Although process-induced toxicants are generally produced at trace level, the consumer is exposed to them frequently and throughout his life. They may therefore contribute to the development of some pathologies including diabetes, cancer and neurological disorders. In most cases, they are generated by the consumer when he prepares his food, which makes it difficult to assess exposure levels and the risks associated with their ingestion. Currently, very few process-induced toxicants (e.g. acrylamide, benzo[a]pyrene, monochloropropane diol) are regulated in our diet. Recent advances in analytical techniques and reaction chemistry now allow a better knowledge of these compounds, their conditions of formation, and pave the way to solutions to mitigate them.

Keywords: Process-induced toxicants, Proteinaceous food, Transformation processes, Mitigation, analytical methods.

Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) met en garde sur le fait qu'au cours des processus de transformation technologique et/ou de préparations culinaires (industrielles ou ménagères) des denrées alimentaires, des réactions chimiques peuvent se produire et provoquer la formation de certains composés indésirables. Ces substances sont qualifiées de composés néoformés; elles peuvent se former au cours de traitements thermiques, au cours des procédés de fermentation ou au cours de différentes étapes de conservation (ANSES, 2015). Il est à noter qu'à l'heure actuelle il n'existe pas de données concernant la formation d'éventuels composés néoformés lors de traitements « modérés » impliquant l'utilisation de hautes pressions (HPP) ou de champs électriques pulsés (PEF).

La néoformation de composés toxiques (dont plusieurs exemples sont présentés sur la Figure 1) est conditionnée principalement par le type de matrice alimentaire et le procédé de fabrication. Les produits riches en carbohydrate induisent la formation d'acrylamide et d'hydroxyméthylfurfural. Les produits carnés vont se charger en amines aromatiques hétérocycliques (AAHs), en hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAPs) et en composés *N*-nitrosés lors des procédés de cuisson ou de fumage. Les huiles végétales peuvent induire la formation de monochloropropane diol et de ses dérivés.

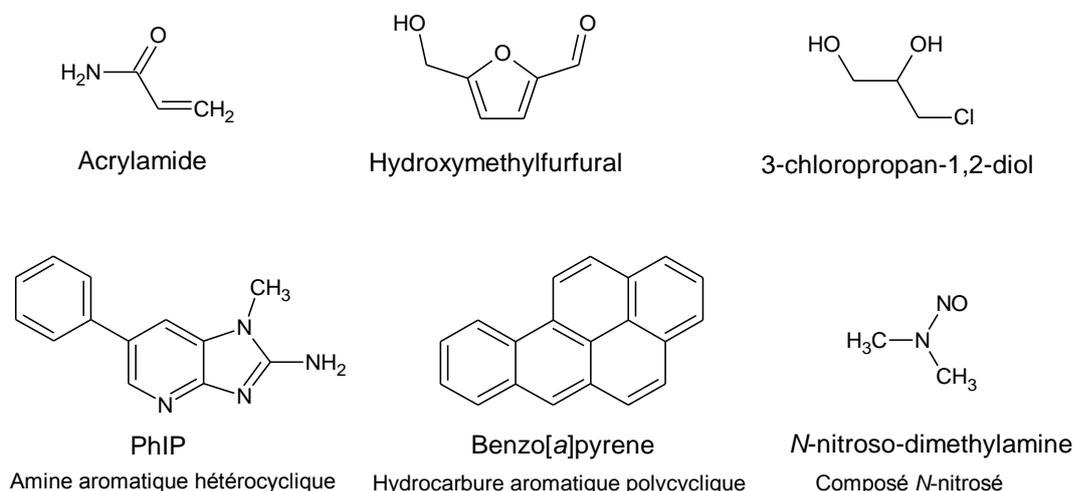


Figure 1 : Exemple de produits néoformés lors des procédés de transformation des aliments

L'exposition du consommateur aux substances néoformées via l'alimentation peut éventuellement être associée à des effets indésirables pouvant se manifester à plus ou moins long terme (exposition chronique à de faibles doses). Cependant le processus d'évaluation des risques liés à ces substances néoformés présente deux difficultés majeures : 1/ leur détection, identification et quantification dans les denrées alimentaires et leur cinétique de formation en milieu complexe; 2/ la détermination de leur impact toxicologique à considérer au sein même d'une matrice alimentaire dont la composition évolue avec les traitements concernés (ANSES, 2015).

Les produits carnés qui nécessitent des étapes de transformation (telles que la cuisson ou le fumage) avant d'être consommés, notamment pour réduire les risques microbiologiques ou améliorer leur palatabilité, sont particulièrement impactés par la formation de substances néoformées. Une récente monographie du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a ainsi classé la consommation de viande rouge comme probablement cancérigène pour l'homme et celle de charcuterie comme cancérigène pour l'homme (Bouvard et al., 2015 ; IARC, 2018) en lien notamment avec la présence de certains composés néoformés.

Cet article propose de traiter les néoformations de composés toxiques dans les produits carnés. Les différents composés seront d'abord décrits (formation, toxicité, exposition, risque) puis une seconde partie s'intéressera aux moyens de remédiation pour en diminuer l'impact sur la santé du consommateur. Enfin, la dernière partie traitera des différentes stratégies possibles pour leur détection dans les aliments.

1. Formation, toxicité, exposition et risque relatifs aux principaux composés néoformés des produits carnés

Le consommateur étant exposé aux composés néoformés via son alimentation de tous les jours, il est nécessaire pour les autorités sanitaires de déterminer les risques que peuvent présenter ces substances pour la santé humaine. Cette évaluation des risques pour une substance donnée nécessite à la fois d'en évaluer la toxicité et d'en connaître les niveaux d'exposition. A l'heure actuelle, la méthode développée et préconisée par l'EFSA pour évaluer le risque repose sur la détermination d'une marge d'exposition (MOE) qui est « un rapport entre deux facteurs qui permet d'évaluer, pour une population donnée, la dose à laquelle est observé un effet indésirable faible mais mesurable associé à la substance, et le niveau d'exposition effectif à cette substance ». Dans son avis de 2005, le comité scientifique de l'EFSA a indiqué qu'en général une marge d'exposition égale ou supérieure à 10 000, lorsqu'elle est basée sur la « limite inférieure de la dose de référence » (BMDL) obtenue lors d'une étude menée chez l'animal, susciterait peu de préoccupations du point de vue de la santé publique (EFSA 2005).

1.1 Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs)

Il s'agit de composés appartenant à une sous-famille des hydrocarbures aromatiques dont la structure comprend au moins deux cycles aromatiques condensés (Figure 1). La consommation de produits carnés fumés est la principale source d'exposition aux HAPs qui sont formés par combustion incomplète du bois et transféré dans l'aliment lors de son exposition aux fumées. Les HAPs sont également présents dans les viandes grillées (Alomirah et al., 2011 ; Kazerouni et al., 2001) car ils peuvent aussi être générés par pyrolyse de matières organiques, par contact direct de gras avec une flamme ou par combustion incomplète de charbon.

Plus de 100 HAPs ont été identifiés, parmi lesquels 15 ont été classés génotoxiques ou cancérigènes (EFSA, 200; IARC, 2010) et très probablement neurotoxiques (Crépeaux et al., 2013). Ils sont donc surveillés par les agences sanitaires (Schroeder, 2010). Parmi eux, le benzo[a]pyrène est le plus toxique de par sa capacité à former des adduits avec l'ADN, ce qui peut induire des effets mutagènes et cancérigènes (IARC, 2010). Il a donc pendant longtemps été utilisé comme seul marqueur de la présence des HAPs. Cependant il a été montré récemment que son seul suivi était insuffisant et qu'il fallait également considérer la somme des benzo[a]pyrène, benz[a]anthracène, benzo[b]fluoranthène et chrysène (HAP4) (European Commission, 2011). Des niveaux maximaux réglementaires ont été établis notamment pour les viandes et produits à base de viande traités thermiquement vendus au consommateur final : 5 µg/kg pour le benzo[a]pyrène et 50 µg/kg pour les 4 HAPs. Pour les viandes fumées et produits de viande fumés, les niveaux maximaux ont été fixés à 2 µg/kg pour le benzo[a]pyrène et 12 µg/kg pour les 4 HAPs.

Dans son étude de l'alimentation totale publiée en 2011 (ANSES, 2011), l'ANSES a établi une exposition journalière moyenne de la population française à la somme des 4 HAPs à 1,48 ng/kg poids corporel/jour chez les adultes et à 2,26 ng/kg poids corporel/jour chez les enfants. Ces expositions sont moins élevées que celles reportées par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA, 2008) qui annonce une exposition moyenne journalière de la population européenne adulte à la somme des 4 HAPs de 19,5 ng/kg poids corporel/jour. Outre le fait que les données de contaminations présentées par l'EFSA sont nettement supérieures (contaminations moyennes supérieures d'un facteur 10 pour les

viandes et d'un facteur 100 pour les poissons, par rapport aux niveaux de contamination trouvés dans l'étude de l'alimentation totale française ; ce qui peut se justifier notamment par la provenance des échantillons puisque 64% provenaient d'Allemagne contre seulement 2% de France), cette différence pourrait également s'expliquer par le fait que les groupes d'aliments présentés dans le rapport de l'EFSA (issus d'échantillons provenant de plans aléatoires ou ciblés) sont des produits plus susceptibles de contenir des HAPs (viandes et poissons fumés) que les aliments analysés dans l'étude menée par l'ANSES. Les aliments cuits au barbecue, susceptibles de contenir une part plus importante de HAPs, ne font par exemple pas partie des aliments échantillonnés dans l'étude de l'ANSES. Dans le rapport de l'EFSA, il ressort également que la population française consomme moins de produits carnés (134 g/jour) que les populations slaves telles que la Slovaquie (179 g/jour), la Hongrie (173 g/jour) ou en encore la République Tchèque (175 g/jour).

Ainsi la marge d'exposition pour la somme des 4 HAPs dans le cas d'une exposition moyenne s'élève à 230 041 pour les adultes français et 150 509 pour les enfants français (ANSES, 2011). Les résultats indiquent que le risque lié à l'exposition aux HAPs (hors pratiques particulières comme la cuisson au barbecue) peut être écarté pour la population. Cependant, certains HAPs comme le benzo[a]pyrène, étant cancérigènes génotoxiques sans seuil, le risque même très faible ne peut être considéré comme nul (ANSES, 2011).

1.2 Les amines aromatiques hétérocycliques (AAHs)

Les AAHs, composés néoformés lors des procédés thermiques, ont été découvertes il y a une quarantaine d'année. A ce jour, plus de 25 AAHs ont été identifiées dans les viandes cuites, qu'elles soient rouges ou issues de volailles ou de poissons (Sugimura et al., 2004), ainsi que dans les fumées de cigarette ou les gaz d'échappement. La consommation de protéines animales est la principale source d'exposition pour l'homme. Le niveau d'exposition dépend principalement du type de viande/poisson ainsi que des conditions de cuisson (Skog, et al., 2000). Les AAHs sont divisées en 2 grandes familles : les AAHs pyrolytiques et les AAHs thermiques ou aminoimidazoazaarènes (Figure 1). Les AAHs pyrolytiques sont formées à haute température (souvent supérieure à 250°C) et leurs teneurs dans les produits carnés restent faibles (Skog et al., 1998). Les AAHs thermiques ou aminoimidazoazaarènes sont formées par réaction de Maillard dans des conditions standard de cuisson (150-200°C). Ainsi une AAH thermique donnée peut être formée en quantité appréciable dès 130°C (Turesky et al., 2005) par réaction entre la créatine, un acide aminé libre et un sucre (hexose) (Skog, et al., 1998 ; Murkovic, 2004) (Figure 1). Cependant, les mécanismes de formation ne sont pas totalement connus hormis pour le PhIP (Zamora, et al., 2014).

Les AAHs sont mutagènes et génotoxiques (IARC, 1993). En effet, même à de très faibles concentrations, elles induisent des dommages génétiques en formant des adduits avec l'ADN. Certaines d'entre elles présentent même une activité mutagène supérieure à celle du benzo[a]pyrène. Le CIRC a ainsi classé MeIQ, MeIQx, PhIP, AcC, MeAcC, Trp-P-1, Trp-P-2 et Glu-P-1 dont les noms complets sont explicités dans le tableau 1 comme peut-être cancérigènes (groupe 2B) et IQ comme probablement cancérigène (groupe 2A) pour l'homme (IARC, 1993)*. Ces résultats sont basés sur la preuve suffisante de la carcinogénicité de ces composés et sur les données de génotoxicité obtenues lors d'études à long terme dans l'alimentation des animaux (IARC, 1993).

Les données d'exposition sont très variables d'un pays à l'autre en fonction des habitudes de consommation des produits carnés (Tableau 1). L'exposition moyenne en Europe est estimée autour de 6 ng/kg de poids corporel/jour (Zimmerli et al., 2001).

Tableau 1 : Exposition aux AAHs (ng/jour par personne) mentionnée dans la littérature

AAHs total	PhIP	MeIQx	DiMeIQx	Aliments analysés et AAHs dosées	Référence
	100-13 800	100-1 300		Viande et poisson cuits	(Augustsson et al., 1997)
800-8 400				Viande et poisson cuits AAHs non spécifiés	(Augustsson et al., 1997)
40-7 000				Viande et poisson cuits & jus de viande Σ (IQ, MeIQ, MeIQx, DiMeIQx, PhIP)	(Augustsson et al., 1997)
<500-4 000				Viande et poisson cuits & jus de viande Σ (MeIQx, DiMeIQx, PhIP)	(Augustsson et al., 1997)
1 820				Σ (IQ, MeIQx, DiMeIQx, PhIP, AaC)	(Augustsson et al., 1997)
160	72	72	16	Viande et poisson cuits & jus de viande Σ (IQ, MeIQ, MeIQx, DiMeIQx, PhIP)	(Augustsson et al., 1997)
31	16,8	9,5	1,7	Viande cuite	(Rohrmann et al., 2007)
397	156	85	39	Viande cuite et jus de viande Σ (IQ, MeIQ, MeIQx, DiMeIQx, PhIP)	(Zimmerli et al., 2001)

* IQ = 2-amino-3-méthyl-imidazo[4,5-f]-quinoline ; MeIQ = 2-amino-3,4-diméthyl-imidazo[4,5-f]-quinoline ; MeIQx = 2-amino-3,4-diméthyl-imidazo[4,5-f]-quinoxaline ; DiMeIQx = 2-amino-3,4,8-triméthyl-imidazo[4,5-f]-quinoxaline ; PhIP = 2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-b]-pyridine ; AaC = 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole ; MeAaC = 2-Amino-3-méthyl-9H -pyrido[2,3- b]indole ; Trp-P-1 = 3-amino-1,4-diméthyl-5H-pyrido(4,3-b)indole ; Trp-P-2 = 3-amino-1-méthyl-5H-pyrido(4,3-b)indole ; Glu-P-1 = 2-amino-6-méthyl-dipyrido(1,2-a:3',2'-D)imidazole. Teneurs données en ng/jour/pers

Des travaux de la littérature évaluent la marge d'exposition pour le PhIP entre 80 000 et 100 000 en fonction du type de tumeurs considérées (Benford et al., 2010). Bien que l'exposition aux AAHs ne semble pas préoccupante car la marge d'exposition est supérieure à 10 000, et que les teneurs en AAHs dans les produits commerciaux prêts à consommer sont faibles, il reste très difficile d'évaluer le risque lié aux pratiques domestiques. De plus, les autorités sanitaires de la plupart des pays occidentaux recommandent de limiter la présence de ces AAHs car elles pourraient induire des mutations et ainsi agir comme promoteurs de lésions cancéreuses. Le rapport du CIRC sur la consommation de viandes rouges et transformées pointe notamment ces composés néoformés comme potentiels responsables de la carcinogénicité observée (IARC, 2018).

1.3 Les composés N-nitrosés

Les composés N-nitrosés sont des composés néoformés qui sont divisés en deux groupes : les N-nitrosamines, plutôt stables, que l'on retrouve comme contaminants alimentaires, et les N-nitrosamides relativement instables. Dans les produits carnés, les composés N-nitrosés présentent la particularité de pouvoir être générés (i) de manière exogène dans l'aliment lui-même, via l'action des nitrites en conditions acides sur les amines secondaires pendant la préparation et/ou pendant la conservation des produits (Honikel, 2008), ou (ii) de manière endogène lors de la phase gastrique de la digestion (Tricker, 1997). L'efficacité de la N-nitrosation, réaction biochimique à l'origine de la formation des composés N-nitrosés, dépend de l'abondance des précurseurs (nitrites, amines secondaires), des paramètres physicochimiques favorables (températures élevées et bas pH) et/ou de la présence de catalyseurs chimiques (métaux de transition). Bien qu'ils ne soient pas les plus gros pourvoyeurs de nitrites alimentaires, les produits carnés sont largement impliqués dans la N-nitrosation exogène ou endogène car ils sont une excellente source d'amines secondaires et renferment en quantité importante des métaux de transition catalyseurs comme le fer ou le cuivre. Leur cuisson, notamment au-delà de 130°C,

favorise aussi la *N*-nitrosation. Avec les produits laitiers et les boissons alcoolisées telles que la bière, les produits carnés sont décrits comme les principales sources de composés *N*-nitrosés exogènes (Gangolli et al., 1994). Des valeurs moyennes de 118 mg/kg en nitrosamines non volatiles totales ont été rapportées récemment dans des produits de charcuterie (Herrmann et al., 2015), les quantités de nitrosamines volatiles étaient, elles, beaucoup plus faibles (0,8 mg/kg). La contribution endogène à l'apport total en composés *N*-nitrosés serait beaucoup plus importante, l'estomac étant un milieu propice à la *N*-nitrosation. Ainsi il a été montré que 45 à 75% de l'exposition humaine aux nitrosamines proviendrait de leur formation *in vivo* (Tricker, 1997).

Le CIRC a classifié un grand nombre de ces composés *N*-nitrosés comme probablement (groupe 2A) ou peut-être (groupe 2B) cancérigènes (IARC, 1977, 1998). En effet, la plupart des composés *N*-nitrosés sont des composés précarcinogènes qui, après activation métabolique, vont pouvoir réagir sur les centres nucléophiles de certains constituants cellulaires tels que les protéines, l'ARN ou l'ADN et induire des mutations. La *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) est quant à elle classifiée comme cancérigène avérée pour l'homme (groupe 1).

Les données d'exposition aux composés *N*-nitrosés sont très variables en fonction des habitudes alimentaires des populations étudiées (Tableau 2). L'exposition à la NDMA en France serait de 0,25 µg/personne/jour dont 0,06 µg proviendrait des charcuteries, 0,052 µg des poissons fumés et 0,026 µg des boissons alcoolisées, particulièrement la bière (Cornee et al., 1992 ; Gangolli et al., 1994).

Tableau 2 : Exposition aux composés *N*-nitrosés (µg/personne/jour) mentionnée dans la littérature

Voie d'exposition	Ingestion	Nitrosamines dosées	Remarque	Référence
Formé de manière endogène	1-1 000	NPRO ^a , NPIP ^b , NDMA	Grande variation interindividuelle	Bartsch et Montesano, 1984
Alimentation	0,5-1,2	NDMA	Variable, en fonction de l'aliment sur base de la base de données Jackszyn et al. (2004) pour une personne de 60kg 0,79 µmol par jour	Bartsch et Montesano, 1984 Jakszyn et al., 2006 WHO, 2008 Tricker, 1997
	0,1-0,2	NPYR ^c		
	<1	NDMA		
	0,3-0,7 80-120	NDMA		
Eau	0,02-0,06	NDMA	pour une personne de 60kg	WHO, 2008
Exposition professionnelle	20-80		0,15-0,30 µmol par jour	Tricker, 1997
Cigarettes	3,4		0,02 µmol par jour	Tricker, 1997
Autres ^d	0,1		0,001 µmol par jour	Tricker, 1997

^a NPRO = *N*-nitrosoproline, excrétion de NPRO dans l'urine comme indicateur de nitrosation endogène

^b NPIP = *N*-nitrosopiperidine

^c NPYR = *N*-nitrosopyrrolidine

^d produits pharmaceutiques, cosmétiques, atmosphère intérieure / extérieure

Si l'exposition aux composés *N*-nitrosés n'est pas préoccupante en elle-même car la marge d'exposition est supérieure à 10 000, le cas de la formation endogène reste problématique. Ainsi le rapport du CIRC sur la consommation de viandes rouges et transformées souligne qu'il y a une forte évidence que les composés *N*-nitrosés contribuent aux mécanismes de cancérogénèse associés à la consommation de viande rouge (IARC, 2018). Sur la base d'études d'intervention prospectives, ce rapport conclut à une formation de composés *N*-nitrosés dans l'estomac, susceptibles ensuite de former des adduits mutagènes avec l'ADN.

2. Remédiation des composés néoformés le long de la chaîne d'élaboration des produits carnés

Les composés néoformés toxiques peuvent être générés lors des étapes de transformation, d'emballage, de stockage et de digestion des aliments. Dans le cas des produits carnés, les néoformations vont résulter essentiellement des traitements thermiques, du fumage ou des transformations subies par l'aliment au cours de sa digestion (Stadler et Lineback, 2009). Les AAHs, issues pour la plupart de la réaction de Maillard, vont être générées majoritairement lors du chauffage des produits carnés. Les HAPs sont formés soit par le transfert à la surface des aliments de la fumée produite par la combustion incomplète du bois, soit lors de la pyrolyse de matières organiques (telles que les graisses) à des températures supérieures à 200°C ou encore par contact direct du gras avec une flamme. Les procédés de fumage ainsi que les procédés thermiques impliquant une cuisson intense, tels que le barbecue, sont donc les plus impliqués dans la formation de ces composés néoformés. Les composés *N*-nitrosés vont être générés dans les produits de charcuterie traités au nitrite mais également lors du processus de digestion gastrique (voie endogène).

À l'heure actuelle, seuls certains de ces composés néoformés font l'objet de mesures réglementaires : c'est le cas du monochloropropane diol et du benzo[a]pyrène (BaP) mentionnés dans le règlement (CE) n°1881/2006. Il n'existe pas de teneurs maximales réglementaires pour l'acrylamide mais la Commission Européenne a recommandé d'atténuer les teneurs en acrylamide dans les denrées alimentaires (recommandations 2010/307/UE) et a fixé des valeurs de référence (règlement 2017/2158 UE). Il n'existe pas à ce jour de mesures réglementaires pour les AAHs car elles sont majoritairement formées par les pratiques domestiques. Quant aux composés *N*-nitrosés, ils ne sont pas réglementés en tant que tels, mais une dose journalière admissible a été établie pour le nitrite et le nitrate, précurseurs de ces composés dans le cas des produits de charcuteries (EFSA, 2017).

Les autorités sanitaires préconisent de diminuer la teneur en composés néoformés dans les aliments (ANSES, 2015). Pour atteindre cet objectif, différents leviers peuvent être actionnés : les matières premières, les procédés et la formulation.

2.1 Les matières premières

Une des techniques pour limiter la formation de composés néoformés est d'impacter sur les précurseurs des réactions mises en jeu directement au sein des matières premières.

Une étude a montré que l'utilisation d'une certaine race de porcs portant un allèle particulier permettait de réduire de moitié la quantité de AAHs formées à la cuisson du fait de la forte concentration en glycogène dans les muscles (Olsson et al., 2002). Il serait également envisageable de pouvoir moduler les niveaux de néoformation via une alimentation spécifique des animaux d'élevage. En se basant sur le rôle inhibiteur de la vitamine E sur la formation d'AAHs, des premiers travaux se sont intéressés à l'effet d'une alimentation bovine enrichie en vitamine E sur la réduction de la néoformation de AAHs (Ruan et al., 2014). Une augmentation significative en α -tocopherol (une des formes de la vitamine E) dans la viande a été observée mais en revanche aucune diminution significative de la formation des AAHs n'a été mise en évidence. Les auteurs ont supposé que ce dernier résultat pouvait s'expliquer notamment par le type de muscle choisi.

Cette voie de remédiation via les matières premières nécessite de jouer sur des leviers zootechniques (alimentation spécifique des animaux d'élevage) ou génétiques (utilisation de races présentant des particularités génétiques propices à une diminution de certains composés néoformés). Relativement lourde à mettre en place, elle n'est donc envisageable que sur des productions industrielles.

2.2 Les procédés

Une autre méthode de remédiation est d'impacter directement sur le procédé mis en cause pour limiter la formation des composés néoformés.

De nombreuses revues scientifiques ont traité des méthodes de cuisson pour influencer sur le niveau des AAHs (Alaejos et Afonso, 2011). Il a ainsi été montré que des méthodes de cuisson intense telles que le barbecue ou la cuisson au grill génèrent une forte proportion de AAHs. De même plus la durée de cuisson est longue et plus la température est élevée, plus il y aura néoformation de AAHs. Par exemple, dans le cas d'une cuisson à la plancha de steak haché à une température de 190°C, il a été montré que la quantité de PhIP formé s'élevait à 0,15 ng/g de viande cuite après 4 min de cuisson et à 9,8 ng/g de viande cuite après 10 min de cuisson (Knize et al., 1994). Les mêmes travaux ont également étudié l'impact de la température de cuisson : la quantité de PhIP générée après 10 min de cuisson passait de 1,8 ng/g de viande cuite à 150°C à 9,8 ng/g de viande cuite à 190°C et à 32 ng/g de viande cuite à 230°C. Utiliser des méthodes de cuisson plus douces (cuisson à basse température) ou diminuer les temps de cuisson, dans les limites imposées par la sécurité microbiologique, limitera donc la néoformation de composés toxiques..

Dans le cas des produits fumés qui pourraient être contaminés par des HAPs formés lors du procédé, des méthodes de fumage alternatives ont été développées pour limiter les risques et ainsi ne pas dépasser les limites imposées par la réglementation européenne de 2 µg/kg pour le benzo[a]pyrène et 12 µg/kg pour les 4 HAPs. (European Commission, 2011). A l'heure actuelle l'utilisation d'arômes de fumée liquides (Simko, 2005) permet de reproduire l'arôme recherché sans utiliser de fumoir et présente donc une alternative intéressante au procédé de fumage traditionnel.

Ces méthodes sont principalement d'usage industriel. Cependant certaines recommandations sont également diffusées pour faire connaître les bonnes pratiques de cuisson aux consommateurs. L'ANSES a ainsi publié un document faisant des recommandations aux consommateurs pour éviter la formation de composés chimiques indésirables lors de la cuisson domestique au barbecue (<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-RecosBarbecue.pdf>).

2.3 La formulation

Une autre méthode de remédiation passe par la formulation, soit via l'ajout d'ingrédients antioxydants à la matière première lors de la fabrication du produit alimentaire, soit par l'apport de ces antioxydants via un régime alimentaire adapté (au niveau du plat ou même du repas complet). Ces antioxydants vont pouvoir agir à trois niveaux pour réduire l'impact des néoformés sur la santé humaine : 1/ limiter leur néoformation exogène directement, 2/ réduire leur néoformation endogène et 3/ moduler leur activation métabolique (Meurillon et Engel, 2016). Quelques exemples pratiques de formulation en vue de remédier les composés néoformés toxiques sont donnés ci-dessous.

▪ Limitation de la néoformation exogène

De nombreuses études se sont intéressées à l'addition d'antioxydants pour limiter la formation d'AAHs ou de HAPs (Meurillon et Engel, 2016). A titre d'exemple, il a été montré que mariner la viande dans de la bière ou du vin (boissons riches en antioxydants) pendant 6h permettait d'inhiber de 88% la formation de PhIP (Melo et al., 2008).

▪ Limitation de la néoformation endogène

La mise au point de formulation adaptée est particulièrement pertinente dans le cas de la formation endogène des composés *N*-nitrosés. En effet comme évoqué précédemment, ces composés néoformés sont majoritairement générés lors de la digestion gastrique avec un rôle central du fer héminique qui agit comme un catalyseur de cette réaction. Un régime riche en carbonate de calcium et dans une moindre mesure en vitamine E (α -tocophérol) permettait de bloquer l'effet promoteur du fer héminique

sur la formation de composés *N*-nitrosés endogènes (Pierre et al., 2013). L'ajout de carbonate de calcium (150 $\mu\text{mol/g}$) dans de la viande cuite nitritée a par exemple permis de réduire de moitié le nombre de MDF (Mucin Depleted Foci) qui est l'un des biomarqueurs associé à la cancérogénèse du colon.

▪ Modulation de l'activation métabolique

A titre d'illustration de la modulation de l'activité métabolique par un antioxydant, il a été montré que les Brassicacées (crucifères) pouvaient inhiber l'activation métabolique des AAHs en empêchant l'activité des cytochromes. Ainsi lors de tests *in vitro*, l'ajout de jus de brocoli (0,3 mL de jus/mL) protégeait les cellules étudiées (cellules modifiées dérivées de foie humain) de 90% des effets carcinogènes de IQ tout en protégeant d'autres effets d'AAHs pyrolytiques (Schwab et al., 2000). Cette action protectrice contre les dommages de l'ADN provoqués par les AAHs viendrait d'un produit de dégradation du glucosinolate, le sulforaphane, qui inhiberait l'activité des cytochromes P450.

L'utilisation de la formulation pour limiter l'impact sanitaire de la consommation des composés néoformés présente l'avantage de pouvoir être mise en œuvre tant au niveau industriel par l'élaboration de plats préparés à base de produits carnés qu'au niveau domestique lors de la préparation des repas. Cette option nécessiterait toutefois d'éduquer au préalable le consommateur sur les ingrédients remédians à utiliser. Cependant à ce jour les travaux menés sur le sujet sont très empiriques dans le choix des agents remédians et souvent peu représentatifs des techniques de cuisson réellement employées par les consommateurs. Une approche prometteuse serait de pouvoir prédire si un antioxydant est inhibiteur ou non d'un composé néoformé en se basant sur sa structure. C'est l'objectif du projet MARMEAT qui a été réalisé au sein de l'équipe MASS de l'unité QuaPA. En se basant sur des approches de modélisation moléculaire utilisées en chimie médicinale telles que l'analyse des similarités structurales en 2D (index de Tanimoto) ou 3D (scaffold hoping), la mise au point de modèles de pharmacophores et l'étude de la réactivité via l'analyse des champs électrostatiques, cette étude a permis de mettre en évidence un certain nombre de prérequis dans la structure d'un antioxydant pour qu'il soit inhibiteur de la formation des AAHs, comme par exemple la présence d'un groupement polyphénol avec des groupes hydroxyls en position *meta* pour augmenter la réactivité de l'antioxydant vis-à-vis de la substitution électrophile aromatique sur l'aldéhyde de Strecker, intermédiaire de la réaction de Maillard aboutissant aux AAHs thermiques. Ce résultat est d'autant plus intéressant que l'effet antioxydant classique repose principalement sur une substitution de type *ortho* et non *meta* (Sroka et Cisowski, 2003). Un tel modèle pourrait également par la suite être généralisé à d'autres familles de molécules et à d'autres types de composés néoformés, ce qui permettrait de conseiller les industriels et les consommateurs sur le choix le plus approprié d'ingrédients pour limiter l'impact des composés néoformés.

3. Stratégie de détection des composés néoformés dans les aliments

Un des verrous majeurs des recherches sur les composés néoformés est la difficulté de leur suivi analytique du fait de leur très faible concentration dans les aliments. Avec les avancées de la chimie analytique, des méthodes dites « omiques » et de la toxicologie prédictive, différentes solutions sont aujourd'hui envisageables.

3.1 Des méthodes de détection directe de plus en plus performantes

Du fait des faibles quantités de composés néoformés dans les aliments, ces substances n'ont finalement été quantifiées que plutôt récemment. A titre d'exemple l'acrylamide a été détectée dans les aliments riches en carbohydrates pour la première fois en 2002 (Tareke et al., 2002). Auparavant les travaux étaient focalisés en priorité sur les composés les plus abondants dans une famille, comme par

exemple le PhIP dans les cas des AAHs, du fait des performances limitées des outils mis en œuvre pour leur détection. Cependant avec l'évolution de la sensibilité et de la résolution des techniques de détection (Sanz Alaejos et al., 2008), il est maintenant possible de cibler de nouveaux congénères parfois plus pertinents en terme de risque mais également de travailler sur des profils quasi exhaustifs des congénères néoformés. Dans le cas des AAHs par exemple, l'utilisation d'une HPLC/ESI/MS a non seulement permis d'identifier une nouvelle AAH jusqu'alors inconnue (IQ[4,5-b]) mais également de contrôler la présence de 11 AAHs (dont PhIP, IQ, MeIQx, DiMeIQx) avec une limite de quantification (LOQ) inférieure à 30 pg de AAH/g de viande (Turesky et al., 2005).

3.2 La procédologie : vers la recherche de marqueurs de néoformations

Des travaux ont démontré l'intérêt d'analyser des composés volatils témoins de l'activité métabolique hépatique d'animaux d'élevage pour tracer leur exposition à des micropolluants environnementaux (Berge et al., 2011 ; Ratel et al., 2017 ; Bouhlef et al., 2017). Ces recherches en « volatologie » visent à identifier des composés volatils marqueurs du métabolisme animal en lien avec une exposition à des molécules chimiques toxiques. En parallèle des études en cours à l'INRA montrent également l'intérêt des analyses de composés volatils pour tracer les conditions de procédés propices à certaines néoformations. Combinée à l'utilisation d'outils chimométriques dédiés à la recherche de marqueurs (Abou-el-karam et al., 2017; Bouhlef et al., 2018) et à des méthodes rapides et peu coûteuses de détection des composés volatils (Brenet et al., 2018), cette approche baptisée « procédologie » pourrait notamment être utilisée dans le cadre des autocontrôles en entreprise.

3.3 L'analyse dirigée par l'effet : vers la recherche non ciblée de contaminants

Littéralement baptisée « analyse dirigée par l'effet » (EDA), cette approche offre de nouvelles solutions pour la recherche systématique de composés néoformés problématiques d'un point de vue toxicologique.

Comme schématisé sur la Figure 2, la première étape de l'EDA consiste à réaliser une batterie de biotests pour rechercher une éventuelle toxicité de l'échantillon (par exemple génotoxicité ou perturbation endocrinienne). En cas de détection d'échantillons positifs, les étapes suivantes de l'EDA vont consister à identifier les composés responsables des effets toxicologiques mis en évidence en couplant des techniques de spectrométrie de masse haute résolution, permettant d'avoir une analyse fine des constituants de l'échantillon, à des approches de bio-informatique, qui vont permettre de déterminer parmi ces constituants, ceux qui sont susceptibles d'être à l'origine de la toxicité de l'échantillon. A partir de l'analyse des effets biologiques, on peut ainsi remonter à la molécule responsable de cet effet (Brack, 2003). Une telle méthode a par exemple permis de déterminer quelques composés responsables de la toxicité de certains matériaux d'emballage alimentaire (Bengtström et al., 2016). Il pourrait être également prometteur de mettre en place une telle approche pour l'étude des néoformations au sein des aliments lors des procédés de transformation. On pourrait ainsi analyser biologiquement un aliment avant et après le procédé (mesure de la génotoxicité par exemple). Si l'aliment transformé démontre une toxicité supérieure à celle de l'aliment brut, cela indiquerait qu'il y a eu néoformation de composés toxiques. L'application de la méthode EDA pourrait permettre de remonter aux composés responsables de cette activité toxicologique en utilisant de la spectrométrie de masse haute résolution et différents biotests.

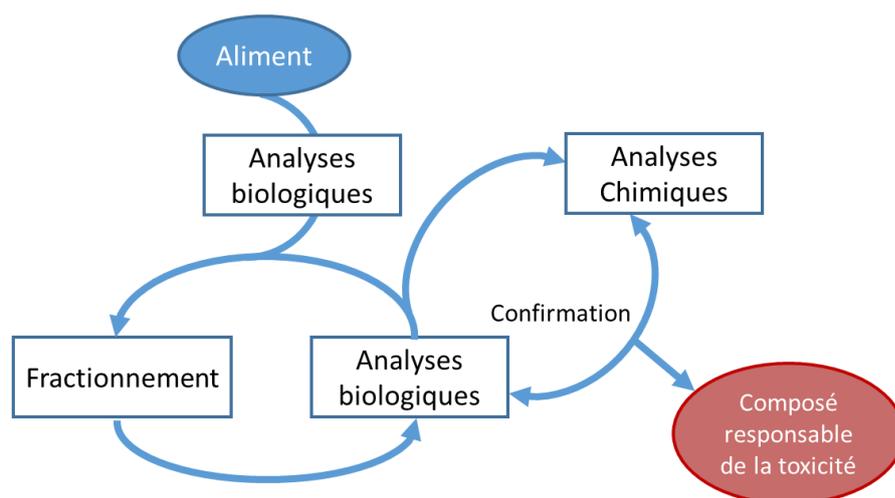


Figure 2 : Schéma illustrant l'EDA dans le cas d'un aliment

Perspectives

A l'heure où le consommateur est de plus en plus exigeant quant à la qualité des denrées qu'il consomme, il est nécessaire d'assurer la sécurité chimique des aliments notamment en limitant la formation de composés néoformés présentant sur le long terme un risque pour la santé du consommateur. Avec l'allongement de la durée de vie moyenne, il a été observé une recrudescence de certaines pathologies telles que les cancers ou les maladies neurodégénératives qui pourrait être liée à l'exposition chronique à certains contaminants des aliments. De plus, certaines populations spécifiques telles que les nourrissons ou les personnes âgées sont particulièrement vulnérables à ces composés néoformés qui peuvent induire des pathologies chroniques inflammatoires. La mise au point de méthodes de détection permettant le suivi de ces composés néoformés est donc une nécessité.

A l'heure actuelle, l'étude de ces composés se fait par famille et il n'existe que très peu de travaux prenant en compte les effets que pourraient avoir les **mélanges de contaminants néoformés intra ou inter-familles** (AAHs, HAPs, acrylamide...) sur l'organisme. Certains néoformés pourraient, en mélange, avoir des effets synergiques ou antagonistes, et donc avoir une réactivité bien différente des composés seuls. Il a par exemple déjà été montré que le mélange de deux composés, le BaP, un HAP et le PhIP, une AAH (Jamin et al., 2013), démultipliait l'activité génotoxique. Le nombre d'adduits de PhIP avec l'ADN est multiplié par 5 lorsque le milieu contient également du BaP (avec un ratio 10/1 PhIP/BaP). Ce résultat pourrait s'expliquer par une bioactivation métabolique plus importante du PhIP consécutive à une induction de l'activité de certaines enzymes par le BaP.

L'étude de la **réactivité des migrants d'emballage avec les constituants de l'aliment** est également un domaine encore très peu étudié. En effet, la thématique des migrants d'emballage est en plein essor cette dernière décennie et certains travaux ont mis en évidence que ces migrants d'emballage seraient finalement la source majoritaire de contamination des aliments, dépassant les autres sources de contamination (pesticides, polychlorobiphényles, solvants chlorés, benzène...) d'un facteur 100 à 1 000 (Grob et al., 2006). Mais, à ce jour, les travaux sont focalisés sur les molécules migrantes en elles-mêmes, et peu voire pas de travaux considèrent la réactivité de ces molécules avec des composés de l'aliments et s'intéressent aux potentielles molécules toxiques alors générées. Cette voie de néoformation via les composés d'emballage est donc à explorer.

Références bibliographiques

- Abou-el-karam S., Ratel J., Kondjoyan N., Truan C., Engel E., 2017. Marker discovery in volatolomics based on systematic alignment of GC-MS signals: Application to food authentication. *Anal Chim Acta* 991, 58-67.
- Alaejos M.S., Afonso A.M., 2011. Factors that affect the content of heterocyclic aromatic amines in foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 10(2), 52-108.
- Alomirah H., Al-Zenki S., Al-Hooti S., Zaghloul S., Sawaya W., Ahmed N., Kannan K., 2011. Concentrations and dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) from grilled and smoked foods. *Food Control* 22(12), 2028-2035.
- ANSES, 2011. Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Avis de l'ANSES, rapport d'expertise.
- ANSES, 2015. Dangers chimiques liés à la présence de substances néoformées dans les aliments au cours des procédés de fabrication, de transformation et de préparation des aliments. Fiche outils
- Augustsson K., Skog K., Jägerstad M., Steineck G., 1997. Assessment of the human exposure to heterocyclic amines. *Carcinogenesis* 18(10), 1931-1935.
- Bartsch H., Montesano R., 1984. Relevance of nitrosamines to human cancer. *Carcinogenesis* 5(11), 1381-1393.
- Benford D., Bolger P. M., Carthew P., Coulet M., DiNovi M., Leblanc J.-C., Renwick A.G., Setzer W., Schlatter J., Smith B., Slob W., Williams G., Wildemann T., 2010. Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. *Food and Chemical Toxicology* 48, S2-S24.
- Bengtström L., Rosenmai A.K., Trier X., Jensen L.K., Granby K., Vinggaard A.M., Driffield M., Højslev Petersen J., 2016. Non-targeted screening for contaminants in paper and board food-contact materials using effect-directed analysis and accurate mass spectrometry. *Food Additives & Contaminants: Part A* 33(6), 1080-1093.
- Berge P., Ratel J., Fournier A., Jondreville C., Feidt C., Roudaut B., Le Bizec B., Engel E., 2011. Use of Volatile Compound Metabolic Signatures in Poultry Liver to Back-Trace Dietary Exposure to Rapidly Metabolized Xenobiotics. *Environmental Science & Technology* 45(15), 6584-6591.
- Bouhlef J., Jouan-Rimbaud Bouveresse D., Abouelkaram S., Baéza E., Jondreville C., Travel A., Ratel J., Engel E., Rutledge D.N., 2018. Comparison of common components analysis with principal components analysis and independent components analysis: Application to SPME-GC-MS volatolomic signatures. *Talanta* 178, 854-863.
- Bouhlef J., Ratel J., Abouelkaram S., Mercier F., Travel A., Baéza E., Jondreville C., Dervilly-Pinel G., Marchand P., Le Bizec B., Dubreil E., Mompelat S., Verdon E., Inthavong C., Guérin T., Rutledge D. N., Engel E., 2017. Solid-phase microextraction set-up for the analysis of liver volatolome to detect livestock exposure to micropollutants. *Journal of Chromatography A* 1497, 9-18.
- Bouvard V., Loomis D., Guyton K.Z., Grosse Y., Ghissassi F.E., Benbrahim-Tallaa L., et al., 2015. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.*, Published online, October 26, 2015.
- Brack W., 2003. Effect-directed analysis: a promising tool for the identification of organic toxicants in complex mixtures? *Anal Bioanal Chem* 377, 397-407.
- Brenet S., John-Herpin A., Gallat F.-X., Musnier B., Buhot A., Herrier C., Rousselle T., Livache T., Hou Y., 2018. Highly-Selective Optoelectronic Nose Based on Surface Plasmon Resonance Imaging for Sensing Volatile Organic Compounds. *Analytical Chemistry* 90(16), 9879-9887.
- Cornee J., Lairon D., Velema J., Guyader M., Berthezene P., 1992. An estimate of nitrate, nitrite and N-nitrosodimethylamine concentrations in French food products or food groups. *Sci. Aliments* 12, 155-197.
- Crépeaux G., Bouillaud-Kremarik P., Sikhayeva N., Rychen G., Soulimani R., Schroeder H., 2013. Exclusive prenatal exposure to a 16 PAH mixture does not impact anxiety-related behaviours and regional brain metabolism in adult male rats: a role for the period of exposure in the modulation of PAH neurotoxicity. *Toxicol Lett* 221(1), 40-46.

European Commission, 2006. COMMISSION REGULATION (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Union L364, 5-24

European Commission, 2011. COMMISSION REGULATION (EU) No 835/2011 of 19 August 2011 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels for polycyclic aromatic hydrocarbons in foodstuffs. Official Journal of the European Union L215, 4-8.

European Commission, 2017. COMMISSION REGULATION (EU) 2017/2158 of 20 November 2017 establishing mitigation measures and benchmark levels for the reduction of the presence of acrylamide in food. Official Journal of the European Union L304, 24-44

European Food Safety Authority EFSA, 2005. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. EFSA Journal 282, 1-31.

European Food Safety Authority EFSA, 2008. Polycyclic aromatic hydrocarbons in food - Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. EFSA Journal 724, 1-114.

European Food Safety Authority EFSA, 2017. Re-evaluation of sodium nitrate (E 251) and potassium nitrate (E 252) as food additives - EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. EFSA Journal 15(6), 4787.

Gangolli S.D., van den Brandt P.A., Feron V.J., Janzowsky C., Koeman J.H., Speijers G.J.A., Spiegelhalter B., Walker R., Wishnok J.S., 1994. Nitrate, nitrite and *N*-nitroso compounds European Journal of Pharmacology, Environmental Toxicology and Pharmacology Section 292, 1-38.

Grob K., Biedermann M., Scherbaum E., Roth M., Rieger K., 2006. Food Contamination with Organic Materials in Perspective: Packaging Materials as the Largest and Least Controlled Source? A View Focusing on the European Situation. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 46(7), 529-535.

Herrmann S.S., Granby K., Duedahl-Olesen L., 2015. Formation and mitigation of *N*-nitrosamines in nitrite preserved cooked sausages. Food Chemistry 174, 516-526.

Honikel K.O., 2008. The use and control of nitrate and nitrite for the processing of meat products. Meat Sci 78(1-2), 68-76.

IARC, 1977. Some *N*-nitroso compounds. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans 17.

IARC, 1993. Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 56.

IARC, 1998. Some *N*-nitroso compounds. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 17.

IARC, 2010. Benzo[*a*]pyrene. IARC Monographs 100F, 111-144.

IARC, 2018. Red meat and processed meat. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 114.

Jakszyn P., Bingham S., Pera G., Agudo A., Luben R., Welch A., Boeing H., del Giudice G., Palli D., Saieva C., Krogh V., Sacerdote C., Tumino R., Panico S., Berglund G., Simán H., Hallmans G., Sanchez M.J., Larrañaga N., Barricarte A., Chirlaque M.D., Quirós J.R., Key T.J., Allen N., Lund E., Carneiro F., Linseisen J., Nagel G., Overvad K., Tjonneland A., Olsen A., Bueno-de-Mesquita H.B., Ocké M.O., Peeters P.H.M., Numans M.E., Clavel-Chapelon F., Trichopoulou A., Fenger C., Stenling R., Ferrari P., Jenab M., Norat T., Riboli E., Gonzalez C.A., 2006. Endogenous versus exogenous exposure to *N*-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. Carcinogenesis 27(7), 1497-1501.

Jamin E.L., Riu A., Douki T., Debrauwer L., Cravedi J.P., Zalko D., Audebert M., 2013. Combined genotoxic effects of a polycyclic aromatic hydrocarbon (B(a)P) and an heterocyclic amine (PhIP) in relation to colorectal carcinogenesis. PLoS One 8(3), e58591.

Kazerouni N., Sinha R., Hsu C.-H., Greenberg A., Rothman N., 2001. Analysis of 200 food items for benzo[*a*]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. Food and Chemical Toxicology 39, 423-436.

- Knize M.G., Dolbeare F. A., Carroll K.L., Moore D.H., Felton J.S., 1994. Effect of cooking time and temperature on the heterocyclic amine content of fried beef patties. *Food and Chemical Toxicology* 32(7), 595-603.
- Melo A., Viegas O., Petisca C., Pinho O., Ferreira I., 2008. Effect of beer/red wine marinades on the formation of heterocyclic aromatic amines in pan-fried beef. *J. Agric. Food Chem.*, 56(22), 10625-10632.
- Meurillon M., Engel E., 2016. Mitigation strategies to reduce the impact of heterocyclic aromatic amines in proteinaceous foods. *Trends in Food Science & Technology* 50, 70-84.
- Murkovic M., 2004. Formation of heterocyclic aromatic amines in model systems. *Journal of Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci* 802(1), 3-10.
- Olsson V., Solyakov A., Skog K., Lundstrom K., Jägerstad M., 2002. Natural variations of precursors in pig meat affect the yield of heterocyclic amines - Effects of RN genotype, feeding regime, and sex. *J. Agric. Food Chem.* 50, 2962-2969.
- Pierre F.H.F., Martin O.C.B., Santarelli R.L., Taché S., Naud N., Guéraud F., Audebert M., Dupuy J., Meunier N., Attaix D., Vendevre J.-L., Mirvish S.S., Kuhnle G.C.G., Cano N., Corpet D.E., 2013. Calcium and α -tocopherol suppress cured-meat promotion of chemically induced colon carcinogenesis in rats and reduce associated biomarkers in human volunteers. *Am J Clin Nutr* 98(5), 1255-1262.
- Ratel J., Planche C., Mercier F., Blinet P., Kondjoyan N., Marchand P., Fournier A., Travel A., Jondreville C., Engel E., 2017. Liver volatolomics to reveal poultry exposure to γ -hexabromocyclododecane (HBCD). *Chemosphere* 189, 634-642.
- Rohrmann S., Zoller D., Hermann S., Linseisen J., 2007. Intake of heterocyclic aromatic amines from meat in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heidelberg cohort. *British Journal of Nutrition* 98(6), 1112-1115.
- Ruan E.D., Juárez M., Thacker R., Yang X., Dugan M.E.R., Aalhus J.L., 2014. Dietary vitamin E effects on the formation of heterocyclic amines in grilled lean beef. *Meat Sci*, 96, 849-853.
- Sanz Alaejos M., Ayala J.H., Gonzalez V., Afonso A.M., 2008. Analytical methods applied to the determination of heterocyclic aromatic amines in foods. *Journal of Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci* 862(1-2), 15-42.
- Schroeder H., 2010. Neurotoxicité et maladies neurodégénératives : risques pour les travailleurs et en population générale en relation avec l'exposition aux substances chimiques - Les hydrocarbures aromatiques polycycliques présentent-ils un risque de neurotoxicité développementale ? *Anses • Bulletin de veille scientifique • Santé / Environnement / Travail*, 83-88.
- Schwab C.E., Huber W.W., Parzefall W., Hietsch G., Kassie F., Schulte-Hermann R., Knasmüller S., 2000. Search for compounds that inhibit the genotoxic and carcinogenic effects of heterocyclic aromatic amines. *Critical Reviews in Toxicology* 30(1), 1-69.
- Simko P., 2005. Factors affecting elimination of polycyclic aromatic hydrocarbons from smoked meat foods and liquid smoke flavorings. *Mol Nutr Food Res* 49, 637-647.
- Skog K., Johansson M., Jägerstad M., 1998. Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: a review on formation, occurrence and intake. *Food and Chemical Toxicology* 36, 879-896.
- Skog K., Solyakov A., Arvidsson P., Jägerstad M., 1998. Analysis of nonpolar heterocyclic amines in cooked foods and meat extracts using gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 803, 227-233.
- Skog K., Solyakov A., Jägerstad M., 2000. Effects of heating conditions and additives on the formation of heterocyclic amines with reference to amino-carbolines in a meat juice model system. *Food Chemistry* 68, 299-308.
- Sroka, Z., Cisowski, W., 2003. Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids. *Food and Chemical Toxicology*, 41(6), 753-758.
- Stadler R.H., Lineback D.R., 2009. *Process-induced food toxicants, occurrence, formation, mitigation and health risks*. New Jersey: John Wiley & Sons.

Sugimura T., Wakabayashi K., Nakagama H., Nagao M., 2004. Heterocyclic amines: mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer science* 95(4), 290-299.

Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S., Törnqvist M., 2002. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J. Agric. Food Chem.* 50, 4998-5006.

Tricker A.R., 1997. *N*-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *European Journal of Cancer Prevention* 6, 226-268.

Turesky R.J., Taylor J., Schnackenberg L., Freeman J.P., Holland R.D., 2005. Quantitation of carcinogenic heterocyclic aromatic amines and detection of novel heterocyclic aromatic amines in cooked meats and grill scrapings by HPLC/ESI-MS. *J. Agric. Food Chem.* 53, 3248-3258.

WHO, 2008. *N*-Nitrosodimethylamine in Drinking-water. In Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality: WHO.

Zamora R., Alcón E., Hidalgo F.J., 2014. Ammonia and formaldehyde participate in the formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP) in addition to creati(ni)ne and phenylacetaldehyde. *Food Chemistry* 155, 74-80.

Zimmerli B., Rhyh P., Zoller O., Schlatter J., 2001. Occurrence of heterocyclic aromatic amines in the Swiss diet: analytical method, exposure estimation and risk assessment. *Food Additives and Contaminants* 18(6), 533-551.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « Innovations Agronomiques », la date de sa publication, et son URL ou DOI).