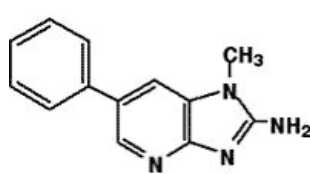


## AMINES AROMATIQUES HETEROCYCLIQUES (AAH)

A l'exception de 3 structures, les AAH contiennent tous un anneau d'imidazole avec un groupement amine exocyclique et un groupe N-méthyle.

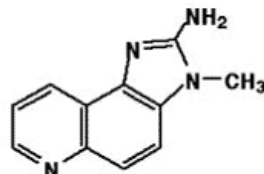
On distingue 2 classes importantes :

- (i) les aminocarbolines, subdivisées en  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -carbolines, et dipyridoimidazole (un  $\delta$ -azacarboline), avec entre autres A $\alpha$ C (2-amino-9H-pyrido[2,3-*b*]indole) en MeA $\alpha$ C (2-Amino-3-méthyl-9H-pyrido[2,3-*b*]indol), harman (1-méthyl-9H-pyrido[3,4-*b*]indole) en norharman (9H-pyrido[3,4-*b*] indole), Trp-P-1 (3-amino-1,4-diméthyl-5H-pyrido[4,3-*b*]indole) en 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) en Glu-P-2 (2-aminodipyrido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazole),
- (ii) les amino-imidazo-azarènes (AIAs), avec entre autres 4,8-DiMeIQx (2-amino-3,4,8-triméthylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline), 7,8-DiMeIQx (2-amino-3,7,8-triméthylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline), IQ (2-amino-3-méthylimidazo[4,5-*f*]quinoline), MeIQ (2-amino-3,4-méthylimidazo[4,5-*f*]quinoline), MeIQx (2-amino-3,8-diméthylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline), PhIP (2-amino-1-méthyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine)



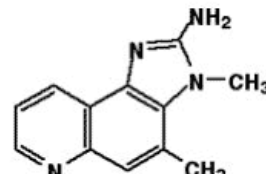
PhIP

2-amino-1-méthyl-6-phenylimidazo-  
[4,5-*b*]pyridine  
(CAS N° 105850-23-5)



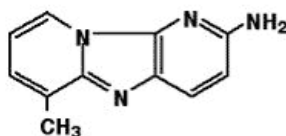
IQ

2-amino-3-méthylimidazo-  
[4,5-*f*]quinoline  
(CAS N° 76180-96-6)



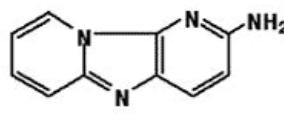
MeIQ

2-amino-3,4-diméthylimidazo-  
[4,5-*f*]quinoline  
(CAS N° 77094-11-2)



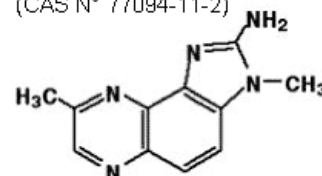
Glu-P-1

2-amino-6-méthyl-dipyrido-  
[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazol  
(CAS N° 67730-11-4)



Glu-P-2

2-amino-dipyrido-  
[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazol  
(CAS N° 67730-10-3)



MeIQx

2-amino-3,8-diméthylimidazo-  
[4,5-*f*]quinoxaline  
(CAS N° 77094-11-2)

Figure 1.7.1. Formules structurales de quelques HAA

## Occurrence &amp; Formation

Les AAH sont des produits secondaires formés à des niveaux du ppb lors de la réaction de Maillard pendant la cuisson de la viande et du poisson (tissu musculaire). Le tissu musculaire contient de la créatine et de la créatinine, qui, pendant la cuisson, peuvent réagir avec des acides aminés libres et des sucres en une série d'AAH. Les autres sources de protéines (lait, œufs, tofu et abats, comme le foie) contiennent peu voire pas d'AAH, tant naturellement que lorsqu'elles sont chauffées (NTP, 2009).

On distingue deux groupes importants, sur base de leur mécanisme de formation: les 'AAH thermiques' ou aminoimidazol-quinolines (type IQ) et les 'AAH pyrolytiques' ou aminoimidazol-pyridines (type non IQ). En ce qui concerne ce dernier groupe, le PhIP contribue le plus à l'exposition totale (Jakszyn *et al.*, 2004). Les AAH thermiques se forment via la réaction d'acides aminés libres, de créatin(in)e et d'hexoses. Le précurseur subit une déshydratation et une cyclisation lors desquelles des dérivés de pyrrole et de pyridine sont formés. Les pyridines et pyrazines hétérocycliques subissent une transformation et réagissent avec des aldéhydes de Strecker et la créatin(in)e, donnant naissance aux imidazo-quinolines, éventuellement par le biais d'une réaction avec des radicaux libres. À des températures entre environ 225 à 250°C, ces composés semblent continuer à se dégrader et à réagir avec d'autres composés. La formation des AAH de type non IQ a lieu au delà de 300°C via des réactions pyrolytiques entre les acides aminés et les protéines. De nombreux fragments réactionnels sont ici formés par le biais de réactions radicalaires. On suppose que ces fragments se condensent en nouvelles structures hétérocycliques et que des substances mutagènes pyrolytiques sont formées via des réactions avec des radicaux libres (Alaejos *et al.*, 2008). Des AAH peuvent également apparaître à des températures inférieures à 100°C, une faible activité de l'eau à la surface du produit et/ou une durée de chauffe relativement longue favorisant leur formation (Skog *et al.*,

1998).

La quantité d'AAH formés dépend principalement de la température de chauffe, de la méthode de cuisson et du type de viande (précurseurs, graisse). Les teneurs varient dans la plupart des études entre 1 et 80 ng/g viande pour le PhIP, l'AAH le plus fréquent dans l'alimentation. D'autres AAH très fréquents sont le MeIQx et le DiMeIQx, pour lesquels une teneur de respectivement 6 ng/g viande et 1 ng/g viande maximum est généralement mentionnée (Rohrmann *et al.*, 2007; Skog *et al.*, 1998). Les résidus de poêle contiennent généralement des concentrations plus élevées en AAH que la viande en elle-même. Le jus issu de la viande et de la graisse à frire est par conséquent susceptible de contenir un taux relativement élevé d'AAH.

### **Toxicité**

Plusieurs études épidémiologiques ont montré un lien entre la consommation fréquente de viande bien cuite ou grillée, qui contient des AAH, et un risque accru de cancer colorectal, de cancer de la prostate et de cancer du sein. En outre, des adduits à l'ADN des AAH ont été détectés dans les tissus humains d'où il ressort que les AAH induisent des dommages génétiques, même si les concentrations de ces composés sont très basses dans la viande cuite (de l'ordre du ppb) (Alaejos *et al.*, 2008; Turesky, 2007).

L'interprétation des propriétés toxicologiques doit se faire avec prudence. Les AAH provoquent des mutations dans la plupart des systèmes test : bactéries, cellules de mammifères en culture et rongeurs exposés *in vivo*. La potentiel mutagène des AAH dépend de leur structure chimique et de leur capacité à subir une N-oxydation afin de former l'ion réactif « nitrenium ». Bien que le potentiel génotoxique des AAH varie d'un facteur 1000 dans les tests de mutagénicité sur bactéries, une gamme aussi large n'est pas observée dans les tests réalisés sur des cellules de mammifères, où l'activité biologique est plus faible. Les différences de potentialités biologiques des AAH observées dans les divers tests *in vitro* sont dues aux différences au niveau des systèmes d'activation métabolique exogènes et endogènes, aux différences de capacité de réparation des adduits à l'ADN, aux différences de finalité « gene-locus » pour la mutagénicité, et aux différences au niveau des séquences de bases et aux effets dus aux bases adjacentes sur les lésions AAH-ADN, tout ceci influençant la fréquence de mutations (Turesky, 2007).

Des différences de sensibilité, liées à l'espèce et au sexe, ont été démontrées concernant la cancérogénicité induite par les AAH, les rats étant 20 fois plus sensibles que les souris et les rats mâles étant quelque peu plus sensibles que les femelles.

MeIQ administré par voie orale provoque des tumeurs dans de nombreux tissus tant chez la souris que le rat. Chez la souris il induit des tumeurs de l'estomac pré-glandulaire (2 sexes) et des tumeurs du coecum, du côlon et du foie chez les femelles. Chez le rat, il induit des tumeurs du côlon, de la cavité buccale et de la glande de Zymbal (2 sexes), des tumeurs des glandes mammaires (femelles) et des tumeurs de la peau (mâles).

MeIQx administré par voie orale provoque aussi des tumeurs dans de nombreux tissus tant chez la souris que le rat. Chez la souris, il induit des tumeurs hépatiques (2 sexes), des tumeurs pulmonaires (femelles) et des lymphomes et leucémies (mâles). Chez le rat, il induit des tumeurs hépatiques et de la glande de Zymbal (2 sexes), des tumeurs de la peau (mâle) et du clitoris (femelles). Il n'induit pas de tumeurs chez le singe cynomolgus après administration par intubation nasogastrique pendant 84 mois.

IQ administré par voie orale provoque des tumeurs dans de nombreux tissus chez la souris, le rat et le singe. Chez la souris il induit des tumeurs de l'estomac pré-glandulaire, du foie et des poumons (2 sexes). Chez le rat, il induit des tumeurs de l'intestin grêle, du foie, de la cavité buccale et de la glande de Zymbal (2 sexes) des tumeurs des glandes mammaires et du colon et des tumeurs de la peau (mâles). Chez le singe cynomolgus, il induit des tumeurs hépatiques.

PhIP administré par voie orale provoque des tumeurs dans de nombreux tissus tant chez la souris que le rat. Chez la souris, il induit des lymphomes (2 sexes) et des tumeurs de l'intestin grêle (mâles). Chez le rat, il induit des lymphomes, des tumeurs de l'intestin grêle, du colon et de la prostate (mâles) et des tumeurs des glandes mammaires (femelles).

Les effets cancérogènes de ces AAH peuvent être inhibés ou accrus par plusieurs facteurs, y compris des interactions entre des mélanges de AAH.

Il a été démontré que la liaison à l'ADN de MeIQx est 10 fois plus élevée dans le tissu intestinal humain que chez les rongeurs. Il est suggéré que l'homme peut être jusqu'à 250 fois plus sensible à une induction tumorale par les AAH que les rats. L'IQ s'est révélé induire au moins trois fois plus de cancers du foie chez des singes non primates que chez les rats, et environ 35 fois plus que chez les souris (Zimmerli *et al.*, 2001). Les données concernant les adduits à l'ADN indiquent que la l'activation métabolique des AAH est plus efficace chez l'homme que chez les animaux de laboratoire et que les individus étant de rapides acétylateurs pourraient avoir un risque accru que les acétylateurs lents.

Les mutagènes bactériens plus actifs, comme MeIQx et IQ, s'avèrent avoir moins de potentiel mutagène dans les cellules de mammifères que le PhIP, qui est 50 fois moins mutagène dans les systèmes bactériens (Turesky, 2007; Knize & Felton, 2008). Les études montrent que IQ, MeIQx, 4,8-DiMeIQx et PhIP seraient responsables d'environ 70% de la mutagénicité totale des extraits de viande cuite (Zimmerli *et al.*, 2001).

Tableau 1.7.1. Classement selon l'IARC

groupe IARC	AAH
2A	IQ (2-amino-3-méthylimidazo[4,5-f]quinoline)
2B	A-α-C (2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole), Glu-P-1 (2-amino-6-méthyl-dipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole), Glu-P-2 (2-aminodipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole), MeA-α-C (2-amino-3-méthyl-9H-pyrido[2,3-b]indole), MeIQ (2-amino-3,4-diméthylimidazo[4,5-f]quinoline), MeIQx (2-amino-3,8-diméthylimidazo[4,5-f]quinoxaline), PhIP (2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-b]pyridine), 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)

**Estimation de l'exposition**

Tableau 1.7.2. Exposition aux AAH (ng/jour par personne) mentionnée dans la littérature

total AAHs	PhIP	MeIQx	DiMeIQx	remarques	Réf.
		200-2600		Teneur dans l'urine	1
	100-13800			Teneur dans la viande et le poisson cuits	1
		100-1300		Teneur dans la viande et le poisson cuits	1
800-8400				Teneur dans la viande et le poisson cuits ; AAHs non spécifiés	1
40-7000				Teneur dans la viande et le poisson cuits & le jus de viande ; Σ(IQ, MeIQ, MeIQx, DiMeIQx, PhIP)	1
< 500-4000				Teneur dans la viande et le poisson cuits & le jus de viande ; Σ( MeIQx, DiMeIQx, PhIP)	1
1820				Σ(IQ, MeIQx, DiMeIQx, PhIP, AαC)	1
160	72	72	16	Teneur dans la viande et le poisson cuits & le jus de viande ; Σ(IQ, MeIQ, MeIQx, DiMeIQx, PhIP)	1
	78,1	21,9			2
31	16,8	9,5	1,7	Teneur dans la viande cuite	3
397	156	85	39	Teneur dans la viande cuite et le jus de viande ; Σ(IQ, MeIQ, MeIQx, DiMeIQx, PhIP)	4

(1) Augustsson *et al.* (1997); (2) Cantwell *et al.* (2004); (3) Rohrmann *et al.* (2007); (4) Zimmerli *et al.* (2001)

**Caractérisation du risque**

La littérature mentionne un risque résiduel théorique de cancer de l'ordre de  $10^{-3}$ - $10^{-4}$  (Zimmerli *et al.*, 2001; Layton *et al.*, 1995; Bogen, 1994). Un tel risque résiduel est considéré comme non négligeable, mais doit toutefois être mis en perspective.

Tableau 1.7.3. Valeurs MOE pour PhIP (phenyl imidazopyridine)

T25 (mg/kg pc/jour)	BMDL <sub>10</sub> (mg/kg pc/jour)	Ingestion (ng/kg pc/jour)	MOE		Remarques	Réf.
			T25	BMDL <sub>10</sub>		
2,0	1,25	4,8 – 7,6	260.000-420.000	170.000-260.000	Exposition moyenne (USA)	O'Brien <i>et al.</i> (2006)
2,0	0,74	6 - 20	300.000-100.000	120.000-40.000	Ingestion moyenne / élevée	Carthew <i>et al.</i> (2010)

<b>Directives / Limites</b>
/ (Le PhIP est toutefois mentionné dans la 'Proposition Law 65' de Californie ou le 'Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act' de 1986, établi pour mettre le consommateur en garde contre les cancérogènes ; <a href="http://www.oehha.org/prop65.html">http://www.oehha.org/prop65.html</a> )
<b>Mitigation</b>
Des méthodes efficaces pour diminuer la teneur en AAH dans les aliments sont : chauffer à une température située entre moins de 180°C et 200°C, retourner régulièrement la viande pendant la cuisson /le rôtissage, préchauffer la viande au four à micro-ondes pendant au moins 2 minutes et éliminer le jus avant de cuire/rôtir la viande suivant la méthode conventionnelle, mettre en marinade avant de griller la viande (NTP, 2009). Il a été démontré qu'en ajoutant de la farine de soja, des antioxydants, du glucose ou du lactose à la viande broyée, l'activité mutagène diminue. Par ailleurs, la formation d'AAH se voit réduite en ajoutant à la viande broyée des composants qui retiennent l'eau, tels que le sel, les protéines de soja ou l'amidon, qui empêchent le transport des précurseurs à la surface de la viande (Knize & Felton, 2008).
<b>Remarques</b>
/
<b>Références</b>
Alaejos M., González V., Afonso A. (2008) Exposure to heterocyclic aromatic amines from the consumption of cooked red meat and its effect on human cancer risk: A review. <i>Food Additives &amp; Contaminants: Part A</i> 25(1), 2 – 24. Augustsson K., Skog K., Jägerstad M. & Steineck G. (1997) Assessment of the human exposure to heterocyclic amines. <i>Carcinogenesis</i> 18(10), 1931-1935. Bogen K. (1994) Cancer potencies of heterocyclic amines found in cooked foods. <i>Food and Chemical Toxicology</i> 32(6), 505-515. Carthew P., DiNovi M. & Setzer W. (2010) Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. Example: CAS No: 105650-23-5 PhIP (2-amino-1methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine). <i>Food and Chemical Toxicology</i> 48, S98-S105. Jakszyn P., Agudo A., Ibáñez R., Gracia-Closas R., Pera G., Amiano P. & González C. (2004) development of a food database of nitrosamines, heterocyclic amines, and polycyclic aromatic hydrocarbons. <i>Journal of Nutrition</i> 134, 2011-2014 Knize M. & Felton J. (2008) Chapter 19: Heterocyclic amines. In: <i>Comprehensive Analytical Chemistry</i> . Volume 51. Food Contaminants and Residue Analysis. Pico Y. (Ed.), Wilson and Wilson's, Elsevier, p. 685-701. Layton D., Bogen K., Knize M., Hatch F., Johnson V. & Felton J. (1995) Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. <i>Carcinogenesis</i> 16(1), 39-52. NTP (2009) Report on carcinogens (ROC), Eleventh Edition - Selected heterocyclic amines. <a href="http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s092vhca.pdf">http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s092vhca.pdf</a> O'Brien, J., Renwick, A., Constable, A., Dybing, E., Müller, D., Schlatter, J., Slob, W., Tueting, W., van Benthem, J., Williams, G. & Wolfreys, A. (2006) Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. <i>Food and Chemical Toxicology</i> 44, 1613-1635. 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. <i>British Journal of Nutrition</i> 98, 1112–1115. Skog K., Johansson M. & Jagerstad M. (1998) Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: A review on formation, occurrence and intake. <i>Food and Chemical Toxicology</i> 36, 879-896. Turesky R. (2007) Formation and biochemistry of carcinogenic heterocyclic aromatic amines in cooked meats. <i>Toxicology Letters</i> 168, 219–227. Zimmerli B., Rhyn P., Zoller O. & Schlatter J. (2001) Occurrence of heterocyclic aromatic amines in the Swiss diet: analytical method, exposure estimation and risk assessment. <i>Food Additives and Contaminants</i> 18(6), 533-551.