

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

L'acrylamide

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2011

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation des effets sur la santé
et des méthodes de mesure
des niveaux d'exposition
sur le lieu de travail pour
l'acrylamide [N° CAS: 79-06-1]

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2011

Édition scientifique

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour l'acrylamide
[N° CAS : 79-06-1]

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

Le présent avis de l'Anses reprend à son compte les travaux d'expertise conduits par l'Afsset. En effet, l'Anses est devenue juridiquement opérationnelle au 1^{er} juillet 2010 suite à la parution du décret d'application de l'ordonnance du 8 janvier 2010 instituant sa création, et a repris les missions, les acquis de l'Afsset et l'Afssa.

L'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour une vingtaine de substances dont l'acrylamide.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La France à travers une circulaire¹ a mis en place pour l'acrylamide une VLEP-8h indicative de 0,3 mg.m⁻³ (correspondant à 0,1 ppm).

Le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (CSLEP ou SCOEL dans sa dénomination anglaise) a soumis deux fois de suite, pour commentaires, un rapport d'expertise sur l'acrylamide :

- un premier rapport² recommandait une valeur limite sur 8 heures de 0,01 mg.m⁻³ afin de prévenir les effets neurotoxiques de l'acrylamide ;

¹ Circulaire DRT n° 95-4 du 12 janvier 1995 modifiant et complétant la circulaire du 19 juillet 1982 modifiée relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

² SCOEL/SUM/139 February 2008 for public consultation

- un document révisé³, considérant l'acrylamide comme un génotoxique sans seuil d'effet, amène le SCOEL à s'abstenir de toute recommandation de VLEP.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES-VLEP) ». Ce dernier a mandaté plusieurs rapporteurs (3 experts parmi le CES et 2 agents de l'Agence) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour l'acrylamide (juin 2011). Ce rapport a été approuvé par le comité d'experts spécialisé lors de sa séance du 10 juin 2010 et amendé le 14 juin 2011⁴.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Éléments de proposition pour fixer les VLEP

Conformément aux conclusions du rapport d'expertise collective « **Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour l'acrylamide** », le CES-VLEP estime que l'acrylamide doit être considéré par défaut comme un cancérogène sans seuil et, ce pour les raisons suivantes :

- le classement européen de la substance en cancérogène de catégorie 2⁵ et celui du CIRC en cancérogène du groupe 2A⁶ ;
- les observations d'effets cancérogènes avérés mises en évidence chez plusieurs espèces animales ;
- les nombreuses études rapportant un pouvoir mutagène et/ou génotoxique, certes faible pour l'acrylamide, mais non négligeable pour son principal métabolite le glycidamide ;
- l'absence d'un mécanisme d'action clairement élucidé.

Le CES-VLEP recommande au gestionnaire de risque de s'appuyer sur la présente évaluation des risques individuels additionnels de cancers pour fixer la valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures pour l'acrylamide.

³ SCOEL/SUM/139 May 2009 for public consultation

⁴ Suite à la détection d'une erreur dans la formule de calcul d'excès de risques, ce rapport et les conclusions de l'expertise collective ont été amendés afin de corriger cette erreur de calcul par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 14 juin 2011.

⁵ Substance devant être assimilée à des substances cancérogènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut provoquer un cancer

⁶ L'agent (ou le mélange) est probablement cancérogène pour l'homme

Pour estimer le risque additionnel de cancer pendant la vie entière chez l'homme dans des conditions professionnelles, le CES-VLEP a pris en compte les éléments suivants :

- la mise en évidence de cancers multi-sites (glandes endocrines et autres organes) chez le rat à partir des données issues des études animales [Johnson et al. (1986) et Friedman et al. (1995)] ;
- la sélection du mésothéliome testiculaire comme effet critique car il s'agit de l'effet pour lequel la relation dose-réponse est la mieux établie et qu'il est extrapolable aux travailleurs ;
- l'utilisation de la méthode de benchmark dose pour effectuer les calculs permettant de choisir le modèle qui s'ajuste le mieux aux données disponibles chez l'animal ;
- l'application d'un facteur de conversion allométrique pour l'extrapolation de données animales à l'homme ;
- la transposition de la voie orale à la voie inhalée à partir des éléments de littérature disponibles et des consensus internationaux.

Le scénario d'exposition retenu chez le travailleur est le suivant : une durée de vie de 75 ans, avec une exposition à l'acrylamide 8 heures par jour, 5 jours par semaine et 48 semaines par an pendant 40 ans.

Utilisant comme point de départ une BMDL (10%) estimée chez le travailleur à $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$ et considérant une extrapolation linéaire, le risque additionnel de cancer pendant la vie entière sous des conditions d'exposition professionnelle est :

10^{-4} d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à $4 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$

10^{-5} d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à $0,4 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$

10^{-6} d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à $0,04 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$

Ces valeurs constituent les références que le CES-VLEP propose aux gestionnaires du risque pour fixer une VLEP.

A titre de comparaison bien que n'ayant pas utilisé complètement les mêmes hypothèses, l'évaluation de risques conduite par le DECOS⁷ en 2006 conduit au même résultat (10^{-4} d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à $4 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$).

Bien que les effets court terme d'exposition à l'acrylamide soient nombreux et relatés dans plusieurs études épidémiologiques (desquamation palmaire, engourdissement des membres, lassitude, somnolence, faiblesse musculaire), les données n'ont pas été jugées de qualité suffisante pour pouvoir recommander une valeur limite court terme (VLCT-15min) sur des bases sanitaires.

La mention « peau » doit être attribuée afin de prévenir d'éventuels effets systémiques. En effet, il existe des données quantitatives indiquant la possibilité d'une contribution substantielle à l'exposition professionnelle de la voie cutanée par rapport à l'inhalation.

⁷ Dutch Expert Committee on Occupational Safety

Éléments de proposition pour fixer une méthode de mesure des expositions

Bien que trois méthodes de mesure de l'exposition professionnelle à l'acrylamide aient été identifiées dans la littérature, la capacité de cette substance à se sublimer ne permet pas de connaître avec précision la fraction prélevée sous forme d'aérosols. En conséquence, à ce jour, il n'existe aucune méthode de mesure validée convenant parfaitement pour mesurer les niveaux d'exposition professionnelle en comparaison à des valeurs limites d'exposition professionnelle.

Le CES-VLEP indique que des améliorations devraient pouvoir être apportées aux méthodes actuellement disponibles afin de prendre en compte les fractions conventionnelles de l'acrylamide présente à la fois sous forme de vapeurs et d'aérosols dans l'air des lieux de travail.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Anses recommande :

- **de s'appuyer sur la présente évaluation des risques individuels additionnels de cancers pour fixer la valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures** pour l'acrylamide ;
- de ne pas dépasser sur 15 minutes une concentration correspondante à 5 fois la VLEP-8h qui sera fixée⁸ afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes durées d'exposition ;
- d'attribuer la **mention « peau »**.

Éléments d'information complémentaires

A l'issue de cette expertise, l'Anses estime utile d'attirer l'attention des gestionnaires du risque sur les éléments suivants :

- comme toute évaluation de risques basée sur des données animales, cette évaluation intègre certaines incertitudes qu'il est difficile de chiffrer :
 - incertitudes liés au modèle d'extrapolation linéaire appliqué en partant des fortes doses (domaine où les effets ont pu être observés) vers les faibles doses (domaine correspondant au niveau d'exposition concerné) ;
 - incertitudes liées à la transposition d'un effet (mésothéliome testiculaire) observé chez l'animal (le rat) à l'homme ;
 - incertitudes liées à l'utilisation des relations dose-réponse établies pour une exposition par voie orale pour prédire celles par voie inhalée ;
 - incertitudes liées à la durée d'exposition réelle (utilisation d'un scénario professionnel, considérant des expositions ininterrompues aux concentrations indiquées).
- plusieurs pays européens ont appliqué les recommandations de l'ACGIH⁹ en mettant en place une VLEP-8h pour l'acrylamide de $0,03 \text{ mg.m}^{-3}$ (soit $30 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$). Cette valeur

⁸ Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1).

actuellement recensée comme la plus basse en vigueur, correspond en appliquant le modèle linéaire utilisé dans cette expertise, à un excès de risque individuel de mésothéliome testiculaire estimé à 2.10^{-3} ;

- bien que le nombre de mesures d'exposition à l'acrylamide enregistrées entre 2002 et 2008 dans la base COLCHIC de l'INRS soit faible, il est à noter qu'elles ont été majoritairement réalisées dans l'industrie agroalimentaire, confirmant ainsi que la cuisson des aliments à haute température constitue une source non négligeable d'exposition à l'acrylamide, tant au niveau professionnel que domestique.

Conclusions de l'Anses

L'Anses *via* cette expertise collective fournit aux gestionnaires du risque plusieurs éléments leur permettant de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle pour l'acrylamide.

L'Anses tient à rappeler que :

- la substitution des substances cancérogènes par des substances ou des procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
- le principe ALARA¹⁰ (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué en présence d'une substance considérée comme un cancérogène sans seuil ;

Par ailleurs, l'Anses recommande :

- de développer et d'améliorer les méthodes de mesure existantes en milieu professionnel (notamment la méthode Métropol de l'INRS¹¹) de façon à pouvoir disposer d'une méthode de mesure validée pour mesurer les niveaux d'exposition professionnelle en comparaison à des valeurs limites d'exposition professionnelle ;
- de poursuivre ce travail d'expertise par le développement de valeurs de référence biologiques pour l'acrylamide afin de pouvoir compléter le dispositif de prévention du risque chimique sur les lieux de travail.

Le Directeur général

Marc Mortureux

⁹ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

¹⁰ As Low As Reasonably Achievable.

¹¹ Institut national de recherche et de sécurité

Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail pour
l'acrylamide
[N° CAS : 79-06-1]**

Mission permanente VLEP

Saisine n°2007-SA-0418

RAPPORT d'expertise collective

**CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques
en milieu professionnel »**

JUIN 2011

Mots clés

Valeurs limites, exposition professionnelle, niveaux d'exposition, milieu professionnel, recommandation, acrylamide, effets santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur référence, cancérogène

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISES

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 10 juin 2010.

Président

M. François PAQUET

Membres

M. BINET Stéphane ;

Mme BISSON Michèle

Mme DIERS Brigitte ;

Mme DONNADIEU-CLARAZ Marie ;

M. FALCY Michel ;

Mme FALSON Françoise ;

M. FASTIER Antony ;

Mme GRIMBUHLER Sonia

Mr HAGUENOER Jean-Marie

Mme IWATSUBO Yuriko ;

Mme Kerdine-ROEMER Saadia ;

Mme MACE Tatiana

Mme MATRAT Mireille ;

Mme NISSE Catherine

Mme PILLIERE Florence

Mme RAMBOURG Marie-Odile

M. SLOIM Michel

M. SOYEZ Alain

Mme STOKLOV Muriel ;

M. VIAU Claude ;

M. VINCENT Raymond.

VALIDATION DE L'ERRATUM SUR LE CALCUL D'EXCÈS DE RISQUE DES TRAVAILLEURS VALIDÉE LE 14 JUIN 2011 PAR LE COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉS (2010-2013)**Président**

M. François PAQUET – Expert senior en radioprotection chargé d'évaluations scientifiques (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

Membres

M. Billy AMZAL – Ingénieur de recherche (IRD) – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation

M. Marc BARIL – Conseiller scientifique (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST)) – Compétences : Toxicologie, chimie

Mme Michèle BERODE – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement (INRS) - Compétences : toxicologie

M. Patrick BRETON - Expert Adjoint au chef de la division "Risques" / Ingénieur de recherche Ministère de la Défense – Compétence : Toxicologie

Mme Fatiha ELGHISSASI – Professionnelle scientifique (IARC) - compétences : biochimie, évaluation de la cancérogenèse

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

M. Luc FONTANA – médecin PU/PH (CHU Saint-Etienne) – Compétences : médecine et santé au travail, toxicologie

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Assistant hospitalo-universitaire (CHU Grenoble) – Compétences : toxicologie, IBE

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

M. David VERNEZ – Chef de groupe (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle

PARTICIPATION AFSSET

Coordination scientifique

Mme Mounia El Yamani – secrétaire scientifique du CES

Mme Dominique Brunet – référente scientifique du CES

Contribution scientifique

Mme Mounia El Yamani

Mr Laurent Bodin

Mme Eléna Nérière-Catelinois

M. Hugues Modelon

Mme Marie-Laure Cointot

Mme Amandine Paillat

Secrétariat administratif

Mme Véronique Quesnel

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	9
Sigles et abréviations	13
Glossaire	15
Préambule	16
PARTIE A – RAPPORT D'ÉVALUATION DES EFFETS SUR LA SANTÉ	19
1 Informations générales.....	21
1.1 Identification	21
1.2 Propriétés physico-chimiques	21
1.3 Classifications et tableaux professionnels	23
2 VLEP existantes	24
2.1 VLEP européennes	24
2.1.1 France	24
2.1.2 Angleterre	24
2.2 VLEP américaines	25
2.2.1 OSHA	25
2.2.2 ACGIH	25
2.2.3 NIOSH	26
3 Résumé de la synthèse du SCOEL.....	27
4 Toxicocinétique – Métabolisme	28
4.1 Absorption	28
4.1.1 Voie orale	28
4.1.2 Voie cutanée	28
4.1.3 Voie respiratoire	29
4.2 Distribution.....	29
4.3 Métabolisme	30
4.4 Excrétion.....	32
5 Toxicité générale.....	34
5.1 Chez l'Homme	34
5.1.1 Toxicité aiguë	34
5.1.1.1 Irritation	34
5.1.1.2 Sensibilisation	35
5.1.2 Toxicité chronique	35
5.1.2.1 Neurotoxicité	35
5.1.2.2 Cancérogénéicité	38
5.2 Chez l'Animal.....	42
5.2.1 Toxicité aiguë	42
5.2.1.1 Voie respiratoire	42
5.2.1.2 Voie orale	42
5.2.1.3 Voie cutanée	42
5.2.1.4 Irritation	43

5.2.1.5	Sensibilisation	43
5.2.2	Toxicité à doses répétées	44
5.2.2.1	Neurotoxicité	44
5.2.2.2	Reprotoxicité	45
5.2.3	Mutagénicité et génotoxicité.....	48
5.2.3.1	Génotoxicité	48
5.2.3.2	Cancérogénicité	49
5.3	Cohérence animal-homme	54
6	Construction des VLEP	55
6.1	Le DECOS (2006)	55
6.2	L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) (2005).....	57
6.3	L'US-EPA (1993).....	59
6.4	Conclusion sur la revue de littérature sur les ERS.....	60
6.5	Calcul de risque pour l'homme.....	62
6.5.1	Modélisation BMD	62
6.5.2	Limites de l'extrapolation.....	63
6.6	Construction de la VLCT	64
6.7	Mention peau.....	64
7	Conclusions.....	65
8	Références.....	66
ANNEXES DE LA PARTIE A		73
Annexe A1 - Calcul d'une BMD à partir des données de l'étude de friedman et al. (1995) sur le mésothéliome testiculaire.....		75
PARTIE B – RAPPORT D'ÉVALUATION DES MÉTHODES DE MESURE DES NIVEAUX D'EXPOSITION SUR LES LIEUX DE TRAVAIL.....		77
1	Introduction	79
2	Evaluation des méthodes de mesurage (prélèvement/analyse).....	80
3	Présentation et discussion des méthodes de mesurage retenues	81
3.1	Rappel du classement des méthodes par le prestataire :.....	81
3.2	Méthode 1.....	81
3.3	Méthode 2.....	82
3.4	Méthode 3.....	82
4	Conclusions et recommandations du groupe.....	84
ANNEXES DE LA PARTIE B		85
Annexe B1 - Fiche de recueil de données métrologie		87
Annexe B2 - Références à consulter fournissant des informations sur les constantes physico-chimiques des substances et leurs domaines d'utilisation.		117

Annexe B3 - Méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle : Principales sources à consulter119

Annexe B4 - Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 :2006. .121

ANNEXE 1 - Suivi des mises à jour du rapport123

ANNEXE 2 - Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine125

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour l'acrylamide [N° CAS : 79-06-1]

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour l'acrylamide.

La France à travers une circulaire¹ a mis en place pour l'acrylamide une VLEP-8h indicative de 0,3 mg/m³, ce qui correspond 0,1 ppm

La direction générale du travail a demandé à l'Afsset de réévaluer cette valeur et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté plusieurs rapporteurs (3 experts parmi le CES et deux agents de l'Afsset) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES. Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Description de la méthode

1- pour l'évaluation des effets sur la santé

Le rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires de l'acrylamide est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en

¹ Circulaire DRT n° 95-4 du 12 janvier 1995 modifiant et complétant la circulaire du 19 juillet 1982 modifiée relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

janvier 2010. Les données et informations de ce rapport sont issues principalement du « Risk Assessment Report » de l'European Bureau of Chemical (2002), du document du National Toxicology Programm (2004), du document du Dutch Expert Committtee on Occupational Safety (2006) et sont complétées par une revue de la littérature sur Medline, Toxline principalement entre 2005 et 2009, consultés entre juin 2009 et janvier 2010. Les rapporteurs ont réévalué les articles source ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'ils l'ont estimé nécessaire ou que le CES leur en a fait la demande.

2- pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Le rapport de synthèse est basé sur une fiche de recueil de données métrologie qui répertorie et classe les méthodes de mesure existantes jusqu'en janvier 2009. Les sources interrogées sont indiquées en annexe de la partie B du rapport. Cette recherche a été menée par un organisme prestataire et mis à disposition du rapporteur nommé parmi les experts du CES.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé lors de sa séance du 4 décembre 2009 ;
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 11 mars 2010.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 10 juin 2010.

Suite à la détection d'une erreur dans la formule du calcul d'excès de risques, ce rapport et les conclusions de l'expertise collective ont été amendés afin de corriger cette erreur de calcul par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 14 juin 2011.

Conclusions de l'expertise collective

Le CES VLEP décide en l'absence d'un mécanisme d'action clairement élucidé, de considérer par défaut l'acrylamide comme un cancérigène sans seuil et, ce pour les raisons suivantes :

- le classement européen de cette substance en cancérigène de catégorie 2² et par le CIRC en cancérigène du groupe 2A³ ;
- les observations d'effets cancérigènes mis en évidence chez plusieurs espèces animales ;
- les nombreuses études rapportant un pouvoir mutagène ou génotoxique, certes faible pour l'acrylamide, mais non négligeable pour son principal métabolite le glycidamide.

La méthodologie retenue par le CES VLEP pour la proposition de valeurs limites stipule que dans le cas d'un effet sans seuil de dose, le CES conduit une évaluation des risques afin de proposer au gestionnaire de risque, quand cela est possible, plusieurs niveaux d'exposition classiquement associés aux excès de risques 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .

Pour estimer le risque additionnel de cancer vie entière chez l'homme dans des conditions professionnelles, le CES VLEP a pris en compte les éléments suivants :

² Substance devant être assimilée à des substances cancérigènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut provoquer un cancer

³ L'agent (ou le mélange) est probablement cancérigène pour l'homme

- les données issues des études de Johnson et al. (1986) et de Friedman et al. (1995) qui ont mis en évidence de nombreux cancers chez le rat et ont permis de sélectionner ceux extrapolables aux travailleurs ;
- le calcul d'une benchmark dose à partir des données disponibles en choisissant le modèle qui s'ajuste le mieux aux données ;
- l'application d'un facteur de conversion allométrique pour le passage de données animales par voie orale à la détermination d'un équivalent dose pour le travailleur ;
- la transposition voie à voie à partir des éléments de littérature disponibles et des consensus internationaux.

Le scénario d'exposition retenu et celui classiquement pris en compte chez le travailleur : une durée de vie de 75 ans, avec une exposition 8h/j, 5 jours/sem, 48 sem/an pendant 40 ans.

Utilisant comme point de départ une BMDL (10%) estimée chez le travailleur à 0,5 mg/m³ et considérant une extrapolation linéaire, le risque additionnel de cancer vie entière sous des conditions d'exposition professionnelle est :

10⁻⁴ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 4 µg/m³

10⁻⁵ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 0,4 µg/m³

10⁻⁶ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 0,04 µg/m³

Bien qu'aucune relation dose réponse n'ait pu être retrouvée dans la littérature, les effets court terme d'exposition à l'acrylamide sont nombreux et ont été bien relatés dans plusieurs études épidémiologiques : desquamation palmaire, engourdissement des membres, lassitude, somnolence, faiblesse musculaire, etc. L'insuffisance de données conduit le CES à ne pas pouvoir proposer une valeur limite court terme basée sur des effets sanitaires.

Le CES recommande d'attribuer la mention « **peau** » car des éléments quantitatifs conduisent à considérer que l'exposition cutanée participe de façon substantielle à la charge corporelle.

Bien que trois méthodes de mesure de l'exposition professionnelle à l'acrylamide aient été identifiées dans la littérature, du fait de la capacité de cette substance à se mettre à l'état vapeur, il est impossible de connaître avec précision la fraction prélevée sous forme d'aérosol.

En effet, compte tenu de l'état physique de l'acrylamide à température ambiante (cristaux) et d'un mode de diffusion dans l'air sous forme de poussières et de vapeurs, l'exposition professionnelle résultante est mal prise en compte quelle que soit la méthode de mesure identifiée.

Le CES VLEP propose d'apporter des améliorations à la méthode Métropol « *prélèvement sur tube de résine étuvée, désorption par un mélange méthanol / toluène et analyse par CPG avec détection thermo-ionique* » pour mieux prendre en compte la partie aérosol.

Enfin le CES tient à rappeler :

- que le principe ALARA⁴ (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil ;
- que conformément à sa méthodologie⁵, en l'absence de données pertinentes pour fixer une valeur limite court terme, la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min ne devra pas être dépassée ;
- que le travail devra être complété par l'identification de valeurs de référence pouvant être utilisées dans le cadre de la surveillance biologique.

⁴ As Low As Reasonably Achievable

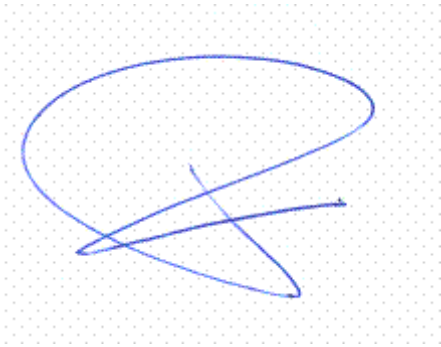
⁵ Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

Maisons-Alfort, le 14 juin 2011

Au nom des experts du CES

François Paquet,

Le président du CES



Sigles et abréviations

AAMA N-acétyl-S-(2-carbamoyléthyl)cystéine

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

APC : N-acétyl-S-(propionamide)cystéine

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BMD : Benchmark dose

BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la dose correspondant à un niveau de réponse de préfixée

CE : Commission Européenne

CEC S-carboxyéthyle-cystéine

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CL50 : Concentration Létale 50

CLP : désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

CMR : Cancérogène-Mutagène-Génotoxique

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT)

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CSLEP : Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

CYP2E1,

CYP450 : Cytochrome P450

DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Safety

DL₅₀ : Dose Létale 50

ECB: European Bureau of Chemical

ECETOC: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals

EINECS : European Inventory of Existing Commercial Substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)

ELINCS : European List of Notified Substances (liste européenne des substances notifiées)

ERS : évaluation des risques sanitaires

EU-RAR : EU- Risk Assessment Report

GAMA : N-acétyl-S-(2-hydroxy-2-carbamoyléthyl)cystéine

GC/FID : Chromatographie en Phase Gazeuse avec Détection par Ionisation de Flamme

GESTIS : GEfahrStoffInformationsSystem (système d'information sur les substances dangereuses)

Hb : Hémoglobine

i.p. : intra péritonéale

IARC

IC : Intervalle de Confiance

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (Espagne)
LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé
LOD : Limit Of Detection (limite de détection)
LOQ : Limit Of Quantification (limite de quantification)
MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances (méthodes définies par le HSE)
mmHg : Millimètres Mercure (unité)
NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health (USA)
NOAEL : No Observed Adverse Effect; dose maximale sans effet néfaste observé
NOEC : No Observed Effect Concentration, concentration sans effet observé
NR : non renseigné
NTP : National Toxicology Program
OEHHA : Office of Environmental Health Hazards Assessments
OMS : Organisation Mondiale de la Santé (ou WHO en anglais)
FAO: Food and Agriculture Organization
OR : Odds Ratio
Pa : Pascal (unité)
PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic
PEL : Permissible Exposure Limits (valeurs définies par l'OSHA)
PM : Poids Moléculaire
ppm : parties par millions
PST : Plan Santé au Travail
REL : Recommended Exposure Limits (valeurs définies par le NIOSH)
RMN : Résonance Magnétique nucléaire
RR : Risque Relatif
SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)
SMR : Standardized Mortality Ratio
SNC système nerveux central
STEL : Short Term Exposure Limit (limite d'exposition court terme)
TPA : 12 O- tétradecanoyl phorbal 13 acétate)
TWA : Time Weighted Average (moyenne pondérée dans le temps)
US-EPA: United-States Environmental Protection Agency
VLCT : Valeur Limite Court Terme
VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VME : Valeur Moyenne d'Exposition
VTR : Valeur Toxicologique de Référence

Glossaire

BMD (benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé *a priori* (généralement 1, 5 ou 10%), calculée à partir de la relation dose-réponse chez l'animal ou l'homme.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Valeur limite 8 heures ou VLEP-8 heures : il s'agit de la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

Valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée.

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

-une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.

- Une valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg/m^3 , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;

- soit en mg/m³ uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en f/cm³, c'est-à-dire en fibres par cm³ pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée.
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme de 2006, EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités).

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

PARTIE A – RAPPORT D'ÉVALUATION DES EFFETS SUR LA SANTÉ

Ce rapport est basé sur les documents suivants :

- DECOS 2006
- NTP 2004
- SCOEL/SUM/139 de février 2008, mise à jour mai 2009
- l'EU-RAR 2002,
- IARC 1994

Et les publications les plus pertinentes issues d'une interrogation sur Medline sur les cinq dernières années.

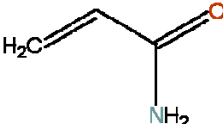
1 Informations générales

L'acrylamide est un monomère produit par l'industrie chimique essentiellement employé en Europe pour la production industrielle de polyacrylamides. Les homopolymères, les copolymères peuvent contenir de faibles quantités résiduelles de monomère en général inférieures à 0,1 % volumique afin d'éviter une classification du produit en cancérigène de catégorie 2 (Directive 88/379/EEC).

L'acrylamide monomère est également utilisé dans la préparation de gels d'électrophorèse en polyacrylamide dans les hôpitaux et les laboratoires de recherche.

L'acrylamide peut apparaître spontanément lors de la cuisson d'aliments à plus de 120°C. Il est retrouvé dans des aliments riches en amidon (chips, pommes de terre), d'autant plus que ceux-ci ont été préparés à haute température.

1.1 Identification

Nom	Acrylamide
Numéro CAS	79-06-1
Numéro EINECS	201-173-7
Synonymes	2-propénamide, amide acrylique, éthylène carboxamide, acide propémoque amide, vinyle amide
Formule	C_3H_5NO 

1.2 Propriétés physico-chimiques

L'acrylamide est un solide blanc cristallin qui se sublime lentement dans les conditions ambiantes. Disponible commercialement sous forme solide ou de solution aqueuse (30-60 % volumique), il se polymérise difficilement pour des températures inférieures à sa température de fusion (84,5°C). Au-delà de cette température, il est susceptible de se polymériser spontanément de façon exothermique. Afin de stabiliser le produit, un inhibiteur de polymérisation est ordinairement ajouté (cuivre le plus souvent, hydroquinone, tert-butylpyrocatéchol, ...). L'évaporation à température ambiante est considérée comme négligeable compte tenu de la faible pression de vapeur.

Forme physique	Solide blanc cristallin
Poids moléculaire	71,09 g/mol
Point d'ébullition	125°C sous 3,3 kPa
Point de fusion	84,5°C
Limite d'explosivité	-
Pression de vapeur	0,9 Pa à 25 °C 213 Pa à 84,5°C
Densité	D ₄ ²⁰ = 1,12 (eau = 1) D vap.= 2,46 (air =1)
Facteurs de conversion	1 ppm = 2,9 mg/m ³ à 25°C 1 mg/m ³ = 0,345 ppm à 25°C
Solubilité	2155 g/l à 30°C
Log Kow	-0,67
Impuretés principales	Sous forme solide, la pureté est supérieure à 98 % Principales impuretés : -3-hydroxypropionitrile < 0,5 % -3-hydroxypropionamide < 0,5 % -acide acrylique < 0,3 % -tris- nitrilopropionamide < 0,3 % -acrylonitrile < 0,1 % -eau < 1 % Additif des solutions : inhibiteur de polymérisation

Tableau 1 : Propriétés physico-chimique de l'acrylamide

1.3 Classifications et tableaux professionnels

Classification européenne (28°ATP)	Carc.Cat. 2 ; R45 Muta.Cat. 2 ; R46. Repr.Cat. 3 ; R62 T ; R25-48 /23/24/25 Xn ; R20/21 Xi ; R36/38 R43
IARC (1994)	Groupe 2A : cancérogène probable chez l'homme
Tableau des maladies professionnelles	Régime général : - Régime agricole : -

2 VLEP existantes

2.1 VLEP européennes

2.1.1 France

Source / date		Base de données Gestis (12/08/09) (références réglementaires)
Contraignant / indicatif		Indicative
VME – 8h	mg/m ³	0,3
	ppm	0,1
VLCT – 15 min	mg/m ³	-
	ppm	-
Mention peau		-

2.1.2 Angleterre

Source / date		Base de données Gestis (12/01/09)
TWA – 8h	mg/m ³	0,3
	ppm	
STEL	mg/m ³	-
	ppm	
Mention peau		oui

2.2 VLEP américaines

2.2.1 OSHA

		OSHA
Source / date		Site de l'OSHA (2006)
PEL-TWA	mg/m ³	0,3
	ppm	
PEL-STEL	mg/m ³	-
	ppm	
Mention peau		oui

2.2.2 ACGIH

		ACGIH
Source / date		Site ACGIH (2005)
TLV-TWA	mg/m ³	0,03
	ppm	0,01
TLV-STEL	mg/m ³	-
	ppm	
TLV-C	mg/m ³	-
	ppm	
Mention peau		oui

2.2.3 NIOSH

		NIOSH
Source / date		NIOSH pocket guide to chemical hazards
REL-TWA	mg/m ³	0,03
	ppm	
REL-ST	mg/m ³	-
	ppm	
IDLH	mg/m ³	60
Mention peau		oui

3 Résumé de la synthèse du SCOEL

Le SCOEL dans le draft récent sur l'acrylamide (mai 2009) qu'il a soumis à commentaires jusqu'en novembre 2009, a relaté de nombreux effets sur l'animal : neurotoxicité, atteinte de la fertilité chez le mâle, mutagénicité des cellules germinales et somatiques, etc. Concernant la neurotoxicité, l'acrylamide porte des atteintes au transport axonal ce qui conduit à une dégénérescence de la myéline et des changements dans les cellules gliales du système nerveux central (SNC).

Chez les travailleurs, des signes cliniques de neurotoxicité tels des tremblements, une baisse de la coordination et une réduction dans la vitesse de conduction nerveuse ont été notés.

Une irritation cutanée intense avec une desquamation des pieds et des mains a également été relevée.

Le caractère cancérigène a été établi à partir d'études chez les rongeurs où l'acrylamide a été rajouté à l'eau de boisson. Une augmentation de l'incidence des tumeurs dans de nombreux organes/tissus : testicules, glandes mammaires, thyroïde, etc. a pu être montrée.

Le profil des tumeurs laisse penser que le mécanisme cancérigène pourrait impliquer des perturbations endocrines.

Le SCOEL considère, d'après le EU-RAR (2002) que l'acrylamide est un mutagène direct qui provoque des effets clastogènes plus que des mutations géniques ; qu'il exerce un effet mutagène sur les cellules germinales médié directement par son métabolite, le glycidamide.

Pour pouvoir mettre en évidence un effet cancérigène chez l'homme deux cohortes de travailleurs ont été décrites ainsi que de nombreuses études alimentaires dans la population générale. Aucune de ces études ne révèle de liens entre l'acrylamide et le cancer. Cependant les limites de ces études ont été soulignées (exposition cumulée peu importante des travailleurs et mauvaises classifications dans les études alimentaires en population générale).

Les études animales de cancérogenèse aussi bien que la mutagénicité révélées sur cellules somatiques et germinales font envisager un potentiel effet cancérigène chez l'homme, un seuil clair n'ayant pas pu être identifié. La neurotoxicité intense de l'acrylamide en milieu professionnel a conduit très tôt à éviter l'exposition prolongée ou les fortes doses dans la pratique industrielle, ce qui peut expliquer le peu d'informations issues de cohortes des travailleurs.

Les incertitudes entourant le cancer et la génotoxicité (en particulier le caractère héréditaire des mutations) ont poussé le SCOEL à ne proposer aucune valeur limite sanitaire pour l'acrylamide et à le classer en cancérigène B, c'est-à-dire substance génotoxique et cancérigène pour lequel un seuil ne peut être établi.

La conduite d'une évaluation de risques sanitaires chez l'homme a été jugée impossible pour deux raisons :

- les études épidémiologiques ne permettent pas de disposer de chiffres fiables pour quantifier le risque
- Les cancers observés chez le rat (mésothéliomes testiculaires, tumeurs des glandes mammaires/tumeurs des cellules gliales ou de la thyroïde) ont été jugés espèce dépendante.

Le SCOEL conclut qu'étant donné que le mécanisme d'action cancérigène n'a pas pu être établi chez l'animal et compte tenu de la diversité des types et des sites des tumeurs, de la génotoxicité du glycidamide, de l'absence de seuil mis en évidence pour l'effet génotoxique, il n'est pas possible de proposer une VLEP basée sur un effet sanitaire et qu'une évaluation de risque quantitative n'est pas possible. Cependant, le SCOEL maintient l'intérêt de prendre en compte les effets neurotoxiques et de fixer une valeur limite qui protège à *minima* de cet effet.

4 Toxicocinétique – Métabolisme

La toxicocinétique de l'acrylamide a été bien étudiée chez les rongeurs, essentiellement pour la voie orale et cutanée. La toxicocinétique par voie respiratoire est peu renseignée.

4.1 Absorption

4.1.1 Voie orale

L'ensemble des études expérimentales menées chez l'animal (rat, souris, chien et cochon nain) indique une absorption rapide de l'acrylamide par voie orale. Ainsi, chez le rat et pour une dose unique de 116 mg/kg la diffusion dans l'appareil digestif est observée 33 minutes après administration, les autres tissus sont atteints 1 heure après exposition (Marlowe, 1986). Une absorption rapide de l'acrylamide a été observée chez des rats Sprague-Dawley auxquels ont été administrés une dose orale unique de 50 mg/kg d'acrylamide marqué (Kadry, 1999).

Concernant l'exposition chronique d'acrylamide, d'Ikeda et al. (Ikeda, 1987) a administré à des chiens et des cochons nains par voie orale 1 mg/kg.jour d'acrylamide durant 4 semaines au bout desquelles une dose équivalente d'acrylamide marqué est administrée. La dose absorbée, 6 heures après ingestion du marqueur radioactif, est évaluée à 64% et 71% de la dose administrée respectivement chez le chien et le cochon nain.

Plus récemment, Doerge et al. a étudié l'absorption de l'acrylamide (0,1 mg/kg) chez les souris B6C3F1 et les rats F344 des 2 sexes avec différents types d'administration (voie intraveineuse, gavage comportant un mélange à l'alimentation) (Doerge, 2005a et 2005b). La biodisponibilité de l'acrylamide intégré au régime alimentaire (23 % chez les souris mâles et femelles, 28 % chez les rats femelles, 47 % chez les rats mâles) s'avère inférieure à celle calculée par gavage (32 % pour les souris femelles, 52 % pour les souris mâles, 60 % chez les rats mâles et 98 % chez les rats femelles). Le temps de demi-vie d'absorption mesuré pour les rats est de $0,34 \pm 0,04$ heure pour les femelles et de $0,63 \pm 0,25$ heure pour les mâles.

La différence de biodisponibilité en fonction du sexe (3,53 ou 2,55 fois plus importante chez les femelles pour des doses respectives de 25 et 100 mg/kg) mais aussi en fonction de l'âge (30,5 % supérieure chez des rats âgés de 1,5 mois par rapport à des rats de 14 mois) a été montrée par Sanchez et al. (Sanchez, 2008). Les résultats de cette étude, basée sur la mesure des adduits dans l'hémoglobine après administration de l'acrylamide à des rats, montrent également que l'absorption est plus forte chez les jeunes rats (+31%) que chez les rats plus âgés. En revanche le contenu en fibre ou en graisse ne change pas le taux d'absorption (Sanchez, 2008).

4.1.2 Voie cutanée

Quelques expériences ont été menées chez l'animal pour examiner l'absorption dermique à l'aide d'applications cutanées.

L'absorption de l'acrylamide par voie cutanée apparaît, elle aussi, rapide chez la souris et le rat (Mukhtar, 1981 ; Ramsey, 1984). Pour une application cutanée de 2 ou 50 mg/kg d'acrylamide, Ramsey et al. évaluent l'absorption cutanée chez le rat à approximativement 25% de la dose durant les premières 24 heures de l'application. Des tests *in vitro* d'absorption de différentes solutions d'acrylamide sur des échantillons de peau de rats F344 renseignent sur la facilité et la rapidité d'absorption cutanée de cette substance (Frantz, 1985 et 1985).

La comparaison des voies d'exposition orale et cutanée chez la souris à travers les travaux de Carlson et al. (Carlson, 1985 et 1986) indique des niveaux d'absorption de l'acrylamide plus importants par la voie orale par comparaison à la voie cutanée.

En résumé, l'ensemble des études expérimentales menées chez l'animal indique une absorption rapide de l'acrylamide par voie orale et cutanée. La biodisponibilité de l'acrylamide est plus importante chez les femelles que chez les mâles et par gavage plutôt que par voie intraveineuse ou par mélange à l'alimentation.

4.1.3 Voie respiratoire

Aucune étude expérimentale animale n'est actuellement disponible concernant l'exposition à l'acrylamide par voie respiratoire. Seule une étude épidémiologique se rapportant à l'exposition professionnelle, par voie respiratoire et cutanée, au sein d'une usine en Chine documente ce thème (Bergmark, 1993).

Dans ces travaux, des échantillons de sang ont été prélevés auprès d'un groupe de 41 travailleurs potentiellement exposés à l'acrylamide par voie respiratoire et cutanée. Les concentrations moyennes au poste de travail pondérées sur 8 heures sont comprises entre 0,11 et 8,8 mg/m³ d'acrylamide et les pics d'exposition relevés atteignent des concentrations de 153 mg/m³.

L'observation de plusieurs cas d'irritation cutanée indique l'effectivité de l'exposition par la voie cutanée, impossible à quantifier à partir de ces résultats. Les analyses des prélèvements sanguins ont révélé la présence significative de N-(2-carboxyethyl)valine et N-(2-carboxy-2-hydroxyethyl)valine. Cette dernière substance constitue un indicateur de formation d'époxyde précurseur de la formation de glycidamide (Bergmark, 1993 ; Calleman, 1990). Au sein du groupe témoin, constitué de 10 personnes non exposées, la N-(2-carboxyethyl)valine a été détectée chez un des sujets, fumeur, en quantité moindre que chez les exposés (0,01 nmol/g chez ce sujet et 0,3-34 nmol/g chez les travailleurs exposés).

4.2 Distribution

La plupart des études concernent l'exposition par voie orale, elles ont employé la technique de marqueur radioactif (¹⁴C acrylamide) afin de mesurer précisément la distribution au sein de l'organisme.

Ainsi, Kadry et al. détectent le marqueur acrylamide dans le sang de rats Sprague-Dawley 5 minutes après administration d'une dose orale unique de 50 mg/kg d'acrylamide, le pic étant atteint à 38 minutes (Kadry 1999). Le pic de concentration plasmatique de cette substance est observé dans les travaux de Twaddle et al. lors de la première mesure, soit 30 minutes après gavage (50 mg/kg d'acrylamide) de souris B6C3F1 (mâles et femelles) témoignant ainsi d'un rapide passage dans le sang (Twaddle, 2004).

Marlow et al. ont administré une dose orale unique de 116 à 121 mg/kg d'acrylamide marqué à des souris mâles et des souris femelles gestantes (à jours 13 et 17 de gestation) (Marlow, 1986). Chez les mâles, la concentration en radioactivité la plus importante est dans l'appareil digestif (estomac, intestins 1 heure après ingestion). A un niveau moindre, l'acrylamide est observé dans le foie, le cerveau et les testicules. L'amplitude de la radioactivité dans l'estomac diminue fortement à 3 heures, les plus fortes concentrations étant observées dans les reins, les testicules, le pancréas et dans le cristallin de l'œil. Après 24 heures, la radioactivité a fortement diminué dans l'ensemble des organes à l'exception des testicules, la quantité de traceur demeurant significative au sein des organes reproducteurs les 9 jours suivants. L'acrylamide traverse aisément la barrière placentaire, puisque la répartition des traceurs est homogène entre le fœtus et la mère dès 3 heures post-administration. Les organes les plus contaminés du fœtus sont les reins, le foie, les intestins et la peau. Aucune des expériences n'a montré d'accumulation de traceurs dans le système nerveux périphérique (fœtus et adultes).

La cinétique de distribution de l'acrylamide pour des expositions chroniques a été étudiée par Ikeda et al. chez le chien et le cochon (Ikeda, 1987). Des doses orales d'acrylamide (1 mg/kg.j) sont administrées aux animaux durant 4 semaines au bout desquelles une dose équivalente

d'acrylamide marqué est administrée. Pour les 2 espèces et tous les tissus examinés (sang, cœur, poumons, foie, rate, appareil digestif, reins, muscles, bile, cerveau et tissu adipeux) les niveaux de radioactivité les plus élevés sont observés 6 heures après administration et diminuent graduellement le 14^{ème} jour d'observation. Chez le chien, 35 % de la dose administrée est retrouvée dans les muscles 6 heures après exposition tandis que les quantités retrouvées dans le foie, le sang et l'appareil digestif se montrent moins élevées (14 - 5 et 5 % respectivement). La dose présente dans les muscles au deuxième jour représente à peine 17 % de la dose administrée. Chez le cochon, la plus grande quantité de traceur radioactif est trouvée dans les muscles (32 % de la dose administrée) et dans l'appareil digestif (20 %), d'autres organes montrant une contamination significative (foie, sang ; 5 % chacun). La faible décroissance observée dans l'appareil digestif au deuxième jour (17 %) indique que l'absorption est plus lente chez le cochon que chez le chien.

Ces mêmes auteurs ont de plus démontré la capacité de l'acrylamide à passer la barrière placentaire chez les chiens et cochons nains (Ikdea, 1983). Cette propriété a été vérifiée sur le modèle humain à l'aide de travaux in vitro (Sörgel, 2002).

Une étude a montré que le fœtus humain est exposé à l'acrylamide issue du régime alimentaire de la mère via la circulation sanguine (ECB 2002). Les auteurs ont dosé les adduits à l'hémoglobine (N-2-carbamoyléthylvaline) chez la mère (n=10) et dans le sang du cordon du nouveau-né. Les concentrations sont plus élevées dans le sang maternel (médiane = 21 pmol/g de globine, étendue = 18-104 pmol/g de globine) que dans celui du nouveau-né (médiane = 10 pmol/g de globine, étendue = 6-43 pmol/g de globine). Elles sont bien corrélées entre elles (r=0,86). En tenant compte du poids corporel plus petit et d'une durée de vie plus courte des érythrocytes chez le nouveau-né, la dose interne du fœtus est considérée au minimum égale à celle de la mère (ECB, 2002).

Les études menées chez les différents animaux montrent une large et rapide distribution de l'acrylamide au sein de l'organisme. Les concentrations les plus fortes sont observées dans le foie et les reins, le pic d'apparition étant retardé pour les testicules et le tissu adipeux. Il a été montré que l'acrylamide peut traverser la barrière placentaire.

4.3 Métabolisme

En 2001, Barber et al. ont montré que la formation de métabolite époxyde, le glycidamide, est plus intense après administration par voie orale qu'après injection intra péritonéale (i.p.). En contrepartie, les adduits à l'hémoglobine de l'acrylamide sont moins nombreux par voie orale qu'après injection i.p. (Barber, 2001).

L'acrylamide s'oxyde en glycidamide, le rôle prédominant du cytochrome P450 2E1 dans cette conversion a été démontré par Sumner et al. (Sumner 1999). L'acrylamide et le glycidamide réagissent avec le glutathion (Dixit 1982) et forment des métabolites urinaires assimilés aux dérivés d'acides mercapturiques (Sumner 1992). Paulsson et al. ont apporté la preuve du rôle rempli par la glutathion S transférase dans ces réactions en tant que catalyseur (Paulsson 2005). Le glycidamide est de plus converti en glycéramide par hydrolyse de la fonction époxyde (Sumner, 1992). Le métabolisme humain semble similaire à une dose de 3 mg/kg d'acrylamide (Fennel, 2005).

Dans une étude chez le rongeur, les auteurs observent une corrélation entre les adduits à l'hémoglobine de glycidamide et le taux d'adduits à l'ADN hépatique que ce soit après dosage unique ou répété. Les données permettent de modéliser la formation d'adduits hépatiques chez l'homme dans une gamme de 0,06 à 0,3 adduits/108 nucléotides (Tareke, 2006).

Une étude récente montre une relation linéaire entre la dose d'acrylamide administré oralement à des souris et le taux d'adduits à l'hémoglobine ultérieurement formés (Vikstrom, 2008).

La métabolisation de l'acrylamide en glycidamide est principalement effectuée via l'action du CYP2E1, tant chez la souris, la marmotte que l'homme (Ghanayem, 2005 ; Kurebayashi, 2006 ; Settels, 2008).

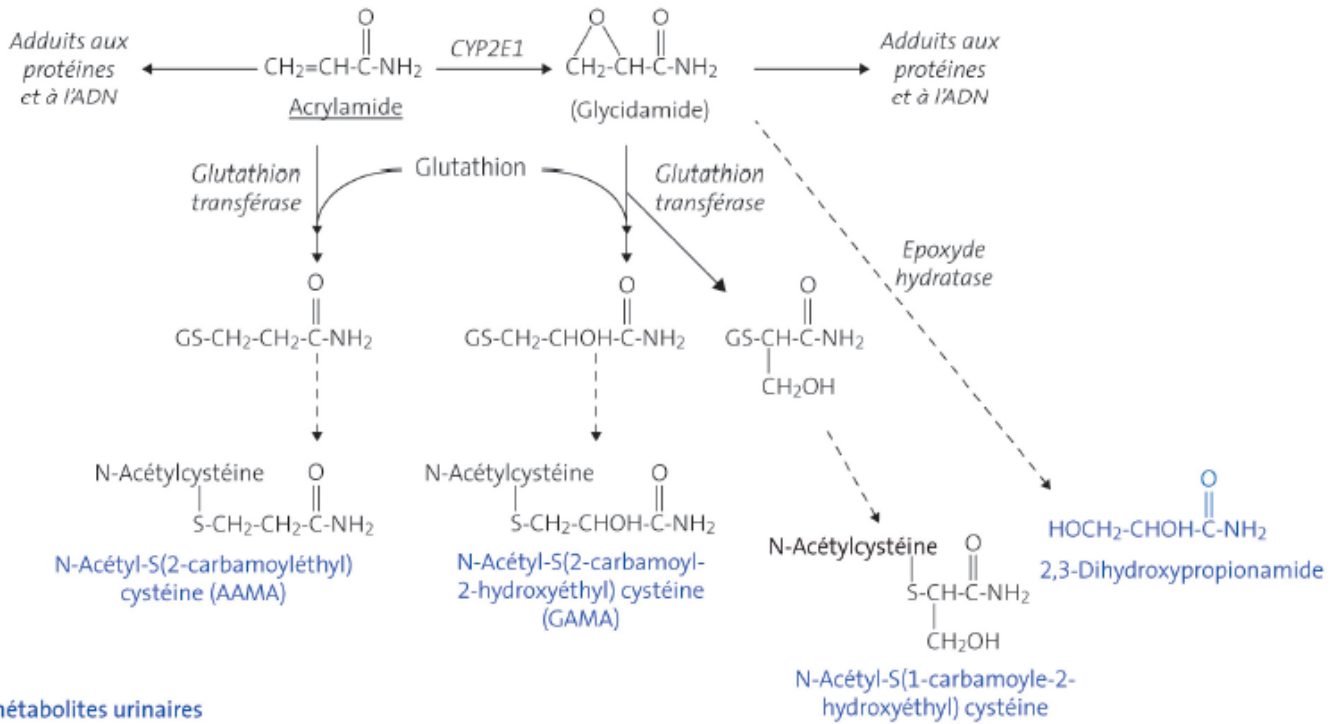
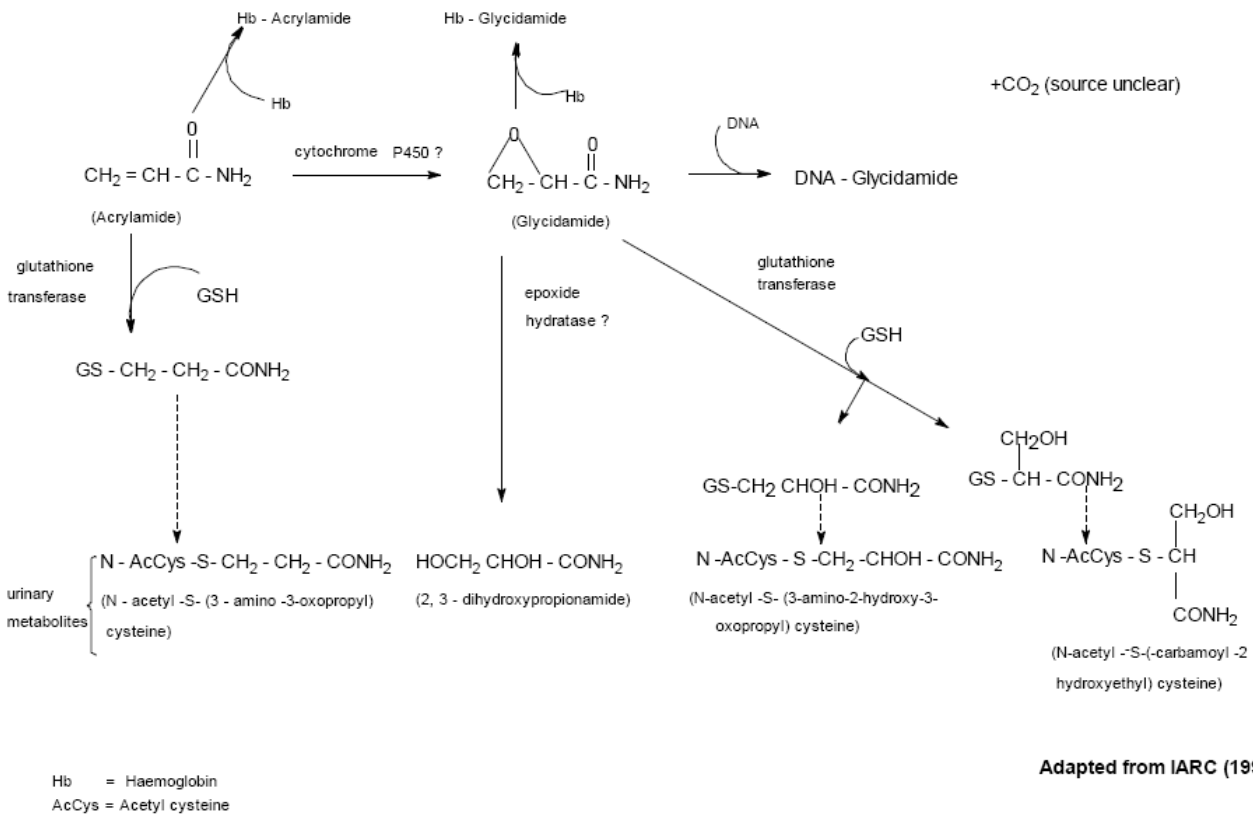


Figure 1 : schéma du métabolisme de l'acrylamide selon l'ECB



Adapted from IARC (1994)

Figure 2 : schéma du métabolisme de l'acrylamide selon l'INRS

4.4 Excrétion

L'acrylamide est essentiellement excrété *via* les urines et fèces sous forme de plusieurs métabolites. Les travaux d'Ikeda *et al.*, présentés plus haut, employant des marqueurs radioactifs sur les chiens et cochons ont montré que pour les 2 espèces, l'excrétion urinaire concernait environ 60 % de la dose administrée, les fèces en représentant à peine 7 – 27 % et le CO₂ expiré moins de 5 % après 14 jours. La plus grande part des traceurs est excrétée *via* l'urine durant les 2 premiers jours, la part éliminée les 12 jours suivants étant négligeable.

Chez les rats F344 ayant reçu une dose d'acrylamide marqué par intra veineuse (10 mg/kg) ou par voie orale (1, 10 et 100 mg/kg), 53 à 67 % des traceurs sont excrétés dans les premières 24 heures suivant l'administration, et 65 à 82% au bout de 7 jours (Miller, 1982). Seule une faible part est éliminée dans les fèces (8 % contre 74 % pour les urines) et environ 10 % des traceurs sont liés à des cellules hématiques. Le comportement est identique pour les 2 voies d'administration (orale et intra veineuse).

Plusieurs études ont identifié et quantifié les métabolites urinaires chez les rongeurs (Sumner, 1992, 1999 et 2003) et chez l'Homme (Fennell 2005 ; Fuhr 2006). Dans le cas de rongeurs exposés oralement à une dose unique de 50 mg/kg d'acrylamide, environ 50 % des traceurs sont excrétés en 24 heures, les principaux métabolites sont : le N-acetyl-S-(3-amino-3-oxopropyl) cystéine (67 % des métabolites chez le rat et 41 % chez la souris), le N-acetyl-S- (3-amino-2-hydroxy-3-oxopropyl) cystéine (16 % chez le rat et 21 % chez la souris), le N-acetyl-S- (1-carbamoyl-2-hydroxyethyl) cystéine (9 % chez le rat, 12 % chez la souris), le glycidamide (6 % chez le rat, 17 % chez la souris), le 2,3-dihydroxy-propionamide (2 % chez le rat, 5 % chez la souris).

D'autres composés, en plus faibles quantités, dont l'acrylamide, ont été détectés mais en quantités trop faibles ne permettant pas une quantification. La quantité de métabolites dérivés du glycidamide apparaît plus élevée chez la souris (55 %) que chez le rat (33 %).

Chez l'Homme, suite à l'ingestion de 3 mg/kg, la N-acetyl-S-(3-amino-3-oxopropyl) cystéine s'avère aussi le composé majoritaire parmi les métabolites urinaires (64 %), le glycidamide et le glycéramide étant en faibles quantités (respectivement 10 et 2 %) (Fennell, 2005).

Environ 60 % d'une dose ingérée de 0,94 mg sont retrouvés dans les urines recueillies sur une période de 72 heures (Fuhr, 2006). Les quantités relatives d'acrylamide et de ses métabolites, la N-acetyl-S-(2-carbamoylethyl) cystéine (AAMA) et la N-acetyl-S-(2-hydroxy-2-carbamoylethyl) cystéine (GAMA), sont respectivement de $4,44 \pm 1,5$ %, $50,0 \pm 9,4$ % et $5,9 \pm 1,2$ %. Toujours à partir de cette collecte de traceurs, les auteurs ont calculé des demi-vies d'élimination urinaires de ces substances, soit respectivement, $2,4 \pm 0,4$; $7,4 \pm 3,9$ et $25,1 \pm 6,4$ heures.

Des métabolites urinaires de l'acrylamide et de la glycidamide ont été détectés dans les urines de sujets humains exposés par leur régime alimentaire (Boettcher, 2005). Ces différentes études montrent ainsi que, si les voies métaboliques semblent identiques entre les espèces, de larges variations peuvent exister dans leur flux respectif. Les travaux de Fuhr *et al.* pour lesquels le ratio AAMA/GAMA est supérieur à 10, semblent indiquer une conjugaison préférentielle de l'acrylamide avec le glutathion plutôt que la formation de glycidamide (Fuhr, 2006). Ces auteurs suggèrent alors que l'exposition interne au glycidamide par ingestion d'acrylamide est respectivement 2 fois ou 4 fois moindre que chez le rat ou la souris.

Chez les travailleurs d'un site industriel de production d'acrylamide, les concentrations dans l'air et l'excrétion de métabolite urinaire (N-acetyl-S-(propionamide)-cystéine (APC), hydrolysée en S-carboxyéthyle-cystéine(CEC)) pour la mesure, ont été mesurées (Bull, 2005). 260 prélèvements d'air ont été analysés, les résultats vont de 4 à 282 µg d'acrylamide par m³ d'air (moyenne = 28 µg/m³ et médiane = 14 µg/m³). Tous les échantillons sont inférieurs à la VLEP anglaise de 300 µg/m³. Des échantillons d'urines chez 60 travailleurs et 6 témoins ont été prélevés avant de commencer le travail (275 échantillons) et en fin de journée (247 échantillons). Dans le groupe témoin les concentrations aériennes étaient toutes inférieures à la limite de détection analytique (4

$\mu\text{g}/\text{m}^3$). Plus de 43 % (27 % chez les fumeurs contre 57 % chez les non-fumeurs) des échantillons d'urine étaient inférieurs à la limite de détection analytique (10 $\mu\text{mol}/\text{l}$ ou 1 mmol/mol de créatinine). Avant la journée de travail, les travailleurs exposés ont une excrétion de métabolite urinaire CEC légèrement plus forte que les non exposés (1,64 mmol/mol versus 1,40 mmol/mol), de même que les fumeurs comparés aux non-fumeurs (1,92 mmol/mol versus 1,16 mmol/mol). Le 90^{ème} percentile des concentrations urinaires après exposition est de 3,9 mmol/mol. Les résultats d'un modèle, utilisé par les auteurs, indiquent une excrétion urinaire de 3,86 mmol/mol pour les non-fumeurs exposés à une concentration de 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Il y a donc une bonne concordance entre les résultats de mesure et les résultats du modèle utilisé. Les auteurs concluent qu'une excrétion urinaire inférieure à 4 mmol de CEC par mole de créatinine pourrait être proposée comme une valeur limite biologique pragmatique indiquant que les travailleurs sont exposés à des niveaux bien inférieurs à la VLEP anglaise de 0,3mg/m³ (Bull, 2005).

Les études indiquent que l'acrylamide est pour une grande part converti en métabolites essentiellement excrétés par la suite via les urines. L'acrylamide s'oxyde en glycidamide via l'action du CYP2E1. Par ailleurs, certains auteurs ont montré une relation linéaire entre la dose d'acrylamide et le taux d'adduits à l'hémoglobine ultérieurement formés.

5 Toxicité générale

L'acrylamide est un irritant, un sensibilisant et il présente des effets neurotoxiques, reprotoxiques et génotoxiques.

L'acrylamide est classé dans le groupe 2A par le centre international de recherche sur le cancer (IARC) : indications insuffisantes de cancérogénicité pour l'homme et indications suffisantes pour l'animal de laboratoire.

Selon le règlement CLP⁶ les classes de danger CMR de l'acrylamide : sont une cancérogénicité catégorie 1B (peut provoquer le cancer), une mutagénicité sur les cellules germinales catégorie 1B (peut induire des anomalies génétiques), une toxicité pour la reproduction catégorie 2 (susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus).

5.1 Chez l'Homme

5.1.1 Toxicité aiguë

Sur ce thème, seule l'étude d'un cas clinique est disponible (Donovan, 1987). Il correspond à l'ingestion délibérée de 18 g de cristaux d'acrylamide par une femme de 48 kg (dose unique de 375 mg/kg). Aucun signe de toxicité n'a été relevé lors de son arrivée à l'hôpital ni les 2h30 suivantes. Toutefois, malgré plusieurs lavages d'estomac, le sujet présente 5 heures après l'ingestion de la substance des hallucinations et une hypotension. Ces crises sont ensuite suivies de saignements gastro-intestinaux, d'une gêne respiratoire et de symptômes non spécifiques de neuropathie périphérique et d'hépatotoxicité à partir du 3^{ème} jour après l'ingestion. Les symptômes de neuropathie périphérique persistent 2 mois plus tard. Bien qu'il soit difficile d'arriver à des conclusions à partir d'un cas isolé tel que celui-ci, les effets observés sont cohérents avec les résultats expérimentaux chez les animaux.

5.1.1.1 Irritation

Plusieurs cas d'irritation cutanée sont rapportés lors d'expositions professionnelles à l'acrylamide. Les principaux symptômes cutanés décrits sont une irritation, un rash cutané, une desquamation palmaire, une sudation et une dermatose de type acnéiforme de la face palmaire. Ces symptômes précèdent pratiquement constamment les signes d'atteinte neurologique.

Une étude effectuée sur des sujets exposés professionnellement à des solutions contenant environ 30 % d'acrylamide rapporte une forte prévalence d'effets cutanés et des signes potentiellement symptomatiques de neurotoxicité (avec une faiblesse au niveau des jambes et un engourdissement des mains) (He, 1989). Un examen clinique de 71 des travailleurs indique que 23 % d'entre eux présentent une desquamation palmaire (contre 4 % pour le groupe témoin qui contient 51 travailleurs) et 24 % un érythème.

Dans une étude d'exposition professionnelle à l'acrylamide, 3 des 5 travailleurs examinés présentaient des irritations cutanées attribuées aux opérations d'étanchéité de réseaux d'égouts

⁶ Le règlement CLP désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006. Il est entré en vigueur le 20 janvier 2009 et s'applique dans l'ensemble de l'Union européenne.

(McHugh, 1987) : desquamation palmaire pour 2 d'entre eux et dermatose acnéiforme au visage pour le 3^{ème}.

Une étude de cas mentionne un rash des avant-bras parmi d'autres effets chez un travailleur régulièrement exposé à l'acrylamide (solution à 10 %) et à un catalyseur (diméthyl-amino-propionitrile), l'effet cutané ayant été attribué à l'acrylamide (Auld, 1967). Un autre rapport signale l'incidence d'ulcérations au niveau des pieds et des mains d'un individu exposé à l'acrylamide sous forme de poudre (Davenport, 1976). Dans ces 2 cas, l'exposition n'est pas quantifiable en raison de l'utilisation de gants dont les facteurs de protection sont inconnus.

Dans une autre étude concernant les expositions professionnelles, 3 sujets parmi les 6 examinés en raison de la survenue de troubles neurologiques attribués à l'exposition à l'acrylamide présentent en plus des symptômes cutanés (Garland, 1967). Une sudation excessive des mains associée à une desquamation est notifiée au cours du premier mois de travail avec l'acrylamide pour 2 des sujets. Cette desquamation est aussi observée chez le 3^{ème} sujet au bout de 3 mois d'exposition. Après une période de 2 semaines de rétablissement, aucune anomalie n'a été rapportée au retour au poste de travail. Il n'est cependant pas indiqué si des équipements de protection cutanée ont été adoptés à ce moment là.

5.1.1.2 Sensibilisation

Une étude de cas rapporte brièvement celui d'un travailleur ayant développé des lésions exsudatives prurigineuses aux mains et aux poignets au cours de 6 mois de travail dans un établissement de production de gels à base de polyacrylamide, cela malgré l'utilisation de gants de protection (Lambert, 1988). Le niveau de protection cutanée fourni par ces équipements de protection individuels est cependant inconnu. Une récurrence des symptômes est observée lors d'une nouvelle exposition.

Une autre étude de cas décrit l'apparition d'eczéma chez un sujet exposé durant 4 mois de travail dans une unité de production de gels à base de polyacrylamide (Dooms-Goossens, 1991). Ce sujet a été exposé à une multiplicité de produits irritants dont l'acrylamide et le polyacrylamide et utilisait des gants en latex qui, d'après cette étude, ne fournissait pas de protection adéquate. Les patchs tests ont montré des résultats ambigus, difficiles à interpréter. Mais une amélioration a été clairement observée après changement de poste.

5.1.2 Toxicité chronique

5.1.2.1 Neurotoxicité

Les études de Myers et Macun (1991) et Bachman et coll (1992) montrent une association entre l'exposition professionnelle à l'acrylamide à un niveau supérieur à 0,3 mg/ m³ et des signes de neuropathie. L'absence de mesures d'exposition précises (pas d'adduits à l'Hb) ne permet pas d'estimer des niveaux d'effets.

Plusieurs études rapportent des cas d'exposition en milieu professionnel associant effets cutanés et neurologiques. Toutes ces études confirment la neurotoxicité mais ne peuvent être retenues compte tenu du manque d'information sur la voie d'exposition et les niveaux d'exposition.

Les études épidémiologiques et les rapports de cas montrent dans tous les cas des atteintes neurologiques périphériques lors d'exposition par voie cutanée et/ou respiratoire à l'acrylamide. Ces effets sont les mêmes que ceux apparus lors d'expositions répétées par voie orale.

Davenport et al. (1976), rapportent le cas d'un sujet exposé au moins 6 mois à de la poudre d'acrylamide montrant des signes d'irritation de la peau, une sudation excessive des pieds et des mains. Les détails d'exposition sont peu documentés, le niveau de protection des équipements (gants et masque) n'est pas renseigné et il n'est pas clairement établi que les effets aux pieds

soient le résultat d'un contact direct avec l'acrylamide. Au cours de 9 mois de travail, le sujet a présenté une perte de poids, d'appétit, une asthénie, une diminution de la sensibilité thermique ainsi que des troubles de la motricité (sensation de faiblesse musculaire et de fourmillements, tremblements des mains, nystagmus, ...) et de la coordination. La biopsie nerveuse pratiquée a objectivé une fibrose, un élargissement des axones et occasionnellement une disparition de la gaine de myéline. Les signes cliniques sont toujours retrouvés après 2 semaines d'arrêt de travail, un rétablissement quasi-complet étant obtenu au bout d'une année d'arrêt de l'exposition.

Un groupe de 71 travailleurs d'une usine chinoise de production d'acrylamide et de polyacrylamide (45 hommes et 26 femmes âgés de 17 à 41 ans) a bénéficié d'un questionnaire et d'un examen clinique dont neurologique (He, 1989). Les résultats obtenus avec ces travailleurs exposés entre 1 et 18 mois sont confrontés avec ceux obtenus à partir d'un groupe témoin constitué de 51 habitants locaux. Suite à des excès d'émission en continu d'acrylamide l'année précédente de l'étude (les mesures atmosphériques réalisées entre mars et juin 1985 varient de 5,56 à 9,02 mg/m³), l'atelier a été rénové, les concentrations atmosphériques étant alors de 0.03 mg/m³. L'exposition cutanée s'était aussi révélée importante à l'époque en raison de l'utilisation d'eau contaminée (des travailleurs se lavaient les mains dans une eau contenant 410 mg/l d'acrylamide). Les résultats de l'enquête montrent des prévalences significativement supérieures chez les ouvriers exposés comparés aux témoins pour : la desquamation palmaire (54 % versus 4 %), l'engourdissement des membres (21 % versus 4 %), la fatigue (20 % versus 2 %), la somnolence (17 % versus 0 %), la faiblesse musculaire (15 % versus 0 %), la maladresse manuelle (11 % versus 0 %), l'anorexie (11 % versus 2 %), troubles de l'équilibre (8 % versus 0 %), les difficultés motrices (7 % versus 0 %). Les effets initiaux de l'exposition se caractérisent par une desquamation de la peau et d'une sudation excessive des mains. Une faiblesse musculaire des jambes a été diagnostiquée pour environ 20 % des travailleurs après 3 à 10 mois d'exposition. Peu de temps avant l'étude, 9 travailleurs ont développé des symptômes de somnolence, de fatigue, d'anorexie, une perte de poids ont été notées, ainsi que des altérations de capacités motrices et pertes d'équilibre. Un rétablissement partiel, a été observé 3 à 5 mois après arrêt de l'exposition.

Calleman et coll. (1994) ont mené une étude portant sur les relations entre les biomarqueurs d'exposition et les effets neurologiques chez des travailleurs. Elle comporte 41 travailleurs d'une usine chinoise exposés à l'acrylamide (et à l'acrylonitrile à partir duquel l'acrylamide est synthétisé). La période d'exposition varie de 1 mois à 11,5 ans (moyenne 3 ans). Les travailleurs sont exposés à des niveaux de 1,07 mg/m³ (en synthèse) et 3,27 mg/m³ (en polymérisation). Lors des prélèvements biologiques, les niveaux étaient inférieurs, à environ 0,61 et 0,58 mg/m³ en synthèse et en polymérisation respectivement. Des examens cliniques, des prélèvements sanguins et urinaires ainsi que des questionnaires sont réalisés pour évaluer les effets neurologiques et sont comparés aux groupes témoins. L'étude montre :

- une forte corrélation entre les niveaux d'adduits à l'Hb et un index de neurotoxicité. Cet index a été construit à partir d'indicateurs quantifiables d'un dysfonctionnement de nerfs périphériques (seuil de vibrations, mesures à partir de l'électroneuromyographe
- l'absence de corrélation significative entre le taux d'acrylamide plasmatique libre et l'index de neurotoxicité
- une corrélation significative entre l'index de neurotoxicité et les autres biomarqueurs d'exposition (acides mercapturiques urinaires, adduits de l'acrylamide à la valine de l'hémoglobine, adduits acrylonitrile à l'hémoglobine)

L'évaluation quantitative des contributions des voies dermique et respiratoire n'a pas été faite, bien que dans le secteur de la synthèse où les symptômes sont les plus sévères, l'exposition par voie dermique ait été sans doute la voie principale d'exposition.

Hagmar et al. ont réalisé une étude en 1997 dans le sud de la Suède à l'occasion de la construction d'un tunnel ferroviaire pendant laquelle une grande quantité d'Acrylamide (ACR) a été utilisée dans des conditions inappropriées (fuites d'eau ayant contaminé l'environnement). Les vaches des alentours ayant bu de l'eau d'un ruisseau contaminé, ont développé des symptômes neurologiques sévères. Les poissons du centre de pisciculture en aval sont également morts. Les

travailleurs ont pu être exposés à de fortes concentrations d'acrylamide via les voies cutanée, digestive et respiratoire d'où la mise en place d'un suivi particulier.

Les auteurs rapportent que l'acrylamide est un neurotoxique pour les systèmes nerveux central et périphérique, un irritant pour la peau, les yeux, et les voies respiratoires. La demi-vie de l'acrylamide est 4,7 heures et les niveaux dans le plasma sont peu détectables. Les auteurs proposent d'utiliser comme indicateur d'exposition les adduits à l'hémoglobine qui permettent une meilleure estimation de l'exposition à l'acrylamide

L'étude portent sur 210 des 223 travailleurs à qui il a été proposé un examen de santé (13 ayant refusé l'analyse sanguine). Au total, les 210 travailleurs (dont 3 femme, d'âge médian 44 ans) sont âgés de 20 à 62 ans. Les auteurs ont également réalisé des prélèvements d'échantillons veineux chez 18 sujets non fumeurs non exposés à l'acrylamide. Ces échantillons sanguins ont permis le dosage des adduits à l'Hémoglobine par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Les travailleurs et les sujets témoins ont répondu à un auto-questionnaire portant sur leurs antécédents médicaux, leurs habitudes tabagiques, leur consommation d'alcool, leur passé professionnel, l'utilisation d'un équipement protection professionnel, leur exposition antérieure aux vibrations, la date d'apparition de symptômes (respiratoires, nerveux, cutanés...). Un examen dermatologiques et des tests des fonctions nerveuses périphériques ont été pratiqués par un médecin au moment de l'étude et, pour ceux ayant déclaré des symptômes nerveux, 6 à 18 mois après.

L'exposition à été caractérisée par le travailleur lui-même. Les expositions dites fortes (correspondant a priori aux travaux d'injection des matériaux avec contact cutané) concernent 103 sujets. 18 sujets ont déclaré une exposition dite faible, et 89 sujets ont déclaré une exposition intermédiaire.

Les auteurs ont comparé les niveaux d'adduits en fonction des catégories d'exposition, les corrélations entre les différentes fréquences, les corrélations entre les niveaux d'adduits et les différentes variables. Ils ont également estimé la probabilité de présence des différentes manifestations nerveuses périphériques au moyen d'un modèle de régression logistique.

Les résultats obtenus montrent une association entre l'exposition et les niveaux d'adduits à l'hémoglobine. Par ailleurs, l'étude transversale des effets sur la santé montre une relation dose-réponse significative entre les niveaux d'adduits à l'Hémoglobine et la prévalence des symptômes :

- du système nerveux périphérique,
- d'irritation de la peau, des yeux et de l'appareil respiratoire,
- ainsi que les symptômes généraux dits d'inconforts (céphalée, nausée...).

Les symptômes nerveux semblent persister après arrêt de l'exposition. Les auteurs proposent un proxy à la NOAL exprimé en nmol/g d'adduits à l'hémoglobine de l'ordre de :

- 0,5 nmol/g de globine pour la sensation d'engourdissement des membres inférieurs
- 1,28 nmol/g de globine pour l'irritation des mains
- 1,86 nmol/g de globine pour la sensation de crampes dans les membres inférieurs

D'autres effets du système nerveux périphériques (non détaillés dans l'article) ont été mentionnés qui permettent de conclure selon les auteurs que les sujets ayant présenté ces symptômes présentaient des teneurs en adduits au moins égale à 0,30 nmol/ g globine.

39 % des sujets dont le niveau d'adduit à l'hémoglobine excédait 1 nmol/g de globine ont rapporté des sensations d'engourdissement ou de picotement dans les mains ou les pieds. 87 % de ceux dans cette catégorie d'exposition ont également rapporté des symptômes d'irritation de la peau, des yeux ou des voies respiratoires.

Dans le cadre du suivi des sujets ayant développé des symptômes neurologiques, 58 % d'entre eux ont amélioré leurs tests, 6 mois après le 1^{er} examen, 4 % se sont aggravés.

La conclusion principale de l'étude est la mise en évidence d'une relation dose-réponse entre la présence d'adduits à l'Hémoglobine et les symptômes d'irritation ainsi que les symptômes liés au système nerveux périphérique, certes légers et réversibles dans les 6 à 18 mois après l'arrêt de l'exposition à l'acrylamide.

Les auteurs rapportent qu'aucun élément des résultats dans l'analyse par régression logistique ne permet de conclure au rôle des facteurs de confusion dans l'association mise en évidence (notamment l'âge, une exposition antérieure aux vibrations ou le tabac). Cependant les résultats détaillés du modèle utilisé n'apparaissent pas, il est donc difficile d'évaluer le rôle de ces variables. Par ailleurs, parmi les 50 sujets ayant déclaré des symptômes liés au système nerveux périphérique, aucune association avec des biomarqueurs de consommation d'alcool (ceux-ci ne sont pas spécifiquement signalés dans l'article) n'a été mise en évidence.

En revanche, une possible exposition simultanée au formaldéhyde a été mise en évidence dans des concentrations variant de 0,25 à 0,48 mg/m³. Les auteurs rappellent que la valeur limite d'exposition en Suède est fixée à 0,60 mg/m³. Aussi pour cette raison, ils pensent que les niveaux observés de formaldéhyde n'expliquent probablement pas les fortes prévalences de symptômes d'irritation.

Les limites de cette étude sont :

- la contribution possible du N-méthylolacrylamide et du formaldéhyde (0,25 à 0,48 mg/m³) vis-à-vis des effets relevés
- le fait que l'acrylamide comme le N-méthylolacrylamide forment le même adduit à la valine de l'Hb (Fennell 2004)
- une exposition de courte durée : 2 mois
- une estimation de l'exposition par autoévaluation

Le suivi ultérieur de cette cohorte de travailleurs a donné lieu à deux autres publications (Goffeng, 2008 ; Kjuus, 2004). Kjuus et al. (2004) concluent que la démyélinisation et les changements axonaux des nerfs périphériques observés chez les tunneliers sont peu prononcés et semblent majoritairement réversibles au bout d'un an. L'étude de Goffeng et al. rapporte en revanche une persistance des altérations neurologiques. En effet, les examens neurologiques comparatifs de 44 ouvriers exposés à l'acrylamide et au N-méthylolacrylamide (même ouvriers que l'étude Hagmar avec une fin des expositions entre 2 et 10 ans avant les différents examens) et de 49 ouvriers non-exposés révèlent une réduction significative de la vitesse de conduction nerveuse du nerf sural ($p < 0,005$) ainsi qu'une augmentation de la latence du potentiel évoqué visuel ($p < 0,05$) chez les sujets anciennement exposés. Ces résultats montrent donc clairement l'existence d'altérations du système nerveux périphérique et des fonctions visuelles, cependant, ils s'avèrent peu exploitables en raison d'expositions multiples pouvant être en cause dans les effets neurologiques observés.

Les études épidémiologiques confirment la neurotoxicité de l'acrylamide. Chez les travailleurs exposés chroniquement, l'acrylamide produit un syndrome neurologique caractérisé par une fatigue, une léthargie, une paresthésie dans les membres, une faiblesse et une douleur musculaire surtout au niveau des membres inférieurs, une ataxie, un érythème et une desquamation de la peau de la paume des mains. Les lésions régressent après arrêt de l'exposition. (Auld, 1967 ; Shipp 2006 ; Lo Pachin 2003).

5.1.2.2 Cancérogénécité

Une cohorte de travailleurs exposés à l'acrylamide au sein de 3 usines (2 américaines et 1 hollandaise) entre 1925 et 1973 (données de mortalité collectée jusqu'à 1983) a fait l'objet d'investigations épidémiologiques (Collins, 1989). Dans cette étude regroupant 8854 travailleurs exposés, l'exposition est estimée sur la base des mesures d'exposition réalisées à partir de 1977

et sur la connaissance des procédés utilisés. L'incidence de la mortalité par type de causes est comparée à la population générale. Des comparaisons au sein de la cohorte d'exposés/non exposés sont effectuées (par rapport à une exposition annuelle moyenne de $0,001 \text{ mg/m}^3$). L'exposition à l'acrylamide pour la moitié du groupe des travailleurs exposés est supposée être égale ou supérieure à $0,3 \text{ mg/m}^3$ (Collins, 1990). L'analyse des données ne révèle pas d'augmentation statistiquement significative de la mortalité totale ou spécifique dans le groupe exposé ($> 0,001 \text{ mg/m}^3$) ni au sein des subdivisions d'exposition de ce groupe ($0,001-0,03$; $0,03-0,3$ et $>0,3 \text{ mg/m}^3$ sur l'année). Toutefois les SMR pour les cancers totaux (SMR = 139 [IC_{95 %} : 70 – 249]) les cancers digestifs (SMR = 202 [IC_{95 %} : 57 – 539]) et les cancers respiratoires (SMR = 138 [IC_{95 %} : 38 – 353]) sont élevés même s'ils ne sont pas significatifs.

Cette étude a ensuite été actualisée pour les usines américaines jusqu'en 1994 (Marsh, 1999) puis, étendue pour l'ensemble de la cohorte jusqu'en 2002 (Marsh, 2007).

Les auteurs (Marsh 2007) proposent ici de prolonger le suivi de 8 années pour les sites aux États Unis (1995-2002) et de 21 années pour les Pays Bas (1984-2004). Ils mettent à jour les données afin de continuer la surveillance de la mortalité totale et spécifique par cancer.

L'étude porte sur 32 000 personnes réparties sur 3 sites de production (2 aux USA et un au Pays Bas), avec un nombre de décès observés égal à 1093. L'exposition au tabac est inconnue pour 67 % des sujets aux États Unis et 28 % aux Pays Bas.

L'exposition à l'acrylamide est variable selon l'usine, il existe 2 formes de production : une aqueuse et une sèche (poudre ou solide). Un travailleur est considéré comme exposé à l'acrylamide quand son exposition cumulée est supérieure à $0,001 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{an}$ (équivalent à environ à la concentration de $0,3 \text{ mg/m}^3$, valeur limite à ne pas dépasser en vigueur au moment de l'étude).

D'après les données individuelles collectées, 3 indicateurs ont été créés :

- la durée cumulée d'exposition à l'acrylamide (en années)
- l'exposition cumulée correspondant à la somme du produit du nombre de jours par le niveau quotidien moyen d'exposition estimé pour tous les emplois (en $\text{mg/m}^3 \cdot \text{an}$)
- et l'intensité moyenne d'exposition correspondant au ratio entre l'exposition cumulée et la durée d'exposition (en mg/m^3).

Les auteurs ont étudié la mortalité totale et par causes spécifiques, par usine, race, catégorie d'âge, durée d'emploi, et le temps écoulé depuis le 1^{er} emploi. Les excès et déficits de mortalité sont calculés selon la méthode des ratios standardisés de mortalité (SMR), les différences sont testées avec une régression de Poisson. Un modèle de régression de Risque Relatif est utilisé pour étudier l'association entre les taux de décès et l'exposition combinée à l'acrylamide pour plusieurs types de cancers après ajustement sur d'éventuels facteurs de confusion et en tenant compte de l'effet âge, de l'effet période et de l'effet cohorte.

Les auteurs obtiennent les SMR suivants dont certains présentent des intervalles de confiance larges, seul le résultat pour le système respiratoire étant statistiquement significatif (attention non prise en compte du tabagisme pour 68% des sujets dans la cohorte américaine) :

- SMR = 0,67 [0,40-1,05] pour cerveau et Système Nerveux Central
- SMR = 1,38 [0,28-4,02] pour thyroïde
- SMR = 0,64 [0,08-2,30] pour organes génitaux masculins
- SMR = 1,17 [1,06-1,27] pour système respiratoire
- SMR = 1,01 [0,66-1,46] pour œsophage
- SMR = 1,25 [0,84-1,78] pour rectum
- SMR = 0,94 [0,70-1,22] pour pancréas
- SMR = 1,01 [0,66-1,46] pour rein

Les points forts de cette étude résident dans la taille de l'échantillon exploré, la durée et la qualité du suivi, l'exhaustivité des données de mortalité et dans une approche d'estimation de l'exposition quantitative individuelle. Cependant, il semble bien délicat de reconstituer des expositions de manière rétrospectives sur une telle période pour un effectif aussi grand, mais ce point n'est pas discuté par les auteurs.

Le prolongement de cette étude a permis de prendre en considération le tabac même si l'information est encore bien incomplète.

Les limites de l'étude tiennent au défaut de puissance dans les tests statiques pour détecter des excès de risque pour les cancers les moins fréquents. Les auteurs soulignent également le fait qu'environ 50 % des sujets de la cohorte combinée États-Unis et Pays Bas sont des travailleurs de courte durée, seulement 23 % d'entre eux ont travaillé 10 ans ou plus. Ainsi seule une minorité de la cohorte présente potentiellement la plus forte probabilité d'exposition cumulée, alors que les travailleurs de courte durée sont souvent exposés à de très fortes concentrations. Les auteurs pensent donc qu'il y a un effet de lissage de l'effet de l'ACR sur l'ensemble de la cohorte.

Les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure à une association entre exposition cumulée à l'acrylamide et augmentation du risque de mortalité par cancer chez les travailleurs exposés dans ces 3 usines.

Il a été établi que cette étude manquait de puissance et que l'emploi des SMR n'était pas la meilleure approche épidémiologique pour évaluer les risques de cancers liés à l'exposition à l'acrylamide (Granath, 2001). Les effectifs de l'étude permettaient seulement de détecter un accroissement de 25 % de la mortalité par cancer de tous types, de 50% des cancers respiratoires et un triplement des cancers du cerveau et du système nerveux central avec une puissance de 80% pour ces derniers. Au vu des expositions considérées l'augmentation du risque de cancers n'est que de 1 à 3 % (Granath, 2001).

Une seconde étude de cohorte, plus petite, est disponible (Sobel, 1986). Elle concerne 371 travailleurs potentiellement exposés à l'acrylamide de 1955 à 1979 dans des unités de production d'acrylamide et de polyacrylamide. Les valeurs d'exposition personnelle pondérées sur 8 heures de travail sont disponibles à partir de 1957. Les travailleurs étant pour certains aussi exposés à l'acrylonitrile et aux colorants organiques, une distinction est réalisée pour les individus exposés aux colorants plus de 5 ans. Cette séparation effectuée, les excès de risque ne sont pas significatifs, bien qu'une augmentation de l'incidence des cancers du tube digestif soit remarquée (SMR = 124 ; IC_{95 %} : 15 – 452). Cependant, en raison du faible nombre de sujets, de la courte durée d'exposition retenue et la trop courte durée de latence dans la survenue des cancers, ces résultats sont complexes à interpréter. Les auteurs ont calculé que cette étude manquait de puissance puisqu'il faut au minimum un doublement de la mortalité par cancer (sites non spécifiques) pour une puissance de 80 %.

La cohorte a donc été actualisée (obtention des statuts vitaux en 2001) et étendue pour inclure l'ensemble des travailleurs embauchés après 1979 (Swaen, 2007). Bien que la mortalité soit inférieure à celle attendue (SMR = 81,9 ; IC_{95 %} : 69,0 – 96,6), on observe un excès, non significatif de décès par cancers pancréatiques (SMR = 222,2 ; IC_{95 %} : 72,1 – 518,5).

La majorité des publications récentes relevées au cours de la recherche bibliographique se rapportent à la problématique des cancers potentiellement attribuables à l'ingestion d'aliments contaminés par l'acrylamide. Quelques résultats obtenus par ces études sont présentés ci-dessous.

Parmi ces travaux, la plus large cohorte, réalisée à l'occasion du Swedish Mammography Cohort, a permis d'évaluer les risques cancérigènes liés à l'ingestion quotidienne d'acrylamide (Larson, 2008a ; Larson, 2008b ; Mucci, 2005).

Mucci et al. font dans cet article une synthèse de leurs études épidémiologiques traitant de l'ingestion d'acrylamide et du risque de cancer en les confrontant à d'autres études épidémiologiques ou animales.

L'acrylamide été pour la 1ère fois mentionné comme étant présent dans les aliments cuits au four ou frits en 2002 par des Suédois. Les quantités ingérées moyennes estimées par plusieurs agences de l'alimentation dans différents pays varient de l'ordre de 0,3 à 0,6 µg/kg (poids du corps).jour pour les adultes.

Aux États-Unis, la nourriture contribue à hauteur de 38 % de la dose totale ingérée d'ACR. L'US EPA (IRIS 1993) a estimé, le risque relatif RR à $4,5.10^{-3}$ par µg/kg.jour à partir de données animales des années 80, le risque de cancer lié à l'ingestion d'acrylamide pour la population américaine. Dybing & Sanner (2005) ont proposé un RR= $1,3.10^{-3}$ par µg/kg.jour pour l'adénome des glandes mammaires en utilisant les données alimentaires de Norvège. FAO/WHO (2005) ont proposé une valeur à $3,3.10^{-4}$ par µg/kg.jour pour les tumeurs mammaires.

Les auteurs proposent dans cet article une synthèse des données de 4 de leurs études épidémiologiques traitant de l'ingestion d'acrylamide et risque de cancer sur la base de données suédoises. Les études sont les suivantes :

1. Muci et al. (2003a et b) : étude cas témoin : 591 cancers colons/rectum, 263 cancers de la vessie, 163 cancers du rien et 538 témoins.
2. Mucci et al. (2004) : étude cas témoin : 379 cancers rénaux et 353 témoins
3. Mucci et al. (2006) : étude de cohorte, 589 cancers (colon et rectum), 832000 personnes années
4. Mucci et al. (2006) : étude de cohorte chez les femmes 667 cancers (sein) 49259 personnes années

Les informations sur l'exposition sont collectées au moyen d'auto-questionnaires sur les comportements alimentaires (fréquence de consommation de produits types). Les auteurs ont par ailleurs collecté des données sur les concentrations moyennes en acrylamide selon les aliments auprès de leur Agence Nationale de l'alimentation. Les doses ingérées quotidiennes moyennes varient de l'ordre de 25 à 35 µg/jour (plus élevées chez les hommes que les femmes).

Il n'a été démontré dans la 1ère étude aucune association entre la dose quotidienne moyenne et le risque de cancers après ajustement sur les facteurs de risque connus pour les cancers colorectaux, rénaux et de la vessie. Le tabac est une source d'exposition importante à l'acrylamide, mais les résultats obtenus ne diffèrent pas lorsque les auteurs ont traité les données en stratifiant sur le tabagisme. Après ré analyse des données dans le cadre d'une étude cas témoin plus grande, les auteurs n'ont démontré ni association entre le cancer rénal et la dose ingérée ni modification de cet absence d'effet le tabac.

Les auteurs tentent d'expliquer cette absence de significativité par les biais conséquents aux études cas-témoins notamment quant il s'agit de la nutrition (biais de classement de l'exposition). C'est pourquoi, ils se sont orientés vers des études longitudinales et prospectives. Pour autant, les 2 études de cohorte n'ont pas permis de démontrer une association statistiquement significative.

Les points forts des études épidémiologiques par rapport aux études animales tiennent à l'estimation réelle des doses ingérées d'acrylamide qui sont 1000 à 100 000 fois plus faibles que celles ingérées par les animaux. Les modèles de risque proposés par l'US EPA, entre autres, font appel à l'extrapolation inter espèce et fortes doses/faibles doses, ce qui les rend discutables. D'autant que dans les études animales, les animaux sont exposés via des solutions aqueuses concentrées en acrylamide alors que les hommes sont exposés à l'acrylamide mélangé à d'autres nutriments. Cette qualité d'estimation des expositions est cependant à modérer car elle est aussi dépendante de la qualité de la façon de renseigner les auto-questionnaires de consommation alimentaire, ce qui est souvent un point faible de telles études.

Les études épidémiologiques ne permettent pas de développer des modèles assez sensibles pour détecter des faibles risques. Dans un autre article (Mucci & Adami 2005), les mêmes auteurs ont calculé qu'il faudrait une cohorte de 2 millions de personnes pour détecter des niveaux de risque équivalents à ceux observés dans les études animales.

Les auteurs concluent que leurs enquêtes épidémiologiques ne démontrent pas que l'ingestion d'acrylamide via la nourriture ne constitue pas un facteur de risque important pour le cancer et que

d'autres disciplines sont davantage à même d'apporter des éléments de connaissance sur cette problématique.

Une étude cas témoins danoise a montré une faible association entre incidence du cancer du sein post-ménopause et biomarqueurs sanguins d'exposition (adduits de l'acrylamide avec le N-terminal de l'hémoglobine) (Olesen, 2008). Pour les 374 cas de cancers du sein comparés à 374 femmes danoises (groupe témoin), une association statistiquement significative (OR = 2,71 ; IC₉₅ % : 1,1 – 6,6) apparaît après ajustement sur divers facteurs de confusion (traitements hormonaux, indice de poids corporel, consommation d'alcool, niveau d'éducation et tabagisme).

5.2 Chez l'Animal

5.2.1 Toxicité aiguë

5.2.1.1 Voie respiratoire

Une étude décrit une expérience au cours de laquelle 6 rats sont exposés (par nébulisation nasale) durant 1 heure à un aérosol contenant 51 % d'acrylamide dilué dans de l'eau (Keeler, 1975). La concentration d'exposition équivalente est de 6 mg/l d'acrylamide, la taille moyenne des particules étant de 1,95 µm (99 % des particules sont de diamètres inférieurs à 6 µm). Les animaux sont observés 14 jours après arrêt de l'exposition et comparés à un groupe témoin constitué de 5 rats. Aucun changement de poids ni de signes cliniques de toxicité n'est observé durant les 2 semaines d'observation du groupe étudié.

5.2.1.2 Voie orale

Tilson et Cabe (1979) ont évalué les effets d'une administration à forte dose d'acrylamide sur les fonctions musculaires. Un groupe de rats mâles F344 (20 dans le groupe témoin et 10 par groupes traités) ont reçu une dose unique par gavage d'acrylamide respectivement à des doses de 50, 100 ou 200 mg/kg, la force des pattes postérieures et antérieures est évaluée par la mesure de l'effort nécessaire au rat pour se maintenir sur un banc incliné. Les évaluations sont faites 12 h et 168 h (soit 7 jours) après l'administration. A 12h, des changements significatifs dans le maintien sur le banc incliné sont observés dans le groupe où la dose de 200 mg/kg a été administrée, ainsi qu'une baisse dans la force des pattes antérieures. Ce résultat n'est pas observé aux autres doses, même 168h après l'administration.

Les auteurs considèrent que le NOAEL est de 100 mg/kg

Uphouse et Russell (1981) ont conduit une étude sur l'action de l'acrylamide sur deux neuromodulateurs du système nerveux central. Une expérience de fixation de spiroperidol et de sérotonine sur des tissus nerveux issus de rats exposés à l'acrylamide a été faite. 9 groupes de rats mâles Fischer ont reçu une dose unique de 100 mg/kg. Les animaux ont été sacrifiés à 0, 0.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, et 24 h post-injection. Aucun signe de neurotoxicité n'est noté chez aucun animal au moment de son sacrifice. Une augmentation significative de la fixation de spirodrol a été notée dans les membranes des cellules du striatum des animaux sacrifiés après 30 min. La fixation de sérotonine dans le prosencéphale est significativement élevée après 2h et reste élevée à tous les autres temps supérieurs.

5.2.1.3 Voie cutanée

Keeler et al. ont appliqué des solutions aqueuses d'acrylamide (102 – 405 – 806 et 1 612 mg/kg) à l'aide de pansements occlusifs sur des groupes de lapins (2 mâles et 2 femelles pour chacune des doses) (Keeler, 1975). Les auteurs établissent une dose létale cutanée DL₅₀ à 1 148 mg/kg en

raison du décès de 3 des 4 animaux exposés à la plus forte dose appliquée et de 1 des 4 lapins pour la dose de 806 mg/kg. Pour ces 2 plus fortes concentrations, des tremblements et incoordination des pattes postérieures ont été observés alors qu'aucun signe de neurotoxicité n'est décelé chez les lapins exposés aux doses plus faibles. De légères irritations cutanées à l'emplacement de l'application sont de plus observées pour tous les sujets (érythème de gravité légère à modérée).

5.2.1.4 Irritation

Peau

Pour une solution d'acrylamide de 51%, de volume inconnu, appliquée sur la peau, des signes d'irritation sont rapportés chez le lapin à 24 et 72 heures (Keeler, 1975). Les auteurs de cette étude ont de plus exposé les lapins à 0,5 ml de cette même solution chaque jour sur une période de 10 jours. Les irritations cutanées (érythème et œdème) interviennent à 24, 48 et 72 heures après application.

Œil

Mercier a appliqué 82 mg de poudre d'acrylamide (soit environ 0,1 ml de poudre) sur chaque œil de 3 lapins New Zealand White et enregistré des réactions d'irritation à 24, 48 et 72 heures et jusqu'à 21 jours après exposition (Mercier, 1997a). Les scores moyens obtenus selon les standards européens sont compris entre 2,0 et 2,3 pour l'opacité de la cornée, entre 1,3 et 2,0 pour un chémosis et 2,0 pour la conjonctivite. Cette étude montre que l'acrylamide est un irritant oculaire.

Dans une étude similaire avec 0,1 ml d'une solution aqueuse d'acrylamide à 50 %, des signes d'irritation de l'œil d'intensité moindre que ceux obtenus avec l'acrylamide pur, sont aussi observés. Les effets sont réversibles au bout de 7 jours (Mercier, 1997b).

5.2.1.5 Sensibilisation

Des tests réalisés sur des cochons d'Inde, selon des protocoles expérimentaux standards, ont abouti à des résultats positifs (Allan, 1995 ; Stockhausen, 1995). Des groupes d'étude de 20 animaux et des groupes témoins de 10 animaux ont reçu des applications cutanées de solutions d'acrylamide (jusqu'à 25 %) suivant une induction dermique ou intra-péritonéale pour les sujets du test.

Dans les travaux d'Allan (Allan, 1995), des réactions cutanées sont observées au sein du groupe témoin mais de moindre sévérité que pour les animaux testés. L'excès de réactions chez ces derniers est d'environ 40 %. À l'inverse, les travaux de Stockhausen (Stockhausen, 1995) ne rapportent pas de réactions chez les témoins alors que 85% des animaux réexposés présentent des réactions cutanées

Sur la base de ces résultats, il paraît cohérent de considérer l'acrylamide comme un allergène cutané chez l'animal.

5.2.2 Toxicité à doses répétées

5.2.2.1 Neurotoxicité

Burek et al. a exposé de rats F344 (groupes de 10 mâles et de 10 femelles) à des doses d'acrylamide (0 – 0,05 – 0,2 – 1 – 5 et 20 mg/kg.j) administrées *via* l'eau de boisson durant 90 jours (Burek, 1980). Un groupe supplémentaire de 10 mâles par dose est suivi durant une période post-exposition de 144 jours, les autres animaux étant sacrifiés à la fin de l'exposition (90^{ème} jour). Lors des examens hebdomadaires, les poids des animaux, leur consommation d'eau et les éventuels symptômes cliniques de toxicité sont consignés, des tests de neuropathie périphériques sont de plus effectués. Des analyses hématologiques et urinaires sont réalisées aux 60^{ème} et 76^{ème} jours après arrêt de l'exposition. Une réduction significative du poids est enregistrée uniquement pour les plus hauts niveaux d'exposition, à 20 mg/kg.j (-21 % pour les mâles et -24 % pour les femelles) en fin d'exposition, une restauration d'un poids normal étant observée à partir du 141^{ème} jour de après arrêt. Les tests effectués révèlent des signes statistiquement significatifs de toxicité pour ces sujets à partir du 22^{ème} jour d'exposition, de gravité plus prononcée la semaine suivante. D'autres signes cliniques d'altération de la motricité sont remarqués. Les tests demeurent positifs 11 jours après arrêt de l'exposition, un rétablissement étant constaté le 144^{ème} jour.

Les examens hématologiques, effectués le 76^{ème} jour, montrent une diminution des valeurs du volume globulaire moyen et de concentrations corpusculaires en hémoglobine pour les groupes exposés à 20 mg/kg.j. Ces anomalies sont toujours détectées le 4^{ème} jour après la fin de l'exposition, l'écart à la normale semblant s'atténuer par la suite. A cette même dose des variations de poids de certains organes sont rapportés chez les mâles et les femelles (augmentation pour le cerveau, le cœur, le foie et les reins, diminution pour les testicules et le thymus des femelles).

En fin d'exposition (90^{ème} jour), l'examen histopathologique des nerfs montre des altérations sévères (dégénérescence des axones et des gaines de myéline, axones fragmentés ou détruits). Bien que d'ampleur moindre, les lésions des nerfs périphériques sont toujours observables à la fin de la période de rétablissement (post exposition de 144 jours). Cet examen permet de plus de constater des lésions multiples (au niveau de la vessie, lésions inflammatoires du foie et des poumons, atrophie focale ou multifocale des tubes séminifères). En fin de période de rétablissement, les lésions testiculaires et pulmonaires sont toujours présentes.

Ces lésions sont constatées à partir de 5 mg/kg.j, l'utilisation de la microscopie électronique ayant permis de déceler de légères altérations des tissus nerveux pour la dose de 1 mg/kg.j.

En définitive, cette étude démontre que l'administration orale d'acrylamide entraîne de sévères lésions des nerfs périphériques associées à des symptômes cliniques de toxicité (atrophie musculaire et testiculaire, diminution des paramètres hématologiques).

Friedman et al. (1995) ont évalué le potentiel toxique associé à l'administration de l'ACR avec une administration chronique à des rats mâles et femelles F344 dans l'eau de boisson. L'expérience a duré 2 ans à des concentrations calculées pour délivrer des doses de 0, 0.1, 0.5, 2.0 mg/kg.jour chez les mâles ou 0, 1.0, or 3.0 mg/kg.jour chez les femelles. Aucun signe de neurotoxicité n'a été observé. En microscopie électronique, un accroissement de l'incidence de la dégénérescence du nerf sciatique a été noté chez les mâles recevant la dose de 2mg/kg.jour et chez les femelles recevant 3 mg/kg.jour en comparaison avec le groupe témoin. Les lésions ont été caractérisées par des fibres nerveuses vacuolisées de sévérité mineure à moyenne.

Johnson et al. (1986) ont évalué la potentielle toxicité chronique de l'acrylamide chez des rats mâles et femelles F344 (90 rats/sexe/groupe traité), et exposés à l'acrylamide dans leur eau de boisson à des doses de 0,01 ; 0,1 ; 0,5 ; ou 2,0 mg/kg.jour pendant 2 ans. A court terme, aucun signe de neurotoxicité n'est noté. Après 6 à 12 mois aucun changement dans les tissus nerveux ne pouvait être attribué à l'acrylamide. A partir de 18 mois de traitement, la sévérité de la dégénérescence du nerf tibial était augmentée chez les rats des deux sexes recevant une dose de 2mg/kg.jour. Une fragmentation de la myéline et des axones et une vacuolisation des nerfs caractéristiques d'une dégénérescence nerveuses ont été observées. Après deux ans de

traitement une dégénérescence des nerfs du tibia sévère à modérée était objectivée chez tous les rats (mâles et femelles) recevant la dose de 2mg/kg.jour.

Les changements des nerfs tibiaux des rats recevant une dose ≤ 0.5 mg/kg.jour étaient les mêmes que dans le groupe témoin. En plus un groupe de 3 rats/sexe/groupe ont été sacrifiés respectivement à 3, 6, 12, 18 et 24 mois du traitement pour un examen de ce nerf en microscopie électronique. Les changements observés à 3 et 6 mois consistent en des invaginations axonales dans le groupe des mâles recevant une dose de 2mg/kg.jour. En conclusion cette étude permet d'objectiver des signes précoces de dégénérescence nerveuse par microscopie optique et/ou électronique avant même l'apparition des premiers signes cliniques.

Une étude portant sur le chat montre, pour des doses de 15 mg/kg.j, un début d'altération du déplacement de l'animal à partir de la 4^{ème} semaine d'exposition suivie d'une incapacité de déplacement à la 14^{ème} semaine (Post, 1977). L'examen histopathologique montre une réduction significative de la conduction nerveuse et l'apparition de dégénérescences nerveuses (démýélinisation, anomalies de configurations membranaires entre l'axolème et la cellule de Schwann).

Parmi les expériences réalisées sur le chien, Satchell et McLeod relatent des atteintes identiques des membres postérieurs à partir de 30 jours d'exposition pour des doses orales d'acrylamide de 7 mg/kg.j (Satchell, 1981). Une ataxie apparaît vers le 40^{ème} jour suivie de symptômes de faiblesse musculaire au 50^{ème}, puis de régurgitations au 60^{ème} jour d'exposition.

Les primates ont fait l'objet de multiples études d'évaluation de la toxicité de l'acrylamide. Dans l'une des plus complètes, des signes de toxicité neurologique (perte d'équilibre, faiblesse des membres postérieurs et tremblements des membres supérieurs) sont apparus dès le 44^{ème} jour d'exposition de 4 macaques à des doses orales d'acrylamide de 10 mg/kg, administrées 5 jours par semaine (Maurissen, 1983). L'exposition cessant dès apparition de ces effets, ces symptômes semblent se résorber les 2 semaines suivantes, à l'exception des tremblements des membres supérieurs qui ont persisté 4 semaines. Les biopsies, pratiquées lors de l'apparition des symptômes et après leurs apparentes résorptions, montrent l'existence d'altérations neuronales sévères comparables à celles observées chez les rongeurs, moins fréquentes après rétablissement clinique. Les auteurs retrouvent des résultats équivalents lors d'expériences ultérieures dans des conditions comparables (Maurissen, 1990).

5.2.2.2 Reprotoxicité

Toxicité sur la fertilité

Les travaux de Zenick et al. sur la fertilité réalisés sur une génération ont impliqué des groupes de 15 rats mâles Long-Evans ayant reçu 0 – 50 – 100 ou 200 ppm d'acrylamide dans l'eau de boisson (soit environ 0 – 4 – 8 et 10 mg/kg/j) durant 10 semaines et des groupes de 10 femelles de la même espèce ayant reçu des doses de 0 – 25 – 50 et 100 ppm (soit environ 0 – 5 – 10 et 15 mg/kg/j) durant les 2 semaines précédant l'accouplement, durant la gestation et durant la lactation (Zenick, 1986). Lors de la 10^{ème} semaine, les mâles traités et les mâles témoins sont accouplés avec des femelles non traitées. Pour évaluer les effets sur la fertilité des femelles, celles-ci sont accouplés avec des mâles non-traités au bout de la 3^{ème} semaine d'exposition, les nouveau-nés sont examinés et éventuellement sacrifiés au jour 42. Les femelles sont sacrifiées au 17^{ème} jour de gestation, le nombre de fœtus et les sites d'implantation sont enregistrés. Les effets de l'administration des plus fortes doses d'acrylamide révèlent de forts signes de toxicité chez les mâles (mortalité accrue, perte de l'usage des pattes arrières, perte importante de poids corporel, etc.). Ces sujets sont par conséquent sacrifiés dès la 5^{ème} semaine. Des troubles de la motricité des membres inférieurs sont aussi observés chez les rats mâles exposés à 8 mg/kg/j, rendant l'activité d'accouplement plus difficile. Le compte spermatique montre une réduction significative chez les mâles exposés aux doses de 8 mg/kg/j (- 67%). L'observation des femelles non traitées avec lesquelles se sont accouplés ces animaux témoigne d'une baisse significative de la fertilité : seules 33% des femelles sont en gestation (contre 79% pour le groupe témoin) et les pertes post-

implantatoires s'élèvent à 32% (8% pour le groupe témoin). Chez les femelles, traitées à 8 mg/kg/J, des réductions significatives de leur poids corporel sont observées. Chez les nouveaux nés de mères exposées aux doses de 4 mg/kg/j et 8 mg/kg/j, les réductions du poids corporel sont rapportées. Il peut être considéré un NOAEL à 4 mg/kg/j pour la fertilité des mâles et un LOAEL à 4 mg/kg/j pour le développement.

Une étude a été réalisée sur 2 générations de rats F344 (Tyl, 1987). Pour cela, des groupes de 30 mâles et femelles ont reçu des doses d'acrylamide de 0 - 0,5 - 2 ou 5 mg/kg.j, *via* l'eau de boisson, durant les 10 semaines précédant l'accouplement. L'exposition est conservée durant la gestation et la lactation. Les parents (générations F0) et une part de la génération suivante (F1) est sacrifiée afin de procéder à un examen histopathologique. Des groupes de 30 mâles et femelles F1 sélectionnés pour produire la génération suivante (F2), sont exposés durant 11 semaines. Pour des doses de 5 mg/kg/j, le gain de poids corporel maternel est réduit (- 29 % comparé au groupe témoin). Cet effet pourrait s'expliquer par le nombre réduit de fœtus chez les animaux traités (7 implantations et 5 nouveau-nés vivants par femelle contre respectivement 10 et 10 dans le groupe témoin). Cette réduction du gain de poids lors de la gestation est encore constatée pour la génération F1 (- 14% et - 35% par rapport au groupe témoin respectivement pour les doses de 2 et 5 mg/kg/j). Pour la dose la plus forte, une réduction du nombre de fœtus implantés et du nombre de nouveaux nés vivants est toujours constatée, ceux-ci (génération F2) présentant un poids corporel significativement plus faible (- 7% par rapport au groupe témoin).

Dans une étude du NTP, des groupes de 18 à 39 souris Swiss mâles et femelles sont exposées à l'acrylamide par leur eau de boisson comportant 0 - 3 - 10 ou 30 ppm d'acrylamide (environ 0 - 0,7 - 3 ou 9 mg/kg.j) (Chapin, 1995 ; NTP, 1993). Les animaux se reproduisent, donnent naissance à une génération F1 exposée durant la lactation parmi laquelle 20 sujets par groupe sont sélectionnés pour produire une deuxième génération (F2). La surveillance des animaux F0 ne met pas en évidence d'évolution notable de la masse corporelle ou de la force musculaire des membres inférieurs et supérieurs. L'acrylamide ne semble pas avoir d'incidence sur la durée de gestation. La taille des portées est faiblement, mais significativement, diminuée pour les doses de 9 mg/kg/j (12 sujets par portée au lieu de 14 pour le groupe témoin). Les mesures du poids des organes (testicules, épидидymes, prostate et ovaires) des animaux F1, mâles et femelles, à 10 semaines du *post-partum*, décèle une diminution du poids de la prostate (- 14%) chez les mâles exposés aux doses de 9 mg/kg/j. Parmi les femelles F1, une diminution du poids des reins est constatée à 3 mg/kg/j (- 8%) et des glandes surrénales à 9 mg/kg.j (- 5%). Les auteurs concluent que l'acrylamide produit des effets dominants létaux sur la reproduction des mâles (NOAEL à 3 mg/kg/j pour la réduction du nombre de petits par portée et l'augmentation des résorptions) à des doses inférieures à celles produisant des effets neurotoxiques (NOAEL : 9 mg/kg.j) (Heindel, 1997).

L'exposition chronique (0 - 4 - 10 et 18 mg/kg.j durant 9 semaines) de rats Sprague Dawley (10 par dose) à l'acrylamide induit des modifications de l'activité enzymatique testiculaire, une réduction de la vitalité spermatique, une baisse du taux sérique de testostérone dès la dose de 4 mg/kg.j. Il n'y a pas d'effet sur le 17beta-estradiol. Après 24 h de culture dans un milieu avec 0,1 ; 0,75 ; 4 et 8 mmol d'acrylamide/l, les cellules de Leydig primaires perdent leur densité dès la première concentration d'acrylamide. Les auteurs concluent que l'acrylamide est directement toxique sur les cellules de Leydig et affecte la fonction endocrinienne au niveau testiculaire (Song, 2008).

Des souris mâles âgées de 30 jours (prépuberts) et de 60 jours (adultes) ont reçu une dose orale unique de 0 - 100 ou 150 mg/kg d'acrylamide (Sakamoto, 1988) et leur observation s'est poursuivie sur une période de 10 jours. Les animaux survivants ont été sacrifiés le jour 1 ou 2 ou 10 et leurs testicules et épидидymes prélevées pour un examen histopathologique. Pour la dose la plus forte 50% des souris prépubertes et 65 % des souris adultes sont décédés durant la période d'observation. Tous les animaux exposés à la dose de 100 mg/kg ont survécu. Alors qu'aucune anomalie n'est décelée pour les différentes étapes de la spermatogenèse pour le groupe témoin, de sévères lésions gonadiques sont rapportées pour les souris exposées aux 2 doses dès le jour suivant l'ingestion. Ainsi pour celles exposées à 150 mg/kg, les noyaux des spermatides sont

évidés, ces effets sont encore plus prononcés le 2ème jour, où des spermatozoïdes pycnotiques sont observés. Au-delà, la gravité de ces effets diminue avec le temps. Les spermatozoïdes semblent plus sensibles durant les premières étapes du développement que les spermatogonies, les spermatocytes, les cellules de Sertoli et de Leydig qui ne semblent pas affectées. Un retour à la normale est observé entre les jours 7 et 10 après administration.

En résumé, une administration d'acrylamide dans l'eau de boisson pendant plusieurs jours ou sur plusieurs générations engendre chez le rongeur femelle une diminution de la taille des portées et une augmentation des pertes post-implantation. L'accouplement de mâles traités avec des femelles non traitées montre que ces effets pourraient être attribués à une modification du passage des spermatozoïdes du vagin vers l'utérus, par une baisse de leur mobilité et de leur vitesse de migration. Chez la souris, les études disponibles trouvent des effets aux plus faibles doses testées il n'y a donc pas de NOAEL, mais les plus bas LOAEL sont à 3 mg/kg/j. Chez le rat, on trouve par contre un NOAEL à 0,5 mg/kg/j et un LOAEL à 4 mg/kg/j. A plus fortes doses (supérieure à 10 mg/kg.j), on observe chez la souris, une atrophie testiculaire et une dégénérescence de l'épithélium germinale (Hashimoto, 1981).

Toxicité sur le développement

Des groupes de 30 rats femelles Sprague-Dawley fécondés ont reçu des doses journalières d'acrylamide (0 – 2,5 – 7,5 ou 15 mg/kg.j) par gavage durant les jours 6 à 20 de gestation avant d'être sacrifiés. (Field, 1990 ; Sleet, 1988). Aucun effet apparent de l'acrylamide sur la viabilité de l'embryon et du fœtus ou sur l'incidence de malformations n'est observé dans cette étude. Une légère augmentation non significative de malformations osseuses (la plupart du temps, présence d'une côte supplémentaire) est enregistrée : à 15 mg/kg.j, 92% des portées comportent au moins un animal avec une malformation osseuse et 24% des petits présentent ce type de malformation contre respectivement 64 et 14 % pour le groupe témoin.

Wise et al. ont administré des doses d'acrylamide à des rats femelles gestantes Sprague-Dawley de la même manière (groupes de 12 sujets par dose : 0 – 5 – 10 - 15 ou 20 mg/kg/j) sur une période plus longue (du 6^{ème} jour de gestation au 10^{ème} jour de lactation) (Wise, 1995). Les animaux sont sacrifiés au 24^{ème} jour de lactation. Une diminution du taux de naissances vivantes à 15 et 20 mg/kg.j est observée, mais s'avère statistiquement significatif uniquement pour la plus haute dose d'exposition. La mortalité postnéonatale est accrue pour les groupes d'exposition à 15 et 20 mg/kg.j (33 % des animaux décédés dans les 3 jours suivant leur naissance). Le poids du cerveau des nouveau-nés à 10 et 15 mg/kg.j, prélevé chez un mâle et une femelle, 11 jours après le *post partum*, est inférieur à celui des groupes témoins (- 7 et - 14% respectivement). Cet effet s'inscrit dans la large réduction de prise de poids de l'ensemble du corps constaté (jusqu'à - 47% pour 15 mg/kg.j). Aucun effet histopathologique sur le système nerveux (cerveau, colonne vertébrale et nerfs périphériques) n'a pu être décelé chez les petits malgré la présence de signes évidents de toxicité systémique maternelle dès 15 mg/kg.j. Les seuls effets significatifs neurotoxiques observés chez les nouveau-nés correspondent à une légère altération de la motricité chez les nouveau-nés dont les mères ont été exposées à 10 et 15 mg/kg.j.

Des rats F344 exposés à l'acrylamide (doses de 0 – 0,5 – 1 – 2,5 – 5 ou 10 mg/kg.j) *via* exposition maternelle (gavage à partir du 7^{ème} jour de gestation jusqu'à la naissance) puis par gavage direct jusqu'au 22^{ème} jour post-naissance ont montré une diminution significative du poids corporel pour des doses supérieures à 1 mg/kg.j ($p < 0,0001$) ainsi que des altérations significatives des fonctions motrices (géotaxie et coordination des mouvements) à partir de 10 mg/kg.j (Garey, 2005).

Ces symptômes de neuropathies rappellent ceux rencontrés chez les individus adultes suite à des doses répétées d'acrylamide. En effet, suite à l'exposition de rates F344 gestantes à de l'eau de boisson contenant 0 – 50 – 100 ou 200 ppm dans l'eau de boisson jusqu'au 21^{ème} jour post-natal, aucun signe de neurotoxicité n'est décelé pour la nouvelle génération à travers l'examen des fibres nerveuses tandis que la neurotoxicité maternelle est observée dès les doses de 100 ppm

(Takahashi, 2008). Toutefois, les auteurs observent une malnutrition par lactation pour les doses supérieures à 50 ppm, expliquant certainement la perte de poids des nouveau-nés et l'absence de neuropathies.

5.2.3 Mutagénicité et génotoxicité

Un nombre conséquent d'études a été récemment publié à propos de la mutagénicité et la génotoxicité de l'acrylamide (Zhang, 2008 ; Ao, 2008 ; Baum, 2005 ; Besaratinia, 2004 ; Besaratinia, 2005 ; Besaratinia, 2007 ; Blasiak, 2004 ; Carere, 2006 ; Jagerstad, 2005 ; Jiang, 2007 ; Koyama, 2006 ; Lamy, 2008 ; Ma, 2003 ; Okuno, 2006 ; Klaunig, 2008). Globalement, ces études rapportent un pouvoir mutagène ou génotoxique faible pour l'acrylamide mais non négligeable pour son principal métabolite le glycidamide. On note également que l'éthanol augmente le pouvoir génotoxique de l'acrylamide et que certains antioxydants présents dans l'alimentation peuvent au contraire en atténuer la puissance.

5.2.3.1 Génotoxicité

La génotoxicité de l'acrylamide et du glycidamide ont été largement étudiées. Une analyse critique de la littérature a été effectuée dans l'EU RAR 2002

Pour l'acrylamide :

- les essais de mutations réalisés sur bactéries avec ou sans activation métabolique sont négatifs ;
- les tests de mutations géniques sur cellules de mammifères in vitro (Barfknecht, 1988 ; Moore, 1987 ; Knapp, 1988) et in vivo (Manjanatha, 2006 ; Neuhauser-Klaus, 1989 ; Russo, 1994) sont positifs exceptés ceux réalisés sur cellules de hamster chinois (Tsuda, 1993). La plupart des tests de mutations in vivo sur mammifères sont positifs (Manjanatha, 2006 ; Neuhauser-Klaus, 1989 ; Russo, 1994) ;
- les tests d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères in vitro sont positifs (Tsuda, 1993 ; Knapp, 1988 ; Moore, 1987). Les résultats in vivo sont positifs (Adler, 1988 ; Cihak, 1988) ou négatifs (Kligerman, 1991) ;
- la formation de micronoyaux sur cellules de mammifères est positive (Adler, 1988 ; Cihak, 1988 ; Knaap, 1988) ;
- enfin des échanges de chromatides sœurs sont observés in vitro et in vivo (Knaap, 1988 ; Tsuda, 1993 ; Kligerman, 1991).

Le glycidamide a été aussi largement étudié. On observe des mutations géniques sur *Salmonella typhimurium* (Besaratinia, 2004 ; Dearfield, 1995), sur cellules de mammifères in vitro (Barfknecht, 1988 ; More, 1987 ; Knapp, 1988). Il induit des synthèses non programmées d'ADN dans différentes cellules humaines ou animales (Sega, 1990) et la formation de micronoyaux sur cellules somatiques de souris in vivo (Ghanayem, 2005 b).

En résumé

L'acrylamide n'est pas mutagène dans les tests bactériens avec ou sans activation métabolique mais il est clairement mutagène sur cellules de mammifères in vitro et in vivo, les résultats indiquant un effet clastogène ou des interférences lors de la mitose.

Les différents tests montrent une activité génotoxique ou mutagène sur cellules somatiques et sur cellules germinales.

Globalement, les études rapportent un pouvoir mutagène ou génotoxique non négligeable pour le principal métabolite de l'acrylamide : la glycidamide.

5.2.3.2 Cancérogénicité

La cancérogénicité dans les études animales est limitée à l'exposition orale. Deux études à long terme d'administration d'acrylamide dans l'eau de boisson avec un protocole très proche ont été conduites chez des rats Fischer 344.

Etude de Johnson

Johnson et al. (1986) ont recherché la toxicité chronique et le potentiel oncogène de l'acrylamide chez des rats. Une étude de cancérogénèse incluant 344 rats mâles et femelles (Fisher) (90 rats/groupe/sexe) a été menée par administration orale dans l'eau de boisson de quantités d'acrylamide (de pureté > 98%) de 0 ; 0,01 ; 0,1 ; 0,5 et 2 mg/kg de poids et par jour pendant 2 ans. 10 rats/sexe/groupe ont été sélectionnés et sacrifiés pour être examinés à 6,12 et 18 mois de l'étude, le suivi étant continué pour les autres jusqu'à deux ans. Après autopsie, tous les organes ont été observés par microscopie à la recherche de lésions pathologiques.

A delà de la 21^{ème} semaine, la mortalité a augmenté chez les rats (surtout femelles) recevant 2mg/kg de poids corporel.jour.

Il a été constaté chez les rats exposés à l'acrylamide une incidence accrue de tumeurs aussi bien chez les rats mâles que femelles (tableau 1). La plupart de ces tumeurs se sont développées dans des organes sous contrôle hormonal (thyroïde, utérus, glandes mammaires). L'augmentation de ces tumeurs était significative chez les rats recevant la plus forte dose (2 mg/kg de poids corporel.jour). Les mésothéliomes testiculaires sont par contre significativement augmentés dès la dose de 0,5 mg/kg de poids.

Tissu/diagnostic ^a	Dose en mg/kg de poids et par jour				
	0	0,01	0,1	0,5	2,0
Mâles					
Tumeur du SNC d'origine gliale ou prolifération gliale suggérant une tumeur précoce	5/60	2/60	0/60	3/60	8/60
Glande thyroïde / adénome des cellules folliculaires	1/60	0/58	2/59	1/59	7/59*
Testicules / mésothéliome malin du scrotum avec ou sans métastases	3/60	0/60	7/60	11/60*	10/60*
Glande surrénale / phéochromocytome bénin primaire	3/60	7/59	7/60	5/60	10/60*
Femelles					
Tumeur mammaire	10/60	11/60	9/60	19/58	23/61*
Tumeurs du SNC d'origine gliale ou prolifération gliale suggérant une tumeur précoce	1/60	2/59	1/60	1/60	9/61*
Glande thyroïde / adénome ou adénocarcinome	1/58	0/59	1/59	1/58	5/60
Cavité orale / papillome squameux	0/60	3/60	2/60	1/60	7/61
Utérus / adénocarcinome	1/60	2/60	1/60	0/59	5/60*
Glande clitorale / adénome	0/2	1/3	3 /4	2/4	5/5*
Adénome hypophysaire	25/59	30/60	32/60	27/60	32/60*

* p= 0,05

Tableau 2 : Nombre et localisations des tumeurs retrouvées chez les rats ayant eu l'acrylamide dans leur eau de boisson pendant 2 ans (Johnson, 1986)

Etude de Friedman

L'étude réalisée par Friedman et al. en 1995 utilise le même protocole : même durée d'étude (2 ans), rats= Fisher 344 des deux sexes, acrylamide administrée dans l'eau de boisson. Les modifications par rapport à l'étude de Johnson sont les suivantes :

- le groupe de rats mâles recevant des faibles doses est plus restreint ;
- un plus grand nombre d'animaux par dose et par sexe sont inclus ;
- des doses plus élevées sont administrées aux rats femelles ;
- un nombre plus élevé de rats (mâles et femelles) sont inclus dans les groupes recevant des doses faibles.

L'acrylamide a été administré au groupe de rats mâles via l'eau de boisson à des doses de 0 (204 animaux) ; 0,1 (204 animaux) ; 0,5 (102 animaux) et 2 (75 animaux) mg/kg.jour. Les rats femelles recevaient des doses de 0 (100 animaux) ; 1 (100 animaux) et 3 (100 animaux) mg/kg.jour. Le but de ce déséquilibre entre rats mâles et femelles est d'augmenter la puissance statistique pour détecter une augmentation de 5% de l'incidence des tumeurs, l'étude de Johnson ayant montré que les cancers chez les rats mâles (notamment le mésothéliome testiculaire) est le plus fréquent.

Tous les animaux ont été sacrifiés au bout de deux ans, autopsiés à la recherche de tumeurs. A noter que cette étude a été subventionnée par l'industrie de l'acrylamide (American Cyanamide Compagny) qui a publié dès 1989 un rapport relatant les résultats partiels de l'étude.

La mortalité chez les males a été basse jusqu'à la 60^{ème} semaine puis a augmenté entre la 68^{ème} et 72^{ème} semaine et jusqu'à la fin de l'étude (75% à la fin de l'étude comparé à 44% et 53% des deux groupes témoin). Au cours des 23 premiers mois les rats femelles n'ont pas montré de différence de mortalité au sein des groupes. Mais celle-ci a augmenté un peu pour le groupe exposé à la plus forte dose durant le dernier mois. A la fin de l'étude la mortalité était de 28%, 40%, 35% et 49% respectivement pour les deux groupes témoins et les deux groupes exposés à la plus forte et plus basse dose (tableau 2).

Contrairement à l'étude de Johnson, une augmentation des mésothéliomes testiculaires est jugée significative à la dose de 2 mg/kg.j).

		Dose par mg/kg de poids et par jour						
Type de tumeur	Sexe	0	0	0,1	0,5	1,0	2,0	3,0
Testicule/Mésothéliome	M	4/102	4/102	9/204	8/102		13/75*	
Cerveau, moelle épinière / tumeur gliale	M	1/102	1/102	2/204	1/102		3/75	
	F	0/50	0/50			2/100		2/100
Glande thyroïde / adénome folliculaire	M	2/100	1/102	9/203	5/101	7/100	15/75*	16/100*
	F	0/50	0/50					
Glande thyroïde / carcinome des cellules folliculaires	M	1/100	2/102	3/203	0/101		3/75	
	F	1/50	1/50			3/100		7/100
Total de rats ayant un néoplasme de cellules folliculaires	M	3/100	3/100	12/203	5/101		17/75	2
	F	1/50	1/50			10/100		3/100
Glandes mammaires / fibroadénome et adénocarcinome	F	7/46	4/50			21/94		30/95

*p<0.001

Tableau 3 : Nombre et localisation des tumeurs retrouvées chez les rats ayant eu de l'acrylamide dans leur eau de boisson pendant 2 ans (D'après Friedman, 1995)

Etude de Bull

Bull et al. (1984) ont conduit une étude sur des souris de type Swiss-ICR et SENCAR. L'acrylamide a induit des papillomes cutanés et des tumeurs pulmonaires (Bull et al. 1984 ; Robinson et al. 1986) (Tableau3).

Les doses reçues sont de 0, 75, 150 et 300 mg d'acrylamide/kg lors de 6 doses pendant deux semaines reçues par gavage, injection péritonéale ou application cutanée à un groupe de souris femelle SENCAR suivie de l'application 3 fois/semaine de 1 µg de TPA (12 O- tétradecanoyl phorbol 13 acétate) pendant 20 semaines.

Dose ¹ administrée (mg/kg de poids corporel)	Voie d'administration	TPA ²	Incidence des tumeurs
0	Gavage	+	2/40
75		+	12/40
100		+	23/40
300		+	30/40
300		-	0/20
0	Injection intrapéritonéale	+	0/40
75		+	10/40
100		+	13/40
300		+	21/40
300		-	0/20
0	cutanée	+	7/40
75		+	4/40
100		+	11/40
300		+	18/40
300		-	0/20

1 : La durée d'exposition est inférieure à la durée de vie (2 semaines), la dose totale administrée telle qu'elle est indiquée, n'est pas ajustée pour refléter une exposition inférieure à la durée de vie

2- TPA : 12-O-tétradécanoyl-phénol-13 acétate

Tableau 4 : Incidence des tumeurs cutanées chez les souris femelles Sencar exposées à l'acrylamide (Bull, 1984)

Il a été observé des tumeurs cutanées chez les souris Swiss-ICR, en cas d'exposition à l'acrylamide par gavage, et des néoplasmes pulmonaires chez les souris Swiss ICR, en cas d'exposition à l'acrylamide par gavage et chez les souris des deux races en cas d'exposition à l'acrylamide par gavage ou par injection péritonéale.

La relation dose-réponse est croissante pour les tumeurs cutanées chez les souris. Bull estime que les tumeurs cutanées sont dépendantes de la promotion faite par le TPA ce qui n'est pas le cas des tumeurs pulmonaires. L'acrylamide n'a induit aucune tumeur cutanée, quelque soit la voie d'exposition, en l'absence d'initiation par le TPA.

L'incidence des adénomes pulmonaires chez les souris A.J (mâles et femelles) exposées à l'acrylamide par gavage ou injection péritonéale augmente significativement avec la dose, à partir de 1 mg/kg de poids. Le tableau 5 donne l'incidence des tumeurs.

Niveau de dose ¹ (mg/kg de poids corporel)	Pourcentage d'animaux porteurs de tumeurs	
	Males	Femelles
0	13	8
1	50	35
3	38	53
10	59	79
30	93	93

1 : La durée d'exposition est inférieure à la durée de vie (8 semaines), la dose totale administrée telle qu'elle est indiquée, n'est pas ajustée pour refléter une exposition inférieure à la durée de vie

Tableau 5 : Incidence de l'adénome pulmonaire chez les souris A.J exposées à l'acrylamide (Bull, 1984)

Bull et al. ont noté une augmentation significative des tumeurs pulmonaires et cutanées chez la souris SENCAR après l'administration de 50 mg/kg d'acrylamide par injection péritonéale suivie par un traitement par le TPA.

Comparaison des études de Johnson et al. (1986) et Friedman et al. (1995)

Les études de Johnson et al. et Friedman et al. ont montré une augmentation des tumeurs dans de nombreux organes chez les rats exposés, dans les 2 sexes (par ex : mésothéliomes testiculaires, fibroadénomes des glandes mammaires, adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde). Certaines de ces augmentations étaient significatives dans l'étude de Johnson mais pas dans celle de Friedman (ex : tumeurs du SNC d'origine gliale) et d'autres n'étaient retrouvées que dans l'étude de Johnson mais pas dans celle de Friedman (adénocarcinome utérin, adénome des glandes mammaires, papillomes oraux, phéochromocytomes).

Le type et la localisation des tumeurs pourraient faire envisager un mécanisme hormono-dépendant (atteinte de la thyroïde, des glandes mammaires et des testicules), ce qui suggérerait un mécanisme endocrinien non génotoxique. Un tel mécanisme a été suggéré par Friedman pour expliquer les mésothéliomes testiculaires et a été discuté dans un rapport préparé par l'AMPA (Acrylamide Monomère Producers Association) (Krump, 1999). Ces auteurs supposent une corrélation entre le taux de prolactine et de testostérone et la survenue de tumeurs des cellules de Leydig et de celles de la tunique vaginale chez les rats Fisher 344. Cependant cette théorie n'a pas été prouvée.

Rice (2005) souligne que des tumeurs gliales et de la moelle épinière sont augmentées (de façon non significative statistiquement). Cependant ces tissus n'ont pas été systématiquement analysés chez les animaux et 7 cas de réticulose maligne sont observés sans avoir été comptabilisés. Rice conclut que cette étude sous-estime les tumeurs cérébrales.

5.3 Cohérence animal-homme

Il est utile de rappeler ici la position du CIRC qui considère que la génotoxicité de l'acrylamide a été étudiée de manière extensive. Ce composé induit des mutations, des aberrations chromosomiques structurelles, des échanges de chromatides sœur et des troubles de la mitose au niveau des cellules mammifères in vitro. In vivo, il induit des aberrations chromosomiques aussi bien dans les cellules somatiques que germinales.

Le CIRC (1994) dans ses conclusions générales sur l'acrylamide retient que :

- les preuves de cancérogénicité pour les humains sont insuffisantes ;
- les preuves de cancérogénicité en expérimentation animale sont suffisantes ;
- l'acrylamide et son métabolite, le glycidamide, forment des adduits covalents avec l'ADN des rats et des souris ;
- l'acrylamide et le glycidamide forment des adduits covalents à l'hémoglobine chez les êtres humains et les rats exposés ;
- l'évaluation globale conclut sur le caractère probablement cancérogène de l'acrylamide pour l'homme (groupe 2A).

L'acrylamide est métabolisé par conjugaison directe avec le glutathion ou par oxydation en glycidamide puis le métabolisme se poursuit jusqu'à l'excrétion urinaire. Chez les rats ayant reçu 3 mg/kg d'acrylamide marqué au ^{13}C , 59% des métabolites issus de l'excrétion urinaire proviennent de la conjugaison de l'acrylamide au glutathion alors que 25% et 16% proviennent des deux dérivés glycidamide de l'acide mercapturique. Le métabolisme de l'acrylamide chez l'homme a été étudié chez des volontaires mâles stériles qui ont reçu par voie orale 3mg/kg de d'acrylamide marqué au ^{13}C . Les urines de 24 heures ont été collectées et analysées par RMN. Après 24 heures, l'urine contient 34% de la dose administrée et 75% des métabolites de l'acrylamide proviennent de la conjugaison directe de l'acrylamide au glutathion. Cette étude montre ainsi les quelques différences métaboliques entre les rongeurs et l'homme (Fennell, 2005).

Concernant les effets cancérogènes, aucune étude épidémiologique que ce soit par voie orale ou par inhalation n'arrive à avoir assez de puissance pour objectiver cet effet.

Le mode d'action cancérogène de l'acrylamide n'est pas encore élucidé mais l'hypothèse la plus probable est un mode d'action génotoxique basé sur les études in vitro et in vivo de réactivité avec l'ADN.

L'hypothèse d'un mécanisme hormonal a été soulevée et reste posée ; toutefois aucune étude n'a permis de mettre en évidence une modification de l'activité endocrine chez les rongeurs et il est admis que, chez les rongeurs, les tumeurs des glandes endocrines et des tissus hormonaux dépendants sont très souvent produites par des génotoxiques cancérogènes réagissant avec l'ADN (Rennen, 2004).

L'hypothèse retenue est que l'acrylamide est bioactivé en glycidamide par le CYP2E1 chez l'homme et chez l'animal, le glycidamide formant des adduits à l'ADN (chez la souris et le rat). Les adduits seraient responsables des effets toxiques incluant mutation et induction de tumeurs.

6 Construction des VLEP

Le CES VLEP décide de retenir par défaut un mécanisme d'action cancérigène sans seuil pour l'acrylamide, approche plus protectrice pour le travailleur. Ce choix s'appuie sur les observations d'effets cancérigènes mis en évidence chez l'animal (plusieurs espèces), du classement du CIRC et des études développées ci-dessus.

La méthodologie retenue par le CES VLEP pour la proposition de valeurs limites stipule que dans le cas d'un effet sans seuil de dose, le CES analyse les évaluations de risques à sa disposition (essentiellement celles publiées dans la littérature scientifique) afin de proposer au gestionnaire de risque plusieurs niveaux d'exposition classiquement associés aux excès de risques 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} quand cela est possible (données jugées de qualité suffisante par le CES). Ainsi les différentes évaluations de risques disponibles pour l'acrylamide sont décrites et discutées ci dessous.

La revue de la littérature effectuée à ce sujet a révélé l'existence de plusieurs évaluations de risque toutes basées sur les données animales des études de Johnson et al. (1986) et/ou Friedman et al. (1995) :

- celle du DECOS la plus récente qui évalue les risques des travailleurs par voie d'inhalation ;
- celle de l'OMS/FAO qui évalue les risques de la population générale par voie orale et la même effectuée par l'agence norvégienne de l'alimentation ;
- celle de L'EPA qui réalise une évaluation des risques pour la population générale aussi bien par voie orale que par inhalation.

Ces évaluations sont présentées ci-dessous.

6.1 Le DECOS (2006)

Comme l'acrylamide a été identifié comme génotoxique (IARC 1994), le DECOS a estimé que c'était l'effet critique à retenir. Les études épidémiologiques ont été jugées insuffisantes pour évaluer le risque de cancer dû à l'acrylamide.

Le DECOS s'est basée sur les deux études animales précitées : Johnson et al. (1986) et Friedman et al. (1995). Il a estimé que ces deux études sont convenables pour conduire une évaluation de risques. Le mésothéliome testiculaire chez le rat mâle retrouvé dans les deux cas est celui le plus pertinent à considérer pour baser une évaluation de risques car :

- ces tumeurs sont en hausse à des doses aussi faibles que 0,5 mg/kg de poids dans l'étude Johnson mais également dans celle de Friedman même si ce n'est pas de manière significative à cette dose ;
- même très rares, ce genre de tumeur peut se produire chez l'Homme, elles sont considérées comme malignes à cause de leur devenir biologique.

Etant donné les similarités entre l'étude de Johnson et celle de Friedman, le DECOS a d'abord essayé de combiner les données des 2 études. Cependant, le résultat obtenu était entaché de beaucoup trop d'incertitudes.

Le DECOS a ainsi choisi l'étude de Johnson pour construire l'ERS. Un LOAEL retrouvé à partir de l'incidence du mésothéliome péritesticulaire chez le rat male a été retenu : 0,5 mg/kg de poids.jour d'acrylamide avec une incidence de cancer de 11/60 versus 3/60 dans le contrôle.

Le DECOS utilise en général un modèle d'extrapolation linéaire pour estimer l'excès de risque de cancer sauf quand les données de dose-réponse indiquent qu'un autre modèle s'accorde mieux aux valeurs. Cet organisme a envisagé la construction d'une Benchmark dose mais l'a écarté en

arguant que cette possibilité n'apportait pas de valeur ajoutée par rapport à l'application stricte du modèle linéaire.

Dans des conditions de vie entière, l'incidence calculée des tumeurs péritesticulaires chez le rat male par mg/ kg de poids.jour est le suivant :

$$I_{dose} = \frac{I_e - I_c}{D \times (X_{po}/L) \times (X_{pe}/L) \times (days \text{ per week}/7)}$$

$$I_{dose} = \frac{11/60 - 3/60}{0.5 \times (104 \times (7/1,000)) \times (104 \times (7/1,000)) \times 7/7}$$

$$I_{dose} = 0.5 \text{ [mg/kg bw/day]}$$

I_{dose} : qui correspond à l'ERU chez l'animal est l'incidence estimée de tumeurs péritesticulaires chez le rat male exposé vie entière à 0,5 mg/kg de poids.jour d'acrylamide

I_e et I_c est l'incidence des tumeurs chez les animaux exposés et ceux du groupe contrôle respectivement 11/60 et 3/60

D : 0,5 mg/kg de poids .jour est la dose quotidienne administrée en mg/kg de poids.jour, dose la plus basse révélée par l'étude de Johnson, statistiquement significative, pour entraîner l'apparition du mésothéliome testiculaire

X_{po} et X_{pe} concerne l'exposition et le temps de l'expérimentation (2 ans soit 104 semaines x7 jours)

L : est le standard vie entière pour les rats Fischer, il est de 1000 jours

Calcul de risque pour l'homme

Pour estimer le risque additionnel vie entière chez l'Homme dans des conditions professionnelles, le DECOS retient par défaut, une hypothèse d'extrapolation voie à voie avec une absorption de 100%, aucune justification ou explication sur ce sujet n'est retrouvée dans le rapport. Le scénario d'exposition est le suivant : une durée de vie des travailleurs de 75 ans, avec une exposition 8h.j, 5 jours/sem, 48 sem/an pendant 40 ans. Le volume d'air inhalé retenu est de 10 m³ par journée de 8h. Utilisant comme point de départ l'incidence estimée à 0,5 par mg/kg de poids.jours le risque additionnel de cancer vie entière par mg/m³ sous des conditions d'exposition professionnelle est :

$$ERU = 2.5 \times 10^{-2} \text{ [mg/m}^3\text{]}^{-1}$$

Ce qui donne pour les excès de risque individuel :

$$4.10^{-3} \text{ pour 40 ans d'exposition à } 160 \text{ } \mu\text{g/m}^3$$

$$4.10^{-5} \text{ pour 40 ans d'exposition à } 1,6 \text{ } \mu\text{g/m}^3$$

En d'autres termes, le modèle choisi étant linéaire, il est possible d'écrire les excès de risque ainsi :

$$10^{-4} \text{ pour 40 ans d'exposition à } 4 \text{ } \mu\text{g/m}^3$$

$$10^{-5} \text{ pour 40 ans d'exposition à } 0,4 \text{ } \mu\text{g/m}^3$$

$$10^{-6} \text{ pour 40 ans d'exposition à } 0,04 \text{ } \mu\text{g/m}^3$$

Le DECOS a basé son ERS sur le mésothéliome de la vaginale testiculaire (MTV) à partir du LOAEL retrouvé dans l'étude de Johnson. Il n'a pas appliqué de facteur de correction allométrique pour un passage de données animales au travailleur, n'a pas expliqué comment la transposition de la voie orale à la voie par inhalation est pris en compte et enfin alors que les données se prêtaient au calcul d'une BMD, cet organisme a choisi de ne pas appliquer cette méthode.

6.2 L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) (2005)

En 2005, un rapport du comité FAO a retenu sur la base des mêmes études animales que celles précédemment citées (Johnson 1986 et Friedman 1995), le cancer comme effet critique pour l'acrylamide. L'évaluation des risques sanitaires pour la population générale a été basée sur la génotoxicité et la cancérogénicité de l'acrylamide.

Le FAO a appliqué 8 modèles statistiques aux données expérimentales dose-réponse de Friedman et Johnson. Les tumeurs jugées les plus pertinentes aussi bien sur une base biologique que statistique ont été sélectionnées pour dériver une benchmark dose (BMD) et une BMDL en retenant un pourcentage de risque 10% supplémentaire d'entraîner des tumeurs. Cette procédure donne un résultat en BMD et BMDL pour chaque ensemble de tumeurs considéré.

Les tableaux 6 et 7 montrent la compilation de données que le comité FAO a faite à partir des études de Johnson et Friedman pour retenir les tumeurs les plus pertinentes (tableau 8).

Type of tumor	Sex	Dose (mg/kg bw per day)				
		0	0.01	0.1	0.5	2.0
Thyroid gland, follicular adenomas	M	1/60	0/58	2/59	1/59	7/59*
Peritesticular mesotheliomas	M	3/60	0/60	7/60	11/60*	10/60*
Adrenal gland ^a , pheochromocytomas	M	3/60	7/59	7/60	5/60	10/60*
Mammary tumors	F	10/60	11/60	9/60	19/58	23/61*
Central nervous system, glial tumors	F	1/60	2/59	1/60	1/60	9/61*
Thyroid gland, follicular adenomas or adenocarcinomas	F	1/58	0/59	1/59	1/58	5/60*
Oral cavity, squamous papillomas	F	0/60	3/60	2/60	1/60	7/61*
Uterus, adenocarcinomas	F	1/60	2/60	1/60	0/59	5/60*
Clitoral gland, adenomas ^b	F	0/2	1/3	3/4	2/4	5/5*
Pituitary adenomas ^a	F	25/59	30/60	32/60	27/60	32/60*

^aThe historical control incidence of adrenal gland pheochromocytomas in males was 8.7% (range, 1.2-14.0%); that of pituitary adenomas in females was 38.1% (range, 28.2-46.9%).

^bOnly clitoral glands with gross lesions were examined histologically.

* $p = 0.05$; pair-wise Mantel-Haenszel comparison with the control group adjusted for mortality

Tableau 6 : Compilation des données de Johnson 1986 par le FAO pour recouper les tumeurs jugés les plus pertinentes (FAO, 2005)

Type of tumor	Sex	Dose (mg/kg bw per day)						
		0	0	0.1	0.5	1.0	2.0	3.0
Peritesticular mesotheliomas	M	4/102	4/102	9/204	8/102	-	13/75*	-
Brain & spinal cord, glial neoplasms ^b	M	1/102 ^e	1/102 ^e	2/204 ^c	1/102 ^d	-	3/75 ^e	-
	F	0/50 ^f	0/50 ^f	-	-	2/100 ^f	-	2/100 ^f
Thyroid gland, follicular adenomas	M	2/100	1/102	9/203	5/101	-	15/75* ^g	-
	F	0/50	0/50	-	-	7/100	-	16/100* ^g
Thyroid gland, follicular cell carcinomas	M	1/100	2/102	3/203	0/101	-	3/75	-
	F	1/50	1/50	-	-	3/100	-	7/100
Total rats with follicular cell neoplasms	M	3/100	3/100	12/203	5/101	-	17/75	-
	F	1/50	1/50	-	-	10/100	-	23/100*
Mammary gland, fibroadenomas and adenocarcinomas	F	7/46	4/50	-	-	21/94 ^f	-	30/95*

*Statistically significant, p < 0.001.

^a Certain tumors that occurred at increased incidence in treated rats in the previous study (Johnson et al., 1986) were not reported as occurring at increased incidences in this study. These included papillomas of the oral cavity in females, adenomas of the clitoral gland and uterine adenocarcinomas. Numbers of these neoplasms were not given.

^b Does not include 7 rats with "malignant reticulosis" of the brain, including 5 dosed females, 1 dosed male and 1 control male.

^c Only 98/204 brains and 68/204 spinal cords were examined.

^d Only 50/102 brains and 37/102 spinal cords were examined.

^e All brains of high-dose rats and all control brains (both subgroups) were examined, but only 82/102 and 90/102 control spinal cords and 51-75 high dose spinal cords were examined.

^f All brains were examined, but only 45/50, 44/50, 21/100 and 90/100 spinal cords in control, control, low- and high-dose females respectively were examined.

^g Includes 3 male and 1 female rats with multiple tumors in the highest dose groups.

Tableau 7 : Compilation des données de Friedman 1995 par le FAO pour recouper les tumeurs jugés les plus pertinentes (FAO, 2005)

Type de tumeur	Johnson et al. 1986		Friedman et al. 1995	
	Gamme de BMD en mg/ kg de poids par jour	Gamme de BMDL en mg/ kg de poids par jour	Gamme de BMD en mg/ kg de poids par jour	Gamme de BMDL en mg/ kg de poids par jour
Total des tumeurs mammaires	0,48-0,57	0,30-0,46	1,4-1,5	0,89-1,1
Mésothéliome peritesticulaire	0,97	0,63-0,97		
Adénome folliculaire de la thyroïde				
Tumeurs du SNC d'origine gliale	1,9-2,0	1,3-1,6	0,88-1,2	0,63-0,93

Tableau 8 : Résumé des résultats de la modélisation dose-réponse pour l'induction d'une sélection de tumeur chez des rats pour lesquels l'acrylamide a été administrée dans l'eau de boisson. (FAO, 2005)

BMD : benchmark dose pour 10% de risque supplémentaires de tumeurs ; BMDL limite inférieure de l'intervalle de confiance généralement à 95%

Le risque supplémentaire est défini comme l'incidence additionnelle divisée par la fraction de la population de contrôle sans tumeur.

La plus basse gamme de BMDLs est retrouvée pour les tumeurs mammaires (Cf. tableau 8), i.e 0,30-0,46 mg/kg de poids et par jour. Le comité FAO a décidé d'utiliser la dose la plus conservative c'est à dire la plus basse de la gamme (0,3 mg/kg de poids et par jour) pour conduire l'ERS.

Au-delà du fait que cette ERS ait été faite pour la population générale pour une consommation par voie orale, à partir du tableau 7, on comprend que les résultats des BMDL des différents modèles ont été rapportés par la FAO dans un intervalle sans que cet organisme ne se soit prononcé sur ce qu'il juge être le modèle le plus pertinent ou le cancer le plus préoccupant.

6.3 L'US-EPA (1993)

L'US EPA a conduit une évaluation de risque uniquement sur la base de l'étude Johnson 1986 même si elle a regardé attentivement l'étude de Bull 1984 où elle a considéré les données non suffisantes pour conduire une évaluation de risque notamment les périodes d'exposition (respectivement 8 semaines par gavage et 8 semaines par injection péritonéale) et les périodes d'observation (de 6-8 mois) ont été jugées trop courtes.

US EPA a basé son évaluation de risque en combinant l'ensemble des tumeurs retrouvées dans l'étude de Johnson, jugées pertinentes à savoir : celles du SNC, glandes mammaires et thyroïdes, utérus, cavité orale. La courbe dose réponse pour chaque sexe basée sur l'incidence cumulée de toutes les tumeurs (bénignes et malignes) a constitué les données pour l'ERS.

L'US-EPA a proposé l'utilisation plutôt que d'un NOAEL ou d'un LOAEL, du paramètre LED10 (équivalent de la BMDL) comme point de départ pour quantifier le risque cancérigène. LED 10 est la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la dose associée à 10% de réponse. LED10 est utilisé comme point de départ d'extrapolation à l'origine pour calculer l'ERU.

Une conversion entre la dose administrée au rat est la dose équivalente chez l'homme est prise en compte (tableau 9) en appliquant un facteur de conversion inter espèces de 7, correspondant à la racine cubique du rapport entre le poids de l'homme et celui de rat (70kg/0,2 kg) ;

Dose administrée en mg/kg de poids et par jour	Dose équivalente chez l'Homme en mg/kg de poids et par jour	Incidence de l'ensemble des tumeurs jugées pertinentes
0	0	13/60
0,01	0,001	18/60
0,1	0,015	14/60
0,5	0,076	21/60
2	0,305	46/60

Tableau 9 : conversion entre la dose administrée au rat est la dose équivalente chez l'homme l'US-EPA (1993)

Les femelles ont été jugées les plus sensibles puisqu'il a été constaté une augmentation significative des tumeurs dans un nombre plus élevé de sites que chez les males, les tumeurs malignes chez les femelles ont été choisies pour conduire l'ERS. EPA a jugé qu'aucun ajustement de la distribution de l'acrylamide pour passer du rat à l'homme n'est nécessaire, du fait de la ressemblance du métabolisme.

Aucun ajustement pour la route d'exposition n'a été pris en compte car des données montrent que la pharmacocinétique et la distribution dans les tissus de l'acrylamide n'est affecté ni par la dose administrée ni par la route d'administration (Dearfield, 1988). Ce qui signifie qu'une hypothèse d'équivalence des doses internes, selon les voies, est assumée.

Le calcul de la pente de la courbe prise en compte est de 4,5 par $(\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{jour})^{-1}$

Les détails des calculs et des scénarii pris en compte ne sont pas disponibles dans le document en accès libre.

Le risque unitaire pour l'eau de boisson a été estimé pour la population générale à $1,3 \cdot 10^{-4}$ par $\mu\text{g}/\text{L}$

Niveau de risque	Concentration
10^{-4}	0,8 $\mu\text{g}/\text{L}$
10^{-5}	0,08 $\mu\text{g}/\text{L}$
10^{-6}	0,008 $\mu\text{g}/\text{L}$

Risques quantitatifs estimés par inhalation

Le risque unitaire par inhalation est estimé à $1,3 \cdot 10^{-3}$ par $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ en prenant en compte un poids de corps de l'homme de 70kg et un taux d'air inhalé de $20\text{m}^3/\text{jour}$.

La méthode d'extrapolation est celle linéaire avec des procédures multi-étapes pour calculer l'excès de risque.

La concentration dans l'air à des risques spécifiques est :

Niveau de risque	Concentration
10^{-4}	$8 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$
10^{-5}	$8 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$
10^{-6}	$8 \cdot 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$

Pour avoir une idée du niveau de risque retenu par l'US EPA, il est proposé de convertir les valeurs trouvées (relatives à une exposition vie entière 24/24, 7j/7 jusqu'à l'âge de 70 ans) à une exposition chez les travailleurs.

On considère que la durée de vie est la même (75ans), et on recalcule l'excès de risque en prenant en compte une exposition 8h/j, 5j/7 48 sem/52 de l'âge de 20ans à 60ans (c'est-à-dire pendant 40 ans) Il faut tenir compte de la durée de travail.

Ce qui donne pour le niveau d'excès de risque de 10^{-4} les calculs suivants :

$$8 \cdot 10^{-2} \times 8/24 \times 5/7 \times 48/52 \times 40/75 \approx 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$$

6.4 Conclusion sur la revue de littérature sur les ERS

De l'ensemble des études d'évaluation de risques proposées, celle qui pourrait être utilisée pour construire une VLEP basée sur un effet cancérigène sans seuil est celle du DECOS. Cependant cet organisme :

- a choisi de se baser sur un LOAEL plutôt que de calculer une benchmark dose,
- n'a pas appliqué de facteur de conversion allométrique pour l'application des données animales au travailleur

- n'a pas expliqué ou justifié comment la transposition voie orale/voie par inhalation a été effectuée

Pour toutes ces raisons, le CES VLEP a décidé de mener à bien sa propre évaluation de risques sanitaires en considérant les éléments suivants :

- les études de Johnson et de Friedman dans leur globalité pour sélectionner les cancers les plus pertinents ;
- le calcul d'une benchmark dose à partir des données disponibles, la BMD étant indépendante des intervalles entre chaque dose et de la disponibilité d'une NOAEL. Elle sera déterminée en testant plusieurs modèles (linéaire, power mean, log-logistique, Weibull). Le modèle choisi sera celui qui s'ajuste le mieux aux données ;
- l'application d'un facteur de conversion allométrique pour le passage pour la voie orale de données animales à l'homme et la détermination d'un équivalent dose pour le travailleur. En l'absence de données toxicocinétiques quantifiables, il est proposé de prendre par défaut un facteur équivalent au (rapport des poids)^{0,75} comme le propose l'US-EPA ;
- de discuter la transposition voie à voie à partir des éléments de littérature disponibles.

L'ensemble des calculs sont détaillés en annexe 1.

Après étude attentive des données publiées par Johnson (1986) et Friedman (1995), Il a été décidé de retenir sur la base de la publication de Friedman le mésothéliome testiculaire comme effet critique. En effet, de toutes les données disponibles, c'est sur ce cancer qu'une relation dose-réponse a clairement été mise en évidence comme le montre le tableau ci-dessous.

Dose (mg/kg/j)	Nombre d'animaux atteint	Nombre d'animaux examinés
0	4	102
0	4	102
0.1	9	204
0.5	8	102
2	13	75

Tableau 10 : Données de mésothéliome testiculaire issues de l'étude Friedman et al. (1995)

Le modèle choisi est celui qui s'ajuste le mieux aux données expérimentales par la méthode du maximum de vraisemblance (i.e. le modèle log-probit) : le modèle a été retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% d'une dose correspondant à une augmentation de 10% de mésothéliome testiculaire chez les rats mâles F344, en prenant en compte la somme des groupes contrôle (BMDL 10%).

On trouve ainsi pour cet effet critique une BMDL chez le rat mâle de 0,676 mg/kg/j.

Pour pouvoir extrapoler cette BMDL à l'homme en prenant en compte la même voie d'exposition (orale), il a été décidé d'appliquer le même facteur d'ajustement allométrique que l'US EPA. Les calculs effectués sont détaillés ci-dessous.

Application de l'ajustement allométrique pour le passage d'une dose animale vers une dose chez l'homme

$$\frac{\text{Dose}_{\text{homme}}}{\text{Dose}_{\text{animale}}} = \left(\frac{\text{Poids homme}}{\text{Poids animal}} \right)^{3/4}$$

$$\frac{\text{Dose}_{\text{homme}}(\text{mg/kg}) \times P_{\text{homme}}}{\text{Dose}_{\text{animale}} \text{ mg/kg} \times P_{\text{animal}}} = \left(\frac{\text{Poids homme}}{\text{Poids animal}} \right)^{3/4}$$

$$\frac{\text{Dose}_{\text{homme}}}{\text{Dose}_{\text{animale}}} = \frac{\text{Poids}_{\text{animal}} \times \left(\frac{\text{Poids}_{\text{animal}}}{\text{Poids}_{\text{homme}}} \right)^{3/4}}{\text{Poids}_{\text{homme}}}$$

$$\text{Dose}_{\text{homme}} = \left(\frac{\text{Poids}_{\text{animal}}}{\text{Poids}_{\text{homme}}} \right)^{1/4} \times \text{dose}_{\text{animale}} = 0,18 \text{ mg/kg.j}$$

L'ajustement allométrique a été effectué en ajustant le poids du rat (400 g) à celui de l'homme (70 kg). L'ensemble de ces données permet de calculer une BMDL homme = 0,18 mg/kg.j pour la voie orale soit environ 0,2 mg/kg de poids.jour.

6.5 Calcul de risque pour l'homme

6.5.1 Modélisation BMD

Pour estimer le risque additionnel vie entière chez l'homme dans des conditions professionnelles, il est nécessaire d'extrapoler la BMDL voie orale à des concentrations atmosphériques. Cette extrapolation est rendue possible par le fait que :

- l'effet critique considéré est systémique ;
- chez l'homme, les adduits à l'hémoglobine de l'acrylamide sont retrouvés aussi bien quand l'exposition se fait par voie orale que par inhalation (Fennel, 2005 ; Hagmar, 2001) ;
- l'acrylamide s'oxyde en glycidamide, composé identifié comme génotoxique. L'acrylamide et le glycidamide réagissent avec le glutathion et forment des métabolites urinaires assimilés aux dérivés d'acide mercapturique. Chez l'homme les analyses urinaires montrent la formation de ces dérivés quand l'exposition se fait par inhalation (Fennel, 2005).

A ce titre, l'étude de Sumner en 2003 est la plus informative. Cette équipe a entrepris une comparaison des métabolismes de l'acrylamide administrée par voie orale, dermique, intrapéritonéale et par inhalation et de mesurer les adduits d'hémoglobine produits. Des rats et des souris ont été exposés à 2.9 ppm [1,2,3-13C] and [2,3-14C]acrylamide pendant 6 h. [2,3-14C] acrylamide (162 mg/kg) ou [1,2,3-13C] acrylamide (138 mg/kg) ont été administré dans l'eau de boisson à des rats pendant 24h et [1,2,3-13C] acrylamide a été administré par ip (47 mg/kg). Les urines et fèces de 24h ont été collectées. Les urines ont été la principale voie d'excrétion chez le rat (ip, 62% et voie orale, 53% de la dose ; cutané 44% de la dose absorbée ; et par inhalation, 31% de radioactivité retrouvée). Une RMN 13C a permis d'identifier et suivre les métabolites provenant de la conjugaison de l'acrylamide avec le glutathion puis sa conversion en glycidamide.

Ainsi chez le rat, 69% de la dose par ip est retrouvé en tant que métabolite conjugué, 71% de la dose par voie orale, 52% par la voie cutanée et 64% par inhalation. Il est à remarquer que cette étude permet de montrer que le pourcentage de dose interne (métabolite conjugué) retrouvé par voie orale est proche de celui retrouvé par voie inhalée (72% vs 64%). Pour cette raison, le CES VLEP estime que construire des VLEP à partir des études faite par voie orale est valable et en accord avec le métabolisme in vivo de l'acrylamide.

Le scénario d'exposition retenu et celui classiquement pris en compte chez le travailleur : une durée de vie de 75 ans, avec une exposition 8h/j, 5 jours/sem, 48 sem/an pendant 40 ans. Le taux de volume d'air inhalé retenu est de 10 m³ par journée de 8h. Utilisant comme point de départ la BMDL (10%) homme= 0,2 mg/(kg de poids.jours), la BMDL correspondant à un scénario d'exposition d'un travailleur est

$$\text{BMDL}_{\text{travailleur}} = \text{BMDL (10\%)}_{\text{homme}} \times (75/40 \text{ années}) \times (52/48 \text{ sem}) \times (7/5 \text{ jours}) \times (10 \text{ m}^3)^{-1} \times (70 \text{ kg})$$

$$\text{BMDL}_{\text{travailleur}} = 4 \text{ mg/m}^3$$

Considérant une extrapolation linéaire, la pente de la droite correspond au risque additionnel de cancer vie entière par mg/m³ sous des conditions d'exposition professionnelle est :

$$\text{ER additionnel vie entière} = 0,1/ \text{BMDL}_{\text{travailleur}}$$

$$\text{ERU} = 0,025 [\text{mg/m}^3]^{-1}$$

$$\text{ERI} = \text{ERU} \times \text{exposition}$$

$$C = \text{ERI/ERU}$$

$$C = 10^{-4} / 0,025 = 4 \cdot 10^{-3} \text{ mg/m}^3$$

Ce qui donne pour les excès de risque individuel :

$$10^{-4} \text{ pour 40 ans d'exposition à } 4 \mu\text{g/m}^3$$

$$10^{-5} \text{ pour 40 ans d'exposition à } 0,4 \mu\text{g/m}^3$$

$$10^{-6} \text{ pour 40 ans d'exposition à } 0,04 \mu\text{g/m}^3$$

6.5.2 Limites de l'extrapolation

Tout exercice de quantification du risque génère de nombreuses incertitudes qu'il est difficile de quantifier dans l'état actuel des connaissances. Il est rappelé que pour le cas des produits cancérigènes sans effet de seuil, les valeurs proposées ci-dessus sont à considérer comme des probabilités de survenue de cancer excédentaire par unité de dose. Le CES VLEP rappelle que l'exercice effectué n'est pas à considérer comme une vérité absolue et que plusieurs limites peuvent être recensées dont les principales sont décrites ci-dessous :

- l'extrapolation : celle choisie par le CES VLEP pour l'acrylamide est linéaire partant des fortes doses (domaine où les effets ont pu être observés) vers les faibles doses (domaine correspondant au niveau d'exposition concerné) ;
- la transposition : les résultats utilisés sont issus d'expérimentations animales (le rat) et ont été utilisés pour prédire des effets chez l'homme ;
- l'analogie : les relations dose-réponse obtenues à partir d'expérimentations animales proviennent de données d'exposition par voie orale. Elles ont été utilisées pour prédire des réponses pour une exposition par inhalation.

Il est à remarquer que l'évaluation de risque menée par le CES VLEP alors qu'elle est basée sur la publication de Friedman et al. (1995) plutôt que celle de Johnson et al. (1986) et alors qu'elle est construite sur une benchmark dose plutôt qu'une NOAEL arrive à des ordres de grandeur semblables à celle faite par le DECOS.

6.6 Construction de la VLCT

Les effets court terme d'exposition à l'acrylamide sont nombreux et ont été bien relatés dans plusieurs études épidémiologiques : desquamation palmaire, engourdissement des membres, lassitude, somnolence, faiblesse musculaire, etc. (Myers, 1991 ; Bachman, 1992 ; Davenport, 1976). Cependant aucune relation dose réponse claire n'a pu être mise en évidence ni chez les travailleurs ni chez les animaux exposés à court terme à l'acrylamide.

Devant cette insuffisance de données, il est proposé de recommander de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min. Ainsi, en l'absence de VLCT, les travailleurs ne doivent pas être exposés sur une journée de travail à plus de 6 pics d'intensité au plus égale à 5 fois la valeur de la VLEP-8h sur une durée de 15 minutes.

6.7 Mention peau

Fennel et al. (2005) ont étudié le métabolisme de l'acrylamide chez l'Homme. Une solution d'acrylamide $^{13}\text{C}_3$ à 50% a été déposée (sur 24 cm² de peau 3 fois par jour pour une dose de 3mg/kg de poids). Après séchage, le site est recouvert de gaze pendant 24h. Pour analyser les adduits à l'hémoglobine, des échantillons de sang ont été collectés 24h après la 1^{ère} application ensuite respectivement 48, 72 et 96h plus tard. Un total de six volontaires hommes y ont participé parmi lesquels un n'a pas reçu d'acrylamide.

La dose totale appliquée, calculée après analyse est de 2,48mg/kg de poids. Ainsi la dose absorbée calculée est de 0,86 +/- 0,14 mg/kg de poids et par jour. Les auteurs indiquent que cette valeur correspond probablement au maximum de dose susceptible d'être absorbée. Comparant les adduits d'hémoglobine après administration orale et dermique, les auteurs observent que uniquement 17% de l'adduit N-2-carbomylethyl valine à 25,3% de N-2-carbamoyl de l'acrylamide pénètre par la peau et est valable systématiquement.

En appliquant les calculs ECETOC à la valeur trouvée par Fennel à savoir la quantité d'acrylamide absorbée en 24h est de 0,96 mg/kg de poids et environ 17% de la quantité absorbée atteint la circulation systémique (mesure des adduits d'Hb), on arrive à une valeur 0,15 mg/kg de poids.

La moyenne du poids des 6 volontaires est de 85,8 kg +/- 9kg et la surface des avant bras exposée est de 24 cm². Le calcul de l'absorption cutanée pour 200 cm²/h correspond à :

$$\frac{0,15 \text{ (mg/kg poids en 24h)} \times 85,8 \text{ kg} \times 2000 \text{ cm}^2}{24\text{h} \times 24 \text{ cm}^2} = 45 \text{ mg}$$

En considérant que le volume d'air absorbé en 8h est de 10m³ est que par défaut la fraction d'acrylamide dans l'atmosphère absorbée par le poumon est de 0,5, la prise d'acrylamide par inhalation est (en prenant la VLEP pragmatique ou celle correspondant à l'excès de risque individuel de 10⁻⁴)

$$0,004 \text{ mg/m}^3 \times 10 \text{ m}^3 \times 0,5 = 0,02 \text{ mg}$$

Ce calcul montre que pendant 1h d'exposition le surplus d'absorption cutané excède considérablement (beaucoup plus que 10%) 10% de la prise par inhalation au niveau de la VLEP.

Pour cette raison, la mention peau est recommandée.

7 Conclusions

Conformément à la méthodologie du CES VLEP, il n'est pas proposé de VLEP-8h pour les substances jugées comme agissant sans seuil d'effets.

Il existe dans la littérature scientifique plusieurs évaluations de risques visant à calculer les risques supplémentaires de cancers suite à une exposition à l'acrylamide. Les évaluations reprenant des scénarii d'expositions aussi bien de la population générale que des professionnels ont été détaillées dans ce document et le CES VLEP s'est prononcé pour construire sa propre évaluation des risques à partir des données, jugées les plus satisfaisantes au vu des connaissances actuelles.

Ainsi pour le scénario d'exposition suivant : une durée de vie de 75 ans, avec une exposition 8h/j, 5 jours/sem, 48 sem/an pendant 40 ans, il a été calculé les risques de mésothéliomes testiculaires supplémentaires à 75 ans :

- **10^{-4} pour 40 ans d'exposition à $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'acrylamide**
- **10^{-5} pour 40 ans d'exposition à $0,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'acrylamide**
- **10^{-6} pour 40 ans d'exposition à $0,04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'acrylamide**

Enfin le CES tient à rappeler que le principe ALARA⁷ est à appliquer en présence d'une substance estimée comme un cancérigène sans seuil.

La valeur de la VLCT sera fixée en fonction de la valeur retenue par le gestionnaire en appliquant la méthodologie retenue par le CES VLEP (ne pas dépasser 5 fois la valeur de la VLEP-8h sur la période de référence de la VLCT soit 15 minutes).

La mention peau est attribuée

⁷ As Low As Reasonably Achievable

8 Références

- Allan S. (1995). CT-566-94 Acrylamide skin sensitisation in the guinea pig. Huntingdon Research Centre Ltd., Huntingdon, Cambs. England. Report no. CTI 2/940899/55.
- Ao L, Liu SX, Yang MS, Fong CC, An H, Cao J. Acrylamide-induced molecular mutation spectra at HPRT locus in human promyelocytic leukaemia HL-60 and NB4 cell lines. *Mutagenesis*. 2008;23(4):309-15.
- Auld R.B., Bedwell S.F., Peripheral neuropathy with sympathetic overactivity from industrial contact with acrylamide, *Can. Med. Assoc. J.* 96 (1967) 652–654.
- Bachmann M., Myers J., Bezuidenhout B. (1992). Acrylamide monomer and peripheral neuropathy in chemical workers. *Am. J. Ind. Med.*, 21(2), 217-222.
- Barber DS, Hunt JR, Ehrich MF, Lehning EJ, LoPachin RM. Metabolism, toxicokinetics and hemoglobin adduct formation in rats following subacute and subchronic acrylamide dosing. *Neurotoxicology*. 2001;22(3):341-53.
- Barftnecht T., Mecca D., Naismith R. (1988). The genotoxic activity of acrylamide. *Environ, Mutag.*, 9 (suppl. 8), A18 9.
- Baum M, Fauth E, Fritzen S, Herrmann A, Mertes P, Merz K, et al. Acrylamide and glycidamide: genotoxic effects in V79-cells and human blood. *Mutat Res*. 2005;580(1-2):61-9.
- Bergmark E., Calleman C., He F., Costa L. (1993). Determination of haemoglobin adducts in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 120, 45-54.
- Besaratinia A, Pfeifer GP. A review of mechanisms of acrylamide carcinogenicity. *Carcinogenesis*. 2007;28(3):519-28.
- Besaratinia A, Pfeifer GP. DNA adduction and mutagenic properties of acrylamide. *Mutat Res*. 2005;580(1-2):31-40.
- Besaratinia A, Pfeifer GP. Genotoxicity of acrylamide and glycidamide. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(13):1023-9.
- Blasiak J, Gloc E, Wozniak K, Czechowska A. Genotoxicity of acrylamide in human lymphocytes. *Chem Biol Interact*. 2004;149(2-3):137-49.
- Boettcher M.I., Schettgen T., Kutting B., Pischetrieder M., Angerer J. (2005) Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. *Mutat. Res.*, 580, 167-176.
- Bull PJ, Brooke RK, Cocker J, Jones K, Warren N. An occupational hygiene investigation of exposure to acrylamide and the role for urinary S-carboxyethyl-cysteine (CEC) as a biological marker. *Ann Occup Hyg*. 2005;49(8):683-90.
- Bull, R., M. Robinson, R. Laurie, et al. 1984a. Carcinogenic effects of acrylamide in Sencar and A/J mice. *Cancer Res*. 44: 107-111.
- Burek J., Albee R., Beyer J., Bell T., Carreon R., Morden D., Wade C., Hermann E., Gorzinski S. (1980) Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. *J. Environ. Path. Tox.*, 4, 157-182.
- Calleman C., Bergmark E., Costa L. (1990). Acrylamide is metabolised to glycidamide in the rat: evidence from haemoglobin adduct formation. *Chem. Res. Toxicol.*, 3, 406-412
- Calleman, C., Wu, Y., He, F., Tian, G., Bergmark, E., Zhang, S., Deng, H., Wang, Y., Crofton, K., Fennell, T., and Costa, L. (1994). Relationship between biomarkers of exposure and

- neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 126:361–371.
- Carere A. Genotoxicity and carcinogenicity of acrylamide: a critical review. *Ann Ist Super Sanita.* 2006;42(2):144-55.
- Carlson G., Fossa A., Morse M., Weaver P. (1986). Binding and distribution studies in the SENCAR mouse of compounds demonstrating a route-dependant tumorigenic effect. *Environ Health Persp.*, 68, 53-60.
- Carlson, G., and Weaver, P. (1985). Distribution and binding of [14C]acrylamide to macromolecules in SENCAR and BALB/c mice following oral and topical administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79:307–313.
- Chapin RE, Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ, Harry GJ, Collins BJ, Teague J.
- Collins J., Swaen G., Marsh G., Utidjian M., Carporossi J., Lucas L. (1989). Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. *J. Occup. Med.*, 31(7), 614-617.
- Davenport J., Farrell D., Sumi M. (1976). "Giant axonal neuropathy" caused by industrial chemicals. *Neurol.*, 26, 919-923.
- Dearfield, K., and Abernathy, C. (1988). Acrylamide: Its metabolism, developmental and reproductive effects, genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat. Res.* 195:45–77.
- DECOS: Acrylamide; Health-based calculated occupational cancer risk values (juin 2006)
- Dixit R., Seth P., Mukhtar H. (1982). Metabolism of acrylamide into urinary mercapturic acid and cysteine conjugates in rats. *Drug. Metab. Disp.*, 10(2), 196-197.
- Doerge, D., Young, J., McDaniel, L., Twaddle, N., and Churchwill, M. (2005a). Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 208:199–209.
- Donovan J., Pearson T. (1987). Ingestion of acrylamide with severe encephalopathy, neurotoxicity and hepatotoxicity. *Vet. Human Tox.*, 29, A22 462.
- Dooms-Goossens A., Garmyn M., Degreef H. (1991). Contact allergy to acrylamide. *Contact dermatitis*, 24(1), 71-72.
- ECB (European Chemicals Bureau). (2002) European Union Risk Assessment Report: Acrylamide. Vol. 24. Consultable sur le site : <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>.
- EURAR European Union Risk Assessment Report: CAS: 79-06-1: Acrylamide [Internet]. 2002. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. No de rapport : EUR 19835 EN. [consulté en février 2008]. 221 p. En page couverture, European Commission Joint Research Centre. Accès : http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/acrylamidereport011.pdf
- FAO/WHO. Health implications of acrylamide in food. Report of a joint FAO/WHO consultation. Food and Safety Programme WHO. Geneva: World Health Organization (WHO); 2002.
- FAO/WHO. Joint FAO/WHO Committee on Food Additives. Sixty-fourth meeting, Rome, 8-17 February 2005. Summary and conclusions. WHO Technical Report Series, JECFA/64/SC; 2005.
- Fennell TR, Sumner SC, Snyder RW, Burgess J, Spicer R, Bridson WE, et al. Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicol Sci.* 2005;85(1):447-59.
- Fennell, T. (2004). DNA and hemoglobin adducts from oral administration of acrylamide to Fischer 344 male rats.
- Field E., Price C., Sleet R., Marr M., Schwetz B., Morrissey R. (1990). Developmental toxicity evaluation of acrylamide in rats and mice. *Fundam.Appl. Tox.*, 14, 502-512.
- Frantz S., Dryzga M., Freshour N., Watanabe P. (1985). *In vivo/in vitro* determination of cutaneous penetration of residual monomer from polyacrylamides. *Toxicologist*, 5, A39 10.
- Friedman M., Dulak L., Stedham M. (1995). A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fundam. Appl. Tox.*, 27, 95-105.

- Fuhr U, Boettcher MI, Kinzig-Schippers M, Weyer A, Jetter A, Lazar A, et al. Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):266-71.
- Garey J., Ferguson S.A., Paule M.G. (2005). Developmental and behavioral effects of acrylamide in Fischer 344 rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, 27(4), 553-563.
- Garland T., Patterson M. (1967). Six cases of acrylamide poisoning. *Brit. Med. J.*, 4, 134-138.
- Ghanayem BI, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Snyder R, Fennell TR, et al. Role of CYP2E1 in the epoxidation of acrylamide to glycidamide and formation of DNA and hemoglobin adducts. *Toxicol Sci.* 2005;88(2):311-8.
- Ghanayem, B., Witt, K., Kissling, G., Tice, R., and Recio, L. (2005). Absence of acrylamide-induced genotoxicity in CYP2E1-null mice: Evidence consistent with a glycidamide-mediated effect. *Mutat. Res.* 578(1-2):284-297.
- Goffeng L.O., Heier M. S., Kjuus H., Sjøholm H., Sørensen K. A., Skaug V. (2008). Nerve conduction, visual evoked responses and electroretinography in tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide containing grouting agents. *Neurotoxicol. Teratol.*, 30(3), 186-194.
- Granath F., Ehrenberg L., Paulsson B., Törnqvist M., Marsh G.M., Youk A.O., Lucas J.L., Schall L.C. Cancer risk from exposure to occupational acrylamide. *Occup. Environ. Med.*, 2001 ; 58 ;608-609.
- Hagmar L, Tornqvist M, Nordander C, Rosen I, Bruze M, Kautiainen A, et al. Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scand J Work Environ Health.* 2001;27(4):219-26.
- He F., Zhang S., Wang H., Li G., Zhang Z., Li F., Dong X., Hu F. (1989). Neurological and electroneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 15, 125-129.
- Heindel J-J., Fail P.A, George J.D., Grizzle T.B. Acrylamide. *Environ Health Perspec.*, 2007, 105 sup 1 ; 259-260.
- <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/acrylamide-health-based-calculated-occupational-cancer-risk-values>
- Ikeda G., Miller E., Sapienza P., Michel T., Inskeep P. (1987) Comparative tissue distribution and excretion of [1-14C]acrylamide in beagle dogs and miniature pigs. *Food Chem. Toxic.*, 25(11), 871-875.
- Ikeda, G.J., Miller, E., Sapienza, P., Michel, T.C., King, M., Turner, V.A., Blumenthal, H., Jackson, W.E. 3rd., and Levin, S. (1983). Distribution of 14C-labelled acrylamide and betaine in fetuses of rats, rabbits, beagle dogs and miniature pigs. *Food Chem. Toxicol.* 21(1):49-58.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (1994). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Industrial Chemicals. IARC, Lyon, France.
- Jagerstad M, Skog K. Genotoxicity of heat-processed foods. *Mutat Res.* 2005;574(1-2):156-72.
- Jiang L, Cao J, An Y, Geng C, Qu S, Zhong L. Genotoxicity of acrylamide in human hepatoma G2 (HepG2) cells. *Toxicol In Vitro.* 2007;21(8):1486-92.
- Johnson K., Gorzinski S., Bodner K., Campbell R., Wolf C., Friedman M., Mast R. (1986). Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 85, 154-168.
- Kadry A.M., Friedman M.A., Abdel-Rhman M.S. (1999) Pharmacokinetics of acrylamide after oral administration in male rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 7, 127-133.
- Keeler P., Betso J., Yakel H.(1975). Acute toxicological properties and industrial handling hazards of a 50.7% aqueous solution of acrylamide. Dow Chemical USA, Midland, Michigan 48640, USA.

- Kjuus H., Hansteen I.L., Ryberg D., Goffeng L.O., Ovrebo S., Skaug V. (2005). Chromosome aberrations in tunnel workers exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand. J. Work. Environ. Health.*, 31(4), 300-306.
- Klaunig JE. Acrylamide carcinogenicity. *J Agric Food Chem.* 2008;56(15):5984-8.
- Knaap A., Kramers P., Voogd C., Bergkamp W., Groot M., Langebroek P., Mout H., van der Stel J., Verharen H. (1988). Mutagenic activity of acrylamide in eukaryotic systems but not in bacteria. *Mutat.*, 3(3), 263-268.
- Koyama N, Sakamoto H, Sakuraba M, Koizumi T, Takashima Y, Hayashi M, et al. Genotoxicity of acrylamide and glycidamide in human lymphoblastoid TK6 cells. *Mutat Res.* 2006;603(2):151-8.
- Kurebayashi H, Ohno Y. Metabolism of acrylamide to glycidamide and their cytotoxicity in isolated rat hepatocytes: protective effects of GSH precursors. *Arch Toxicol.* 2006;80(12):820-8.
- Lambert J., Matthieu L., Dockx P. (1988). Contact dermatitis from acrylamide. *Contact. Derm.* 19(1), 65.
- Lamy E, Volkel Y, Roos PH, Kassie F, Mersch-Sundermann V. Ethanol enhanced the genotoxicity of acrylamide in human, metabolically competent HepG2 cells by CYP2E1 induction and glutathione depletion.
- Larsson SC, Akesson A, Wolk A. Long-term Dietary Acrylamide Intake and Breast Cancer Risk in a Prospective Cohort of Swedish Women. *Am J Epidemiol* 2008a;17:17.
- Larsson SC, Hakansson N, Akesson A, Wolk A. Long-term dietary acrylamide intake and risk of endometrial cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Int J Cancer* 2008b;15:15.
- Lo Pachin R.M., Balaban C.D., Ross J.F., Acrylamide axonopathy revisited, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 188 (2003) 135–153
- Ma XX, Yao GD, Cheng H, Zeng QL, Chen Q. [Effects of acrylamide on DNA damage in human keratinocytes]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2003;21(2):96-8.
- Manjanatha MG, Aidoo A, Shelton SD, Bishop ME, McDaniel LP, Lyn-Cook LE, et al. Genotoxicity of acrylamide and its metabolite glycidamide administered in drinking water to male and female Big Blue mice. *Environ Mol Mutagen.* 2006;47(1):6-17.
- Marlowe C., Clark M., Mast R., Friedman M., Waddell W. (1986). The distribution of [¹⁴C]acrylamide in male and pregnant Swiss-Webster mice studied by whole-body autoradiography. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 86, 457-465.
- Marlowe, C., Clark, M., Mast, R., Friedman, M., and Waddell, W. (1986). The distribution of (¹⁴C)acrylamide in male and pregnant swiss-webster mice by whole body autoradiography. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 86:457–465.
- Marsh G.M., Lucas J.L., Youl A.O., Schall L.C. (1999) Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: 1994 follow up. *Occup. Environ. Med.*, 65, 181-190.
- Marsh G.M., Youk A.Q., Buchanich J.M., Kant I.J., Swan G. Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: updated follow up. (2007) *J. Occup. Environ. Med.*, 49, 82-95.
- Maurissen J., Weiss B., Cox C. (1990). Vibration sensitivity recovery after a second course of acrylamide intoxication. *Fund. Appl. Toxicol.*, 15(1), 93-98.
- Maurissen J., Weiss B., Davis H. (1983). Somatosensory thresholds in monkeys exposed to acrylamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 71(2), 266-279.
- McHugh JM. (1987) Assessment of airborne exposure and dermal contact to acrylamide during chemical grouting operations. Washington, DC: US Environmental Protection Agency.
- Mei N, Guo L, Tseng J, Dial SL, Liao W, Manjanatha MG. Gene expression changes associated with xenobiotic metabolism pathways in mice exposed to acrylamide. *Environ Mol Mutagen.* 2008b;49(9):741-5.

- Mercier O (1997a). Acrylamide - Ocular irritation and reversibility test in the rabbit. Report No. 60096. Chrysalis Preclinical Services, Les Oncins, 69593 L'Arbresle, France.
- Mercier O. (1997b). Acrylamide (aqueous solution at 50%) - Ocular irritation and reversibility test in the rabbit. Report No. 57696. Chrysalis Preclinical Services, Les Oncins, 69593 L'Arbresle, France.
- Miller M., Carter D., Sipes I. (1982). Pharmacokinetics of acrylamide in Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 63, 36-44.
- Moore M., Amtower A., Doerr C., Brock C., Dearfield K. (1987). Mutagenicity and clastogenicity of acrylamide in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Mut.*, 9, 261-267
- Mucci L.A., Sandin S., Balter K., Adami H.O., Magnusson C., Weiderpass E. (2005). Acrylamide intake and breast cancer risk in Swedish women. *Jama*, 293(11), 1326-1327.
- Mukhtar H., Dixit R., Seth P. (1981). Reduction in cutaneous and hepatic glutathione contents, glutathione-S-transferases and aryl hydrocarbon hydroxylase activities following topical application of acrylamide to mouse. *Tox. Lett.*, 9, 153-156.
- Myers J., Macun I. (1991). Acrylamide neuropathy in a South African factory: an epidemiologic investigation. *Am. J. Ind. Med.*, 19, 487-493.
- National Toxicity Program (NTP). Center for the evaluation of risks to human reproduction. NTPCERHR. Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of acrylamide. Research Triangle Park, NC: NTP/NIEHS, CERHR draft 03/15/04, March; 2004.
- Neuhauser-Klaus A., Schmahl W. (1989). Mutagenic and teratogenic effects of acrylamide in the mammalian spot test. *Mutat. Res.*, 226, 157-162.
- NTP (1993). Final report on the reproductive toxicity of acrylamide in CD-1 Swiss mice. NTP, Research Triangle Park, NC, USA. Report no. PB93-158285.
- Okuno T, Matsuoka M, Sumizawa T, Igisu H. Involvement of the extracellular signal-regulated protein kinase pathway in phosphorylation of p53 protein and exerting cytotoxicity in human neuroblastoma cells (SH-SY5Y) exposed to acrylamide. *Arch Toxicol.* 2006;80(3):146-53.
- Olesen P.T., Olsen A., Frandsen H., Frederiksen K., Overvad K., Tjønneland A. (2008). Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the Danish Diet, Cancer and Health Study. *Int. J. Cancer.*, 122(9), 2094-2100.
- Post E., McLeod J. (1977). Acrylamide autonomic neuropathy in the cat. I. Neurophysiological and histological studies. *J. Neurol. Sci.*, 33, 353-374.
- Ramsey J., Young J., Gorzinski S. (1984). Acrylamide: toxicodynamics in rats. Dow Chemical USA, Midland, Michigan 48640, US
- Rennen MA, Bouwman T, Wilschut A, Bessems JG, Heer CD. Oral-to-inhalation route extrapolation in occupational health risk assessment: a critical assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2004 Feb;39(1):5-11.
- Russo A., Gabbani G., Simoncini B. (1994). Weak genotoxicity of acrylamide on premeiotic and somatic cells of the mouse. *Mutat. Res.*, 309, 263-272.
- Sakamoto J., Kurosawa Y., Hashimoto K. (1988). Histological changes of acrylamide-induced testicular lesions in mice. *Exp. Mol. Pathol.*, 48, 324-334.
- Sanchez J., Cabrer J.M., Rossello C.A., Palou A., Pico C. (2008). Formation of hemoglobin adducts of acrylamide after its ingestion in rats is dependent on age and sex. *J. Agric. Food. Chem.*, 56(13), 5096-5101.
- Satchell P., McLeod J. (1981). Megaesophagus due to acrylamide neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 44, 906- 913.
- SCOEL/SUM/139 May 2009 For public consultation (2) *Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Acrylamide (en cours de validation)*

- Settels E, Bernauer U, Palavinskas R, Klaffke HS, Gundert-Remy U, Appel KE. Human CYP2E1 mediates the formation of glycidamide from acrylamide. *Arch Toxicol.* 2008;82(10):717-27.
- Shipp A, Lawrence G, Gentry R, McDonald T, Bartow H, Bounds J, Macdonald N, Clewell H, Allen B, Van Landingham C. Acrylamide: review of toxicity data and dose-response analyses for cancer and noncancer effects. *Crit Rev Toxicol.* 2006 Jul-Aug;36(6-7):481-608.
- Sleet R., Field E., Price C., Marr M. (1988). Teratologic evaluation of acrylamide administered to Sprague-Dawley rats on gestational days 6 through 20. NTIS Report no. PB-164669.
- Sobel W., Bond G., Parsons T., Brenner F. (1986). Acrylamide cohort mortality study. *Brit. J. Ind. Med.*, 43, 785-788.
- Song H.X., Wang R., Geng Z.M., Cao S.X., Liu T.Z. (2008). [Subchronic exposure to acrylamide affects reproduction and testis endocrine function of rats]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 14(5), 406-410.
- Sörgel F., Weissenbacher R., Kinzig-Schippers M., Hofmann A., Illauer M., Skott A., Landersorfer C. (2002) Acrylamide : increased concentrations in homemade food and first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and placental and breast milk transfer in humans. *Chemotherapy*, 48, 267-274.
- Stockhausen GmbH (1995). Skin sensitisation of acrylamide (50%) on guinea pigs. *Chemische Fabrik Stockhausen GmbH, D-47705 Krefeld, Germany. Final Report no. 138/95.*
- Sumner S., Fennel T.R., Moore T.A., Chanas B., Gonzales F., Ghanayem B.I. (1999) Role of cytochrome P450 2^{E1} in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chem. Res. Toxicol.*, 12, 1110-1116.
- Sumner S., MacNeela J., Fennell T. (1992). Characterisation and quantitation of urinary metabolites of [1,2,3- ¹³C]acrylamide in rats and mice using ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem. Res. Toxicol.*, 5, 81-89.
- Sumner S., Williams C.C., Snyder R.W., Krol W.L., Asgharian B., Fennel T.R (2003). Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicol.sci.*, 75, 260-270.
- Swaen G.M., Haidar S., Burns C.J., Bodner K., Parsons T., Collins J.J., Baase C. (2007). Mortality study update of acrylamide workers. *Occup. Environ. Med.*, 6, 396-401.
- Takahashi M., Shibutani M., Inoue K., Fujimoto H., Hirose M., Nishikawa A. (2008). Pathological assessment of the nervous and male reproductive systems of rat offspring exposed maternally to acrylamide during the gestation and lactation periods - a preliminary study. *J. Toxicol. Sci.*, 33(1), 11-24.
- Tareke E, Twaddle NC, McDaniel LP, Churchwell MI, Young JF, Doerge DR. The reproductive and neural toxicities of acrylamide and three analogues in Swiss mice, evaluated using the continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol.* 1995 Aug;27(1):9-24.
- Tilson H., Cabe P. (1979). The effects of acrylamide given acutely or in repeated doses on fore- and hindlimb function in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 47, 253-260.
- Tsuda H., Shimizu C., Taketomi M., Hasegawa M., Hamada A., Kawata K., Inui N. (1993). Acrylamide: induction of DNA damage, chromosome aberrations and cell transformation without gene mutations. *Mutagenesis*, 8(1), 23-29.
- Twaddle N.C., Churchwell M.C., McDaniel L.P., Doerge D.R. (2004) Autoclave sterilization produces acrylamide in rodent diets: implications for toxicity testing. *J. Agric. Food.*, 52, 4344-4349.
- Tyl R. (1987). Combined two-generation reproduction study and dominant lethal assay in Fischer 344 rats administered acrylamide in drinking water. Union Carbide Report no. 49-551, Bushy Run Research Center, Export, Pennsylvania 15632, USA.

- U.S. Environmental Protection Agency. (2003) Draft final guidelines for carcinogen risk assessment (External review draft, February 2003). Risk Assessment Forum. Technical Report Number Other NCEA-F-0644A. Washington, DC. March 3.
- U.S. Environmental Protection Agency. (2005). Guidelines for carcinogen risk assessment. EPA/630/P-03/001b. <http://www.epa.gov/cancerguidelines>
- Uphouse, L., and Russell, M. (1981). Rapid effects of acrylamide on spiroperidol and serotonin binding in neural tissue. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 3:281–284.
- Wise L., Gordon L., Soper K., Duchai D., Morrissey R. (1995). Developmental neurotoxicity evaluation of acrylamide in Sprague-Dawley rats. *Neurotox. Teratol.*, 17(2), 189-198.
- Zenick H., Hope E., Smith M. (1986). Reproductive toxicity associated with acrylamide in male and female rats. *J. Tox. Environ. Health*, 17, 457-472.
- Zhang X, Jiang L, Geng C, Yoshimura H, Zhong L. Inhibition of acrylamide genotoxicity in human liver-derived HepG2 cells by the antioxidant hydroxytyrosol. *Chem Biol Interact.* 2008;176(2-3):173-8.

ANNEXES DE LA PARTIE A

Annexe A1 - Calcul d'une BMD à partir des données de l'étude de friedman et al. (1995) sur le mésothéliome testiculaire

Etude source	Friedman et al 1995, "A lifetime oncogenicity study in Rats with acrylamide"					
Effet critique choisi	mesothéliome tunic testiculaire					
Dose réponse	dose (mg/kg/j)	Nombre d'animaux	Nombre d'animaux	Prise en compte d'un seul groupe control		
	0	4	102			
	0.1	9	204			
	0.5	8	102			
	2	13	75			
Modélisation de la dose réponse avec le logiciel Proast du Rivm en vue d'établir une BMDL	response	npar	loglik	acc	BMD	BMDL
	null	1	-123	-	NA	NA
	full	4	-116.39	-	NA	NA
	one-stage	2	-116.41	yes	1.37	0.837
	two-stage	3	-116.41	no	1.37	NA
	log-logist	3	-116.4	yes	1.34	0.788
	Weibull	3	-116.41	yes	1.37	0.837
	log-prob	3	-116.39	yes	1.31	0.628
	gamma	3	-116.41	yes	1.37	0.837
	E2:	2	-116.58	yes	1.59	NA
	H2:	2	-116.45	yes	1.43	NA
BMR: 0.1						
constraint: yes						
Dose équivalente chez l'homme	Dose équivalente homme = Dose animal × $\left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids homme}}\right)^{1/4}$					
	BMDL homme = BMDL rat x 0,27 soit 0,17 mg/kg/j					

Le choix du modèle s'est fait sur celui qui s'ajustait le mieux aux données expérimentales par la méthode du maximum de vraisemblance (Log Likelihood): le modèle a été retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% d'une dose correspondant à une augmentation de 10% de mesothéliome tunic testiculaire chez les rats males F344.

Le poids moyen du rat a été calculé d'après les données décrites dans l'étude. Il est égal à 400 g, celui de l'homme est estimé à 70 kg. Les doses sont exprimées en mg/kg/j.

<p>Dose réponse</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>dose (mg/kg/j)</th> <th>Nombre d'animaux</th> <th>Nombre d'animaux</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>8</td> <td>204</td> </tr> <tr> <td>0.1</td> <td>9</td> <td>204</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>8</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>13</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table>	dose (mg/kg/j)	Nombre d'animaux	Nombre d'animaux	0	8	204	0.1	9	204	0.5	8	102	2	13	75	<p>Prise en compte de la somme des groupes control</p>																																																															
dose (mg/kg/j)	Nombre d'animaux	Nombre d'animaux																																																																														
0	8	204																																																																														
0.1	9	204																																																																														
0.5	8	102																																																																														
2	13	75																																																																														
<p>Modélisation de la dose réponse avec le logiciel Proast du Rirm en vue d'établir une BMDL</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>response</th> <th>npar</th> <th>loglik</th> <th>acc</th> <th>BMD</th> <th>BMDL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>null</td> <td>1</td> <td>-140.63</td> <td>–</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>full</td> <td>4</td> <td>-133.26</td> <td>–</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>one-stage</td> <td>2</td> <td>-133.28</td> <td>yes</td> <td>1.37</td> <td>0.848</td> </tr> <tr> <td>two-stage</td> <td>3</td> <td>-133.28</td> <td>no</td> <td>1.37</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>log-logist</td> <td>3</td> <td>-133.28</td> <td>yes</td> <td>1.35</td> <td>0.802</td> </tr> <tr> <td>Weibull</td> <td>3</td> <td>-133.28</td> <td>yes</td> <td>1.37</td> <td>0.848</td> </tr> <tr> <td>log-prob</td> <td>3</td> <td>-133.26</td> <td>yes</td> <td>1.31</td> <td>0.676</td> </tr> <tr> <td>gamma</td> <td>3</td> <td>-133.28</td> <td>yes</td> <td>1.37</td> <td>0.848</td> </tr> <tr> <td>E2:</td> <td>2</td> <td>-133.47</td> <td>yes</td> <td>1.58</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>H2:</td> <td>2</td> <td>-133.32</td> <td>yes</td> <td>1.43</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>BMR: 0.1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>constraint: yes</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	response	npar	loglik	acc	BMD	BMDL	null	1	-140.63	–	NA	NA	full	4	-133.26	–	NA	NA	one-stage	2	-133.28	yes	1.37	0.848	two-stage	3	-133.28	no	1.37	NA	log-logist	3	-133.28	yes	1.35	0.802	Weibull	3	-133.28	yes	1.37	0.848	log-prob	3	-133.26	yes	1.31	0.676	gamma	3	-133.28	yes	1.37	0.848	E2:	2	-133.47	yes	1.58	NA	H2:	2	-133.32	yes	1.43	NA	BMR: 0.1						constraint: yes						
response	npar	loglik	acc	BMD	BMDL																																																																											
null	1	-140.63	–	NA	NA																																																																											
full	4	-133.26	–	NA	NA																																																																											
one-stage	2	-133.28	yes	1.37	0.848																																																																											
two-stage	3	-133.28	no	1.37	NA																																																																											
log-logist	3	-133.28	yes	1.35	0.802																																																																											
Weibull	3	-133.28	yes	1.37	0.848																																																																											
log-prob	3	-133.26	yes	1.31	0.676																																																																											
gamma	3	-133.28	yes	1.37	0.848																																																																											
E2:	2	-133.47	yes	1.58	NA																																																																											
H2:	2	-133.32	yes	1.43	NA																																																																											
BMR: 0.1																																																																																
constraint: yes																																																																																
<p>Dose équivalente chez l'homme</p>	<p>Dose équivalent e homme = Dose animal × $\left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids homme}}\right)^{1/4}$</p> <p>BMDL homme= BMDL rat x 0,27 soit 0,18 mg/kg/j</p>	<p>Le poids moyen du rat a été calculé d'après les données décrites dans l'étude. Il est égal à 400 g, celui de l'homme est estimé à 70 kg. Les doses sont exprimées en mg/kg/j.</p>																																																																														

PARTIE B – RAPPORT D'ÉVALUATION DES MÉTHODES DE MESURE DES NIVEAUX D'EXPOSITION SUR LES LIEUX DE TRAVAIL

1 Introduction

- L'acrylamide, également connu, entre autres, sous les dénominations de 2-Propénamide ou d'éthylène carboxamide se présente sous la forme de cristaux blancs, inodores qui se subliment lentement à température ambiante. La tension de vapeur est très faible : 0,9 Pa à 25°C. L'acrylamide est principalement employé pour la synthèse de polyacrylamides, qui peuvent renfermer de faibles quantités de monomère résiduel (généralement moins de 0, 1 %).
- En France, la VLEP-8h recommandée est actuellement de 0,3 mg/m³ (0,1 ppm) et il n'existe pas de VLCT.
- Les VLEP-8h recommandées aux États Unis et au Royaume Uni sont respectivement de 0,03 mg/m³ (0,01 ppm pour l'ACGIH) et de 0,3 mg/m³ (0,1 ppm pour l'OSHA et le Royaume-Uni).
- Le SCOEL en février 2008 a proposé une VLEP-8 h de 0,1 mg/ m³ (0,03ppm) assortie d'une notation « Peau » afin de prévenir l'apparition d'effets neurotoxiques chez les travailleurs exposés. Le SCOEL ne propose pas de VLEP-Court Terme.

2 Evaluation des méthodes de mesurage (prélèvement/analyse)

Trois méthodes de mesure de l'exposition professionnelle à l'acrylamide sont proposées dans la fiche de recueil de données métrologie fournie par le prestataire :

- **Méthode 1**- Prélèvement actif par pompage de l'air au travers d'un tube rempli de résine Amberlite XAD2 étuvée, désorption avec un mélange toluène/méthanol (90/10) et analyse par CPG avec détection thermo-ionique (NP/FID).
- **Méthode 2**- Prélèvement actif par pompage de l'air au travers d'un dispositif comprenant une cassette porte-filtre (piégeage des aérosols) couplée à un tube rempli de gel de silice pour piéger les vapeurs. Désorption au méthanol (filtre et tube) analyse par CPG avec détection thermo-ionique (NP/FID).
- **Méthode 3** - Prélèvement actif sur échantillonneur comprenant un filtre en fibre de verre et un tube de résine XAD7, désorption par un mélange méthanol/eau et analyse par HPLC avec détection UV

La méthode 2 a été classée en catégorie 1 et les méthodes 1 et 3 en catégorie 2 par le prestataire.

Après analyse complémentaire, les trois méthodes sont classées en catégorie 2.

- Pour la méthode 1, les données de validation sont insuffisantes notamment en ce qui concerne le volume de claquage et les effets conjugués de la durée et du débit de prélèvement. De plus, bien que ce critère ne soit pas spécifié, la méthode ne prend en compte que l'exposition aux vapeurs d'acrylamide alors que les aérosols et les vapeurs sont présents simultanément dans l'air des lieux de travail.
- Pour la méthode 2, le dispositif de prélèvement sur filtre (cassette ouverte ou fermée ? diamètre de l'orifice ?) et les conditions de prélèvement ne garantissent pas la représentativité de la fraction mesurée au regard de la fraction inhalable conventionnelle (0-100 µm). Les données de validation sont insuffisantes notamment en ce qui concerne le volume de claquage et les effets conjugués de la durée et du débit de prélèvement.
- Pour la méthode 3, le dispositif de prélèvement sur filtre et les conditions de prélèvement ne garantissent pas la représentativité de la fraction mesurée au regard de la fraction inhalable conventionnelle (0-100 µm). Les données de validation sont insuffisantes notamment en ce qui concerne le volume de claquage et les effets conjugués de la durée et du débit de prélèvement.

3 Présentation et discussion des méthodes de mesurage retenues

3.1 Rappel du classement des méthodes par le prestataire :

Méthode		Catégorie
n°	Détail	
n° 1 MétroPol 082	Prélèvement sur tube de résine étuvée, désorption par un mélange méthanol / toluène et analyse par CPG avec détection thermo-ionique	2
n° 2 OSHA 21	Prélèvement avec un dispositif constitué d'un filtre et d'un tube de gel de silice, désorption méthanol et analyse par CPG avec détection thermo-ionique.	1
n° 3 OSHA PV 2004	Prélèvement sur échantillonneur comprenant un filtre en fibre de verre et un tube de résine XAD7, désorption par un mélange méthanol/eau et analyse par HPLC avec détection UV	2

3.2 Méthode 1

Prélèvement actif par pompage de l'air au travers d'un tube (L= 75 mm, Ø intérieur 8 mm) rempli de résine XAD2 étuvée (2 plages de 300 et 150mg), désorption par un mélange toluène/ méthanol (90/10) et analyse par CPG/FID avec détection thermo-ionique

- étendue de mesurage : NR.
- incertitude élargie : NR.
- limite de quantification: NR.
- limite de détection : 2 µg/m³ pour un volume d'air prélevé de 30 litres .
- méthode de désorption : La désorption est effectuée à l'aide de 2 ml d'un mélange toluène/méthanol (90/10).
- efficacité de désorption : Le coefficient de désorption est supérieur ou égal à 95 %.
- détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage : NR.
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié) : NR.
- sélectivité de la méthode : La méthode est spécifique de l'acrylamide au travers de la séparation et du dosage chromatographique
- étude de stockage de l'échantillon :
94% après 8 jours à température ambiante ;
- les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent être adaptées en cas d'une baisse significative de la VME.

- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT : la méthode est probablement adaptée pour mesurer des expositions aux fins de comparaison à une VLEP-court terme.
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) : il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

3.3 Méthode 2

Prélèvement actif par pompage de l'air au travers d'un dispositif composé d'un porte filtre en fibre de verre (Ø intérieur 13 mm) couplé à un tube (L= 70 mm, Ø intérieur 6 mm) rempli de gel de silice (2 plages de 150 et 75 mg), désorption au méthanol et analyse par CPG/FID avec détection thermo-ionique

- étendue de mesurage : 3,8 µg/m³ à 3,57 mg/m³.
- incertitude globale : 7,06%
- limite de quantification: 0,45µg/m³ pour un prélèvement de 120 L.
- limite de détection : 0,9 ng pour une injection de 2µl.
- méthode de désorption : La désorption est effectuée par introduction directe du filtre de fibre de verre dans un flacon contenant 1 ml de méthanol immédiatement après la fin du prélèvement. Les plages du tube de gel de silice sont désorbées de la même manière.
- efficacité de désorption : Le coefficient de désorption est en moyenne de 97,7 %..
- la capacité de piégeage est supérieure à 644µg d'acrylamide.
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié) : NR.
- sélectivité de la méthode : La méthode est spécifique de l'acrylamide au travers de la séparation et du dosage chromatographique
- étude de stockage de l'échantillon : > 97% pour des échantillons stockés à température ambiante et > 92% pour des échantillons conservés à 5°C pendant 17 jours.
- les conditions de prélèvement et d'analyse pourront convenir en cas d'une baisse significative de la VME.
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT : NR.
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) : il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse. Cette méthode implique une désorption des filtres de prélèvement sur le terrain.

3.4 Méthode 3

Prélèvement actif par pompage de l'air au travers d'un tube de verre (OVS- 7tube) de Ø intérieur 13 mm comprenant un filtre en fibre de verre, 2 plages de résine XAD-7 de 270 et 140 mg, désorption avec un mélange méthanol/eau (5 /95%) et analyse par HPLC avec détection UV.

- étendue de mesurage : NR
- incertitude globale : NR
- limite de quantification: 1,25µg/m³ pour un prélèvement de 120 L.
- limite de détection : 0,75 ng /injection (25 µL)
- méthode de désorption : La désorption est effectuée par introduction directe du filtre de fibre de verre et de la première plage de phase XAD-7 dans un flacon contenant 5 ml d'une solution méthanol/eau (5/95%).
- efficacité de désorption : Le coefficient de désorption est en moyenne de 88,3 %..
- capacité de piégeage : NR
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié) : NR.
- sélectivité de la méthode : La méthode est spécifique de l'acrylamide au travers de la séparation et du dosage chromatographique

- étude de stockage de l'échantillon : > 90% pour des échantillons stockés à température ambiante pendant 7 jours et > 85% pour des échantillons stockés à température ambiante pendant 13 jours. La conservation à température plus faible (réfrigérateur) améliore sensiblement le taux de récupération.
- les conditions de prélèvement et d'analyse pourraient convenir en cas d'une baisse significative de la VME.
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT : *NR*.
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) : il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

4 Conclusions et recommandations du groupe

Les trois méthodes étudiées ne sont pas suffisamment validées notamment en ce qui concerne la capacité de piégeage en acrylamide et sur l'état physique des phases mesurées : vapeurs, aérosols ? Les méthodes OSHA n'apportent aucune indication sur la fraction d'aérosol collectée, sur la stabilité de cet aérosol piégé sur le filtre et des dépôts éventuels sur le dispositif de prélèvement pour lequel la méthode ne précise pas s'il s'agit d'une cassette fermée ou ouverte (méthode OSHA 21). Les conditions de traitement des échantillons (désorption, conservation) ont été testées pour les deux méthodes et sont correctes au regard des exigences NF EN 482

Les trois méthodes peuvent être utilisées en cas de diminution notable de la VLEP-8h.

Compte tenu de l'état physique de l'acrylamide à température ambiante (cristaux), d'un mode de diffusion dans l'air sous forme de poussières et de vapeurs, l'exposition professionnelle résultante est mal prise en compte quelle que soit la méthode proposée. De plus en l'absence de critères de validation pour la capacité de piégeage et le temps de claquage le groupe propose de classer ces trois méthodes en catégorie 2 : méthodes indicatives.

ANNEXES DE LA PARTIE B

Annexe B1 - Fiche de recueil de données métrologie

1 Informations générales

1.1 Identification de la substance

Nom	Acrylamide
Synonymes	2-propénamide 2-propenamamide 2-Propene amide AAM Acrylagel Acrylamide Acrylamide monomer Acrylic acid amide Acrylic amide Akrylamid Akrylamide Amresco Acryl-40 Ethylène carboxamide Ethylene carboxamide Ethylenecarboxamide Optimum Propenamamide Propeneamide Prop-2-énamide Propenoic acid amide USEPA pesticide Code : 600008 Vinyl amide
N° CAS	79-06-1
N° EINECS	201-173-7
Formule brute	C ₃ H ₅ NO
Forme physique, aspect	Cristaux blancs inodores, qui se subliment lentement à température ambiante

1.2 Propriétés physico-chimiques

L'annexe 1 présente les références consultées pour compléter le tableau suivant.

Poids moléculaire	71,09
Point d'ébullition (°C)	125 à 192,6 (selon les sources)
Point de fusion (°C)	84 à 87 (selon les sources)
Tension de vapeur	0,9 Pa à 25°C 1 Pa à 20°C
Densité	1,125 à 20°C 1,122 à 30°C
Facteurs de conversion	1 ppm = 5 mg/m ³
Solubilité dans l'eau à 30°C (g/l)	2,155

2 VLEP existantes

	VLEP 8h			VLCT			Valeur plafond		Notation peau	Source/date	Remarques
	ppm	mg/m ³ (1)	Caractère (2)	ppm	mg/m ³ (1)	Caractère (2)	ppm	mg/m ³ (1)			
Union Européenne		0,2								European Union Risk Assessment Reports – 02	
France	0,1	0,3	indicatif							INRS – t07	
Angleterre		0,3 TWA			0,6 STEL 10 min.					INSCEM EHC 49 – 1985 / INSCEM HSG 45 – 1991	
		0,3								GESTIS – 08	
USA - OSHA		0,3								HSDB (OSHA 2003)	PEL (Permissible Exposure Levels= valeurs limites admissibles)
USA – ACGIH		0,03								HSDB (ACGIH 2005)	

		TWA									
		0,03 10 h								HSDB (NIOSH 2001)	REL (Recommended Exposure Limits) = Valeurs limites d'exposition recommandées
USA – ACGIH		0,03								HSDB (ACGIH 2005)	TLV (Threshold Limit Values) = valeurs guides

	VLEP 8h			VLCT			Valeur plafond		Notation peau	Source/date	Remarques
	ppm	mg/m ³ ₍₁₎	Caractère ₍₂₎	ppm	mg/m ³ ₍₁₎	Caractère ₍₂₎	ppm	mg/m ³ ₍₁₎			
Allemagne (MAK)											
Belgique		0,3								INSCEM EHC 49 – 1985 / INSCEM HSG 45 – 1991	
		0,03								GESTIS – 08	
Danemark		0,03			0,06					GESTIS – 08	

Suisse		0,3 TWA								INSCHEM EHC 49 – 1985 / INSCHEM HSG 45 – 1991	
		0,03								GESTIS – 08	Inhalable aerosol
Suède		0,3 TWA			0,9 STEL 15 min.					INSCHEM EHC 49 – 1985 / INSCHEM HSG 45 – 1991	
		0,03			0,1					GESTIS – 08	
Finlande		0,3 TWA								INSCHEM EHC 49 – 1985	
		0,3 TWA			0,6 STEL					INSCHEM HSG 45 – 1991	
Autriche		0,03			0,12					GESTIS – 08	TRK value (based on technical feasibility)
Espagne		0,03								GESTIS – 08	
Canada- Québec		0,3 TWA			0,6 STEL					INSCHEM HSG 45 – 1991	
		0,03								GESTIS – 08	
Hongrie		0,3 TWA								INSCHEM EHC 49 – 1985	

		0,3 TWA			1,5 STEL 30 min.					INSCEM HSG 45 – 1991	
					0,03					GESTIS – 08	

	VLEP 8h			VLCT			Valeur plafond		Notation peau	Source/date	Remarques
	ppm	mg/m ³ (1)	Caractère (2)	ppm	mg/m ³ (1)	Caractère (2)	ppm	mg/m ³ (1)			
Pays Bas		0,3 TWA								INSCEM EHC 49 – 1985 / INSCEM HSG 45 – 1991	
		0,16								GESTIS – 08	
Japon		0,3								GESTIS – 08	

(1) Sauf cas des fibres : la VLEP est exprimée en nombre de fibres par unité de volume (f.cm⁻³)

(2) Préciser le caractère contraignant ou indicatif de la valeur limite. Si cet item est sans objet, noter S/O.

Proposition de VLEP en cours d'étude : \

3 Utilisations professionnelles de la substance (secteurs, activités, métiers, produits...)

3.1 Production de l'acrylamide

Tout l'acrylamide présent dans l'environnement est synthétique. La production commerciale a commencé en 1954.

[International Programme on Chemical Safety – INCHEM – PIM 652]

3.2 Usages

L'acrylamide est principalement utilisée pour la fabrication de polyacrylamides, homopolymères ou copolymères de hauts poids moléculaires pouvant contenir de faibles quantités de monomère résiduel (en générale à une concentration bien inférieure à 0,1 %).

Les utilisations les plus courantes de ces polymères sont les suivantes :

- agent flocculant dans le traitement de l'eau et dans celui des minéraux
- adjuvant (agglomérant, flocculant...) dans l'industrie du papier

Les industries des peintures et vernis (dispersant, agent de fixation), textile (imperméabilisant), cosmétique (liant ainsi que l'industrie pétrolière (modificateur de viscosité) utilisent aussi ces polymères.

L'acrylamide est également utilisé pour la préparation des gels de polyacrylamides servant dans l'électrophorèse des protéines et dans une moindre mesure, dans la formulation d'agents d'étanchéification (construction de tunnel, barrages...).

[INRS – FT 119 – 2007]

3.3 Producteurs et/ou importateurs

Les principaux producteurs et/ou importateurs sont les suivants :

- AMERICAN CYANAMID COMPANY
- DOW CHEMICAL
- NALCO CHEMICAL
- BF GOODRICH
- COSAN CHEMICAL CORP

[International Programme on Chemical Safety – INCHEM – PIM 652]

4 Méthodes de prélèvement d'air et d'analyse des lieux de travail existantes

Définitions préalables :

Méthode : Ce terme désigne le principe d'une méthode de mesurage d'un polluant dans l'air des lieux de travail. Il englobe la technique de prélèvement et la technique d'analyse.

Par exemple : prélèvement à l'aide d'une pompe sur un tube adsorbant charbon actif, désorption CS₂ et analyse par GC/FID.

Protocole : Ce terme désigne les modes opératoires publiés par des organismes reconnus.

4.1 Recensement des protocoles et méthodes disponibles pour la substance considérée

Il s'agit ici de recenser les différents protocoles de mesurage du polluant dans l'air des lieux de travail.

Les protocoles similaires correspondant à une même méthode sont ensuite regroupés.

La liste des principaux recueils et bases de données consultés figurent en annexe 2.

Les méthodes recensées permettent l'évaluation de l'exposition professionnelle (méthodes de mesure individuelle). Les protocoles spécifiant des mesures à poste fixe uniquement, des mesures environnementales ou des mesures de la qualité de l'air intérieur (habitation) ne sont pas listés dans ce chapitre.

Ils pourront néanmoins faire l'objet d'une description s'il n'existe pas de protocole de mesure individuelle.

Le tableau suivant est complété par :

- une description succincte du principe de chaque méthode
- les protocoles similaires correspondant à la méthode

N°	Méthode	Protocoles similaires
1	Prélèvement sur tube de résine étuvée, désorption par un mélange méthanol / toluène et analyse par CPG avec détection thermo-ionique	INRS – METROPOL – Fiche 082 – 2006
2	Prélèvement sur échantillonneur comprenant un filtre en fibre de verre et un tube de gel de silice, désorption par du méthanol et analyse par CPG avec détection NPD	OSHA – Method 21 – 1980
3	Prélèvement sur échantillonneur comprenant un filtre en fibre de verre et un tube de résine XAD7, désorption par un mélange méthanol/eau et analyse par HPLC avec détection UV	OSHA – PV2004 – 1991

4.2 Description des méthodes, données de validation, performances et caractéristiques

Lorsque l'information n'est pas disponible, il est indiqué NR pour non renseigné ou si l'information n'est pas appropriée : NA.

Etudes en cours sur les COV:

-Validation d'une méthode de prélèvement global pour l'identification des polluants organiques volatils présents dans les atmosphères de travail – Département Métrologie des Polluants – INRS – en cours depuis 2004

-Prélèvement et analyse de polluants atmosphériques organiques – Département Métrologie des Polluants – INRS – en cours depuis 2008

4.2.1 Méthode n°1

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	GAZ/VAPEUR	
Prélèvement	Actif / passif	<i>Actif : pompe et tube de prélèvement</i>
	Système de prélèvement	<i>Tube en verre Longueur = 75 mm Diamètre intérieur = 8 mm contenant 2 plages de 300 et 150 mg de résine amberlite XAD 2 étuvée à 110°C et maintenues par des tampons en laine de verre (perte de charge : 10 pouces d'eau)</i>
	Débit	<i>1 L/min</i>

DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Prélèvement	Volume	30 L	
	Durée	30 minutes	
Analyse	Préparation échantillon	Désorption – 2 ml de solvant [toluène/méthanol (90/10)]	
	Technique d'analyse	Chromatographie en phase gazeuse avec détecteur thermo-ionique	
	Paramètres analytiques	<p>Application du protocole de niveau 1 du « Guide pour la mise au point des méthodes de prélèvement et d'analyse des polluants gazeux dans les atmosphères de travail » (Fiche METROPOL F) :</p> <p>Colonne CP-SIL 13CB, 50m, diamètre intérieur 0,32 mm, épaisseur de film 0,4 µm</p> <p>Température du four : 1 min à 80°C, puis de 80°C à 100°C (30°C/min), 3 min, puis de 100°C à 130°C (15°C/min), injecteur split/spitless à 200°C</p> <p>Détecteur thermoionique à 220°C</p>	

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	NR	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	<p>Valeurs moyennes (essais réalisés pour des concentrations comprises entre 0,003 et 0,6 mg/m³) :</p> <p>K_D (coefficient de partage) = 97,4 %, écart-type : 1,92 %</p> <p>Pour un prélèvement de 100 L :</p> <p>K_T (coefficient d'adsorption-désorption) = 96,0 %, écart-type = 2,67 %</p> <p>Pour un prélèvement de 30 L :</p> <p>K_T (coefficient d'adsorption-désorption) = 97,4 %, écart-type = 1,97 %</p> <p>Critères d'acceptation :</p> <p>$K_T = 100\%$</p> <p>$K_T < 75\%$ n'est pas acceptable</p>	

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Taux de récupération	NR	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	
Capacité / Volume de claquage	NR	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	<i>Linéarité du détecteur vérifiée de 0,3 à 18 µg d'acrylamide sur le support pour un prélèvement de 30 L</i>	

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Essais de conservation et de stockage avant analyse	<i>Essais de conservation (essais conduits sur 8 jours – tubes conservés à température ambiante) : valeur moyenne de $K_C = 94,0 \%$, écart-type : $1,56 \%$</i> Conditions de stockage à respecter : Stockage à température ambiante et analyse sous 8 jours	
Conditions environnementales	NR	

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Sélectivité	NR	
Spéciation	OUI	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

NR : Non renseigné

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	Limite de détection : 2 µg/m ³ (volume prélevé : 30 L) Mode de détermination : injection de 45 µg d'acrylamide, soit 0,06 µg sur le tube	
	Limite de quantification	NR	
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	NR	
	Limite de quantification	NR	

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	
Informations complémentaires	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

4.2.2 Méthode n°2

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	MIXTE	
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Prélèvement au travers d'un échantillonneur comprenant un filtre en fibre de verre de 13 mm (cassette porte-filtre type Swinnex®) suivi par un tube contenant deux plages de 150 et 75 mg de gel de silice – Les tubes utilisés font 70 mm de longueur et 6 mm <i>id</i> de diamètre
	Débit	1 L/min

DESCRIPTION			
Paramètres	Données générales		Détails particuliers
Prélèvement	Volume	<i>Volume = 120 L</i>	
	Durée	<i>120 min</i>	
Analyse	Préparation échantillon	<i>Désorption dans méthanol (100%)– Précisément 1 mL de méthanol (utilisation d'une pipette calibrée)</i>	
	Technique d'analyse	<i>Chromatographie en phase gazeuse avec détection NPD (azote / phosphore)</i>	
	Paramètres analytiques	<i>Température four : 160°C Température injecteur : 200°C Température détecteur : 200°C Gaz vecteur : azote 20 ml/min Détecteur : Air (50 mL/min) – Hydrogène (3 mL/min) Colonne : 10 % Carbowax 20M/2% KOH sur 80/100 Chromosorb W AW</i>	
Domaine de validation		<i>NR</i>	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		<i>L'efficacité de désorption (valeur moyenne) est de 97,7 %</i>	

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers
Taux de récupération	> 89% pour des échantillons dopés avec 40 µg d'acrylamide et stockés pendant 15 jours	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	
Capacité / Volume de claquage	Détermination par dopage du filtre avec une grande quantité d'acrylamide. Aspiration de 120 L d'air humide (HR = 75% et 20°C). Analyse de l'échantillon : 0,644 mg d'acrylamide récupérés dans la première zone et 0 mg dans la seconde zone	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers
Essais de conservation et de stockage avant analyse	<p>> 97 % lorsque les échantillons sont stockés à T°C ambiante pendant 15 jours</p> <p>> 92 % lorsque les échantillons sont stockés à T°C réfrigérée pendant 15 jours</p>	
Conditions environnementales	<p>Le système de prélèvement doit être placé verticalement.</p>	
Sélectivité	<p>Prélèvement : Toutes autres vapeurs organiques présentes, des particules organiques ou des aérosols pouvant être recueillis par le filtre peuvent être d'éventuels interférents</p> <p>Un environnement poussiéreux peut aussi interférer</p> <p>Analyse : Tout composé qui a le même temps de rétention que l'acrylamide peut interférer</p>	
Spéciation	Oui	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

NR : Non renseigné

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	7,06 %	
	Limite de détection	Limite de détection : 3,8 µg/m ³ (volume prélevé : 120 L) Méthode de détermination : dopage du filtre et du tube	
	Limite de quantification	Idem limite de détection	
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	NR	
	Limite de quantification	NR	

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	
Informations complémentaires	OSHA méthode 21: Afin d'éviter la sublimation de l'acrylamide collecté sur le filtre, l'extraction du filtre et du joint d'étanchéité au méthanol doit être réalisée le plus rapidement possible après échantillonnage.

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

4.2.3 Méthode n°3

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	<i>MIXTE</i>	
Prélèvement	Actif / passif	<i>Actif</i>
	Système de prélèvement	<i>Prélèvement au travers d'un échantillonneur comprenant un filtre en fibre de verre de 13 mm de diamètre (cassette porte-filtre en PTFE) suivi par un tube de résine XAD7 à 2 sections de 270 et 140 mg de résine Les tubes utilisés font 6 mm de diamètre intérieur.</i>
	Débit	<i>1 L/min (à +/- 5%)</i>

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers
Prélèvement	Volume	<i>Volume = 120 L</i>
	Durée	<i>120 min</i>
Analyse	Préparation échantillon	<i>Désorption dans un mélange méthanol/eau (5%/95%)</i>
	Technique d'analyse	<i>Chromatographie HPLC avec détection UV</i>
	Paramètres analytiques	<i>Colonne 25 cm*4,6mm Zorbax ODS (5µm) Phase mobile : 5% méthanol 95% eau Débit : 1 ml/min Longueur d'onde : 200 nm, 214 nm, 240 nm Temps de rétention 4 min Volume d'injection 25 µl Limite de détection de l'analyse : 0,75 ng par injection</i>
Domaine de validation	<i>NR</i>	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	<i>NR</i>	

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers
Taux de récupération	<i>93,1 % (valeur moyenne) déterminée par :</i> <ul style="list-style-type: none">- <i>dopage de plusieurs tubes avec 4,003 µg d'acrylamide</i>- <i>mise en équilibre au dessiccateur pendant une nuit</i>- <i>mise en place des tubes dans un générateur d'air humide (HR = 76%)</i>- <i>passage de 120 L d'air humide à un débit d'1L/min au travers de chaque tube</i>	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	
Capacité / Volume de claquage	NR	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers
Essais de conservation et de stockage avant analyse	<p>> 90 % lorsque les échantillons sont stockés à T°C ambiante pendant 7 jours</p> <p>> 85 % lorsque les échantillons sont stockés à T°C ambiante pendant 13 jours</p> <p>> 91 % lorsque les échantillons sont stockés à T°C réfrigérée pendant 7 jours</p> <p>> 87 % lorsque les échantillons sont stockés à T°C réfrigérée pendant 13 jours</p>	
Conditions environnementales	<p>Le système de prélèvement doit être placé verticalement.</p> <p>Des essais ont montré que l'acrylamide est stable pendant 4 jours à 45°C. La stabilité peut changer à température plus élevée et sous l'effet des UV.</p>	
Sélectivité	<i>Pas d'interférence connue</i>	
Spéciation	NR	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

NR : Non renseigné

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	Limite de détection : 0,00125 mg/m ³ (volume prélevé : 120 L)	
	Limite de quantification	Idem limite de détection	
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	NR	
	Limite de quantification	NR	

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	
Informations complémentaires	Suite à une révision de la valeur limite réglementaire de l'acrylamide, la limite de quantification de la méthode d'analyse par CPG s'est avérée insuffisante. Cette méthode, par HPLC, présente une meilleure limite de quantification et a été mise en place pour pallier à ce problème. Cependant, cette dernière n'a été que partiellement évaluée et est présentée pour information. Elle ne doit être utilisée qu'à titre d'essai.

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

4.3 Classement des méthodes selon les performances annoncées et les données de validation

Les méthodes retenues pour une comparaison avec des valeurs limites, doivent satisfaire aux exigences précisées dans la norme NF EN 482 :2006.

Les principaux critères et leur niveau d'exigence sont rappelés dans le tableau ci-dessous.

Le niveau de conformité est classé selon deux catégories :

- Catégorie 1 : méthodes reconnues et validées (l'ensemble ou la majorité des critères est satisfait),
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans la méthode, ou pas suffisamment explicités).

Critères	Exigences	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Origine de la méthode	La méthode doit avoir été publiée dans une source acceptable (Cf. liste en annexe).	Oui	Oui	Oui
Description de la procédure de mesurage	La description doit comprendre toutes les informations nécessaires pour mener à bien la procédure et indique, en outre, l'incertitude élargie qui peut être atteinte, l'intervalle de mesure, la durée d'échantillonnage, les interférences et les informations relatives aux conditions environnementales ou autres qui peuvent avoir une influence sur les performances de la procédure de mesurage.	Oui	Oui	Oui
Conditions d'échantillonnage	Les conditions d'échantillonnage doivent être précisées, notamment les éléments suivants :			
	<ul style="list-style-type: none"> • Description de l'échantillonneur • Débit de prélèvement • Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement) • Débit de diffusion • Conditions environnementales 	Oui Oui Oui NA Non	Oui Oui Oui NA Oui	Oui Oui Oui NA Oui
	<u>Exigences supplémentaires</u>	NA	NA	NA
Transport et stockage	Une description précise des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) ainsi que des informations sur la stabilité des échantillons doivent être mentionnées dans le cas d'échantillons critiques. Dans les autres cas, un bref descriptif doit être mentionné. La durée de conservation des échantillons avant analyse doit être précisée.	Oui	Oui	Oui
Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites	Oui	Oui	Oui

Critères	Exigences	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées	Oui	Oui	Oui
Etendue minimale de mesure	0.1 à 2 VL (8h) 0.5 à 2 VL (court terme)	Non	Non	Non
Incertitude élargie	0.5 à 2 VL ≤ 50 % (VL court terme) 0.1 à 0.5 VL ≤ 50 % (VL 8h) 0.5 à 2 VL ≤ 30 % (VL 8h)	Non	Oui	Non
Sélectivité	La procédure de mesurage doit spécifier les informations appropriées sur la nature et l'ampleur des interférences	Non	Oui	Non
Catégorie		2	1	2

Méthode		Domaine de validation	Limite de quantification	Problèmes de sélectivité et/ou de spéciation	Applicable pour la VLCT ?	Commentaires	Catégorie 1 ou 2
n°	Détail						
1	Prélèvement sur tube de résine étuvée, désorption par un mélange méthanol / toluène et analyse par CPG avec détection thermo-ionique	NR	NR	NR	NR		2
2	Prélèvement sur échantillonneur comprenant un filtre en fibre de verre et un tube de gel de silice, désorption par du méthanol et analyse par CPG avec détection NPD	NR	OUI	Oui	NR		1
3	Prélèvement sur échantillonneur comprenant un filtre en fibre de verre et un tube de résine XAD7, désorption par un mélange méthanol/eau et analyse par HPLC avec détection UV	NR	OUI	NR	NR		2

Annexe B2 - Références à consulter fournissant des informations sur les constantes physico-chimiques des substances et leurs domaines d'utilisation.

- European Union Risk Assessment Reports. Consultables sur le site <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>).
- IUCLID Dataset - European Commission - European Chemicals Bureau, consultable sur le site Internet <http://ecb.jrc.it>.
- KIRK-OTTMER – Encyclopedia of Chemical Technology, New York, John Wiley and sons
- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 5^e éd., 2005, New-York, John Wiley and sons
- Environmental Health Criteria. World Health Organization, Genève, disponible sur le site: <http://www.inchem.org/>
- International Chemical Safety Cards. IPCS. Disponibles sur le site : <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html>
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon. Disponibles sur le site : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php>
- Index Merck (Index MERCK : The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Thirteenth edition. Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ. 2001),
- Toxnet, Databases on toxicology, hazardous chemicals, environmental health, and toxic releases. Disponibles sur le site : <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Handbook of Chemistry and Physics, Editor David R. LIDE, (CRC). Une version électronique est disponible sur le site : <http://www.hbcnetbase.com/welcome.asp> (accès payant)
- Fiches toxicologiques INRS. Disponibles sur le site : <http://www.inrs.fr>
- J.L. Vignes, G André, F. Kapala. Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux 7^{ème} édition 1997 –2006. Voir mise à jour sur <http://www.sfc.fr/Donnees/acc.htm>

Annexe B3 - Méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle : Principales sources à consulter

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne
http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)
http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I_sustancias_en.htm
- UK: HSE (Health and Safety Executive)
<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>
- Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail)
http://www.irsst.qc.ca/fr/_listersst.html#B
- USA: NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)
<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA: OSHA (Occupational Safety and Health Administration)
<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.

- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm> : liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an :
- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>

Annexe B4 - Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 :2006.

Critères	Exigences
Origine de la méthode	La méthode doit avoir été publiée dans une source acceptable (Cf. liste en annexe).
Description de la procédure de mesurage	La description doit comprendre toutes les informations nécessaires pour mener à bien la procédure et indique, en outre, l'incertitude élargie qui peut être atteinte, l'intervalle de mesure, la durée d'échantillonnage, les interférences et les informations relatives aux conditions environnementales ou autres qui peuvent avoir une influence sur les performances de la procédure de mesurage.
Conditions d'échantillonnage	<p>Les conditions d'échantillonnage doivent être précisées, notamment les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description de l'échantillonneur • Débit de prélèvement • Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement) • Débit de diffusion • Conditions environnementales <p><u>Exigences supplémentaires :</u></p> <p>Dans le cas d'un échantillonnage d'un aérosol, le dispositif d'échantillonnage doit être conforme aux exigences de la norme EN 13205 pour le type d'aérosol prélevé (inhalable ou alvéolaire)</p> <p>Des exigences supplémentaires spécifiées dans l'EN838, EN1076, EN1231, EN 1232, EN 12919, EN 13205, EN 13890 et EN 45544 doivent être satisfaites pour des types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage.</p>
Transport et stockage	<p>Une description précise des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) ainsi que des informations sur la stabilité des échantillons doivent être mentionnées dans le cas d'échantillons critiques.</p> <p>Dans les autres cas, un bref descriptif doit être mentionné. La durée de conservation des échantillons avant analyse doit être précisée.</p>
Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées

Critères	Exigences	
Etendue minimale de mesurage	0.1 à 2 VL (8h) 0.5 à 2 VL (court terme)	
Incertitude élargie	0.5 à 2 VL ≤ 50 % (VL court terme)	0.1 à 0.5 VL ≤ 50 % (VL 8h) 0.5 à 2 VL ≤ 30 % (VL 8h)
Sélectivité	La procédure de mesurage doit spécifier les informations appropriées sur la nature et l'ampleur des interférences	

ANNEXE 2 - Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DÉCLARATION PUBLIQUE D'INTÉRÊTS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS PUBLIQUES D'INTÉRÊTS DES MEMBRES DU CES 2007-2010 PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom	Dates de déclaration des intérêts
	<i>Rubrique de la DPI</i>	
	Description de l'intérêt	
Analyse Afsset :	<i>en cas de lien déclaré</i>	

BINET	Stéphane Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
BISSON	Michèle Aucun lien déclaré	18 octobre 2007 17 mars 2008 17 avril 2008
Analyse Afsset :	/	

DIERS	Brigitte	14 décembre 2006 09 juillet 2007
	VB	

	Actions de formation auprès d'entreprises de la Chimie et de la Pharmacie donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CNRS)	
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la thématique de la saisine	
DONNADIEU-CLARAZ	Marie Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/ N'a pas participé aux travaux	
FALCY	Michel Aucun lien déclaré	27 octobre 2006 30 octobre 2007 17 mars 2008 15 avril 2008
Analyse Afsset :	/	
FALSON	Françoise N'a pas participé aux travaux	17 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
FASTIER	Antony Aucun lien déclaré	14 décembre 2006 11 juillet 2007 04 mars 2008
Analyse Afsset :	/	
GRIMBUHLER	Sonia	18 octobre 2007
Analyse Afsset :	/ Aucun lien déclaré	
HAGUENOER	Jean-Marie Aucun lien déclaré	29 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
IWATSUBO	Yuriko Aucun lien déclaré	18 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
KERDINE-ROEMER	Saadia N'a pas participé aux travaux	03 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
MACÉ	Tatiana Aucun lien déclaré	13 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
MATRAT	Mireille Aucun lien déclaré	19 janvier 2007 14 septembre 2007

Analyse Afsset :	/	
NISSE	Catherine Aucun lien déclaré	29 octobre 2007
Analyse Afsset :	/	
PAQUET	François Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 10 juillet 2007 05 juin 2008
Analyse Afsset:	/	
PILLIÈRE	Florence Aucun lien déclaré	26 octobre 2007 17 mars 2008
Analyse Afsset:	/	
RAMBOURG	Marie-Odile Aucun lien déclaré	16 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
SLOIM	Michel Aucun lien déclaré	15 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
SOYEZ	Alain Aucun lien déclaré	02 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
STOKLOV	Muriel Aucun lien déclaré	20 décembre 2006 10 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
VIAU	Claude Aucun lien déclaré	08 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
VINCENT	Raymond Aucun lien déclaré	15 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	

Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des membres du CES 2010-2013 par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DÉCLARATION PUBLIQUE D'INTÉRÊTS

LD : lien durable

IP : intervention ponctuel

IF : intérêts financiers

VB : versement au budget de l'organisme d'appartenance de l'expert

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :		
AMZAL	Billy LD IRD/PHPT : Salarié (2010-2011) EFSA : Salarié (2006-2009) Novartis Pharma : Salarié (2004-2006) Ministère de l'Agriculture et INERIS : Salarié (2001-2004). Nestlé : Mission en 2003 IP EFSA : Membre du GT Cadmium (septembre 2010 à janvier 2011) (Vacations) EUROTOX 2011 : Intervention invitée sur la modélisation en évaluation des risques (1 journée en 2011) (déplacements et frais remboursés)	10 février 2011
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
BARIL	Marc Aucun lien déclaré	11 février 2011
Analyse Anses :	/	
BERODE	Michèle LD IST : Retraitée depuis juin 2010	11 février 2011
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
BINET	Stéphane Aucun lien déclaré	11 février 2011

Analyse Anses : /		
BRETON Patrick		11 février 2011
IP		
Ministère de l'environnement et du développement durable : Membre d'un groupe d'experts toxicologues pour le (aucune rémunération)		
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		
ELGHISSASI Fatiha		8 février 2011
Aucun lien déclaré		
Analyse Anses : /		
FALCY Michel		11 février 2011
LD		
AMET : Membre depuis 1992		
INRS : salarié depuis 1980		
IP		
Union européenne (ECB) : Expert sur l'évaluation des risques du 2-butoxyéthanol et de son acétate, l'évaluation des risques du cyclohexane et une expertise sur classification et étiquetage (multiples substances) donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (INRS)		
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		
FONTANA Luc		8 février 2011
IF		
Michelin, GDF, EDF, France Telecom, Renault : quelques actions		
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		
IWATSUBO Yuriko		31 janvier 2011
Aucun lien déclaré		
Analyse Anses : /		
LEPOITTEVIN Jean-Pierre		11 février 2011
IP		
L'Oréal (2002-2006), Firmenich (2006-2009) et le COLIPA (2004-2007, 2008-2011 et 2009-2011) : Thèses donnant lieu à versements à l'organisme d'appartenance (Université de Strasbourg)		
L'Oréal : activité de conseil pour sur la sécurité des produits donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (2000-2009)		
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		

PAQUET François	8 février 2011
LD	
CEA : Salarié (1992-1995)	
IRSN : Salarié (depuis 1995)	
IP	
ENSCP (École nationale supérieure de chimie de Paris) (depuis 2003 - Vacances), Ecole des Mines de Nantes (2007-2008 - Vacances), École des Ingénieurs de Bourges (2007-2008 - Vacances), Ecole nationale vétérinaire de Toulouse (2008-2010 - Pas de rémunération), Université Paris VI (depuis 2009 - Vacances) et INSTN (Institut national des sciences et techniques nucléaires) (depuis 2010 - Vacances): Activité d'enseignement	
ICRP (International Commission on Radiological Protection): Rapports d'expertise sur les normes de protection (depuis 1995 - Pas de rémunération)	
OCDE : Participation au groupe « Science et protection » (2003-2005- Pas de rémunération)	
INRA : Enseignement sur la radioprotection donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (2008)	
ANR : Revue de projet (2006-2008 - Pas de rémunération)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.
PERSOONS Renaud	7 février 2011
IP	
Sociétés des secteurs « Fabrication silicium », « Production électrodes », « Autoroutes », « Tunnels » : Travaux scientifiques sur l'exposition aux HAP et indicateurs biologiques d'exposition	
Entreprises du secteur du compostage des déchets : travaux sur les composés organiques volatils d'origine microbiologique	
Entreprises du secteur « Nettoyage à sec » : travaux sur l'exposition au perchloréthylène atmosphérique et indicateurs biologiques d'exposition.	
Entreprises du secteur « Cobalt et carbures métalliques frites » : Rapports d'expertise sur l'exposition atmosphérique au cobalt et indicateurs biologiques d'exposition	
Entreprises des secteurs « Fabrication du silicium », « Autoroutes », « Tunnels », « Skis » : Rapports sur les HAP, métaux, solvants et indicateurs biologiques d'exposition	
Entreprises des secteurs « Déchets », « soudage » et « fonderies » : Rapports sur l'exposition atmosphérique aux particules et métaux, indicateurs biologiques d'exposition.	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la

thématique de la saisine.		
PILLIERE Florence		21 février 2011
Aucun lien déclaré		
Analyse Anses : /		
VERNEZ David		26 janvier 2011
<i>LD</i>		
IURST (Institut universitaire romand de santé au travail) : Salarié (1994-2006 et depuis 2009)		
Afsset : Mise à disposition de l'IURST (2006-2009)		
GESTE Engineering : Salarié (2002-2004)		
Commission MAK (commission VME Suisse) : Membre du comité scientifique (depuis 2010 – Pas de rémunération)		
<i>IP</i>		
Divers entreprises : Visites de postes et conseil (p.ex. appui département. médecine du travail) pour l'IURST (2010- Pas de rémunération)		
INRS : Membre du comité de suivi (Pas de rémunération)		
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		
VIAU Claude		11 février 2011
<i>IP</i>		
American Conference of Governmental Industrial Hygienists : Membre du comité BEI (depuis 2003- Pas de rémunération)		
ICCA (International Council of Chemical Associations) : Participation à la Biomonitoring Science Meeting (Etats- Unis) (2 jours en 2006 – Pas de rémunération)		
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		
VINCENT Raymond		26 janvier 2011
<i>LD</i>		
INRS : Salarié depuis 1974		
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		
VYSKOCIL Adolf		11 février 2011
Aucun lien déclaré		
Analyse Anses : /		



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr