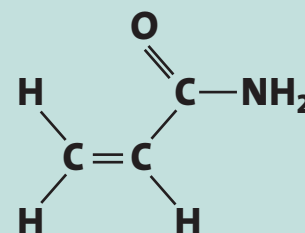


FICHE TOXICOLOGIQUE

FT 119

Acrylamide

Fiche établie par les services techniques et médicaux de l'INRS
(N. Bonnard, D. Jargot, S. Miraval, F. Pillière, O. Schneider)



C_3H_5NO

Numéro CAS
79-06-1

Numéro CE (EINECS)
201-173-7

Numéro Index
616-003-00-0

Synonymes
Prop-2-énamide
Éthylène carboxamide
2-Propénamide

CARACTÉRISTIQUES

UTILISATIONS [1, 3]

L'acrylamide est principalement utilisé pour la fabrication de polyacrylamides, homo-polymères ou copolymères de hauts poids moléculaires pouvant contenir de faibles quantités de monomère résiduel (en général 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 de gels de polyacrylamides servant dans l'électrophorèse des protéines, et dans une moindre mesure dans la formulation d'agents d'étanchéification (construction de tunnels, barrages...).

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES [1 à 4]

L'acrylamide se présente sous la forme de cristaux blancs, inodores, qui se subliment lentement à température ambiante. Il est très soluble dans l'eau (2 155 g/l à 30 °C) et soluble dans de nombreux solvants organiques (méthanol à 1 555 g/l, éthanol à 862 g/l, acétone à 631 g/l, acétate d'éthyle à 126 g/l...).

Les principales caractéristiques physiques de l'acrylamide sont les suivantes.

Masse molaire	71,09
Point de fusion	84,5 °C
Point d'ébullition	125 °C sous 3,33 kPa
Densité (D_4^{20})	1,125
Densité de vapeur (air = 1)	2,45
Tensions de vapeur	0,9 Pa à 25 °C environ 4 Pa à 40 °C environ 270 Pa à 87 °C
Coefficient de partage : log Pow	- 0,67 à - 1,65 (selon les sources)
Point d'éclair (en coupelle fermée)	138 °C (polymérisation au-dessus de 84 °C)

L'acrylamide est également commercialisé sous la forme de solutions aqueuses à 30-60 % d'acrylamide stabilisé (pH = 5 à 6,5).



T - Toxique

ACRYLAMIDE (*)

- R 45 - Peut causer le cancer.
 - R 46 - Peut causer des altérations génétiques héréditaires.
 - R 20/21 - Également nocif par inhalation et par contact avec la peau.
 - R 25 - Également toxique en cas d'ingestion.
 - R 36/38 - Irritant pour les yeux et la peau.
 - R 43 - Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.
 - R 48/23/24/25 - Également toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
 - R 62 - Risque possible d'altération de la fertilité.
 - S 53 - Éviter l'exposition, se procurer des instructions spéciales avant l'utilisation.
 - S 45 - En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible lui montrer l'étiquette).
- 201-173-7 - Étiquetage CE.

(*) Lorsque l'acrylamide est mis sur le marché sous forme non stabilisée, le nom de la substance doit être suivi de la mention « non stabilisé ».

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES [1, 3, 4]

En l'absence de lumière et jusqu'à des températures voisines de 80 °C, l'acrylamide ne se polymérise pas facilement. Cependant, il peut, dans certaines conditions (humidité, températures supérieures à 80 °C, exposition à la lumière, présence d'initiateurs tels les peroxydes...), se polymériser violemment, de façon exothermique.

Afin d'éviter cette polymérisation, les solutions aqueuses doivent être stabilisées par la présence simultanée d'un inhibiteur de polymérisation (cuivre, hydroquinone, tert-butylpyrocatechol...) et d'oxygène.

L'acrylamide peut également réagir dangereusement avec les agents oxydants forts ainsi que les bases fortes.

La décomposition thermique de l'acrylamide donne lieu à un dégagement de fumées acides ainsi que d'oxydes d'azote.

Récipients de stockage

L'acrylamide est généralement stocké dans des récipients en matière plastique.

Les solutions sont conservées dans des récipients en verre.

VALEURS LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

PAYS	VLEP	Moyenne pondérée sur 8 heures	
		ppm	mg/m ³
France (VLEP indicative-circulaire)		0,1	0,3
États-Unis (ACGIH)		–	0,03

MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE DÉTERMINATION DANS L'AIR

- Prélèvement par barbotage dans l'eau. Dosage par chromatographie en phase liquide avec détection UV [26].
- Prélèvement au travers d'un échantillonneur comprenant un filtre en fibre de verre et deux plages de résine XAD-7. Désorption dans un mélange de méthanol et d'eau. Dosage par chromatographie en phase liquide avec détection UV [27].
- Prélèvement au travers d'un tube rempli de deux plages de résine XAD-2 étuvée. Désorption par un mélange de méthanol et de toluène. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection thermo-ionique [28].

RISQUES

RISQUES D'INCENDIE [1, 2]

L'acrylamide est un produit peu inflammable.

En cas d'incendie où le produit serait impliqué, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques ainsi que l'eau pulvérisée. Les fûts exposés seront alors refroidis à l'eau afin d'éviter tout risque de polymérisation.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion de l'acrylamide (oxydes d'azote et de carbone, traces d'acide cyanhydrique...), les intervenants, qualifiés et informés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection spéciales.

PATHOLOGIE – TOXICOLOGIE

Toxicocinétique – Métabolisme [1, 5]

Chez l'animal comme chez l'homme, l'acrylamide est bien absorbé par toutes les voies d'exposition ; il se distribue dans tout l'organisme et est éliminé principalement dans l'urine sous forme de 4 métabolites principaux. Il forme des adduits à l'hémoglobine et à l'ADN.

Chez l'animal

Absorption

Dans toutes les espèces animales étudiées (rat, souris, chien, porc miniature), l'acrylamide est rapidement et fortement absorbé par voie orale et à taux moindre par voie cutanée. Chez le rat, 25 % d'une dose cutanée sont absorbés en 24 heures dont un tiers reste dans la peau.

Distribution

Il est rapidement distribué dans l'organisme de l'animal (demi-vie plasmatique : environ 2 heures) ; les concentrations les plus élevées sont mesurées dans le foie et les reins. Dans les testicules et le tissu adipeux, le pic est d'apparition retardée. L'acrylamide et ses métabolites ne s'accumulent pas dans le tissu nerveux. Chez la souris, le chien et le porc, il traverse la barrière placentaire des mères et la barrière méningée des fœtus.

Métabolisme (voir fig. 1)

Les voies métaboliques de l'acrylamide sont qualitativement semblables chez l'homme et chez l'animal mais des différences quantitatives existent.

La voie majeure est une conjugaison avec le glutathion catalysée par la glutathion-S-transférase (GST) hépatique menant à la formation de deux métabolites principaux : N-acétyl-S-(2-carbamoyléthyl)cystéine (AAMA) et N-acétyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)cystéine (GAMA) chez le rat et la souris. La formation de glycidamide, métabolite génotoxique, par l'intermédiaire du cytochrome CYP2E1, est une voie saturable (51 % des molécules à 5 mg/kg et 13 % à 100 mg/kg) [6]. Elle est plus importante chez la souris que chez le rat ; le rapport des métabolites urinaires GAMA / AAMA est de 0,2 chez le rat et 0,5 chez la souris [7].

L'acrylamide et le glycidamide forment des adduits avec les groupements sulfhydryles de l'hémoglobine ; ces adduits persistent dans les érythrocytes avec une demi-vie estimée à 10,5 jours. In vivo, la formation d'adduits acrylamide-ADN n'a pas été décelée ; cependant, des adduits glycidamide-ADN ont été observés chez le rat.

Élimination

La substance est quasi complètement transformée chez le rat, moins de 2 % de la dose sont éliminés inchangés dans la bile ou l'urine. L'acrylamide et ses métabolites subissent un cycle entéro-hépatique (15 % passent dans la bile et seulement 6 % dans les fèces). Après exposition par voies orale, cutanée ou inhalatoire, 40 à 90 % des molécules radiomarquées sont éliminées en une semaine dans

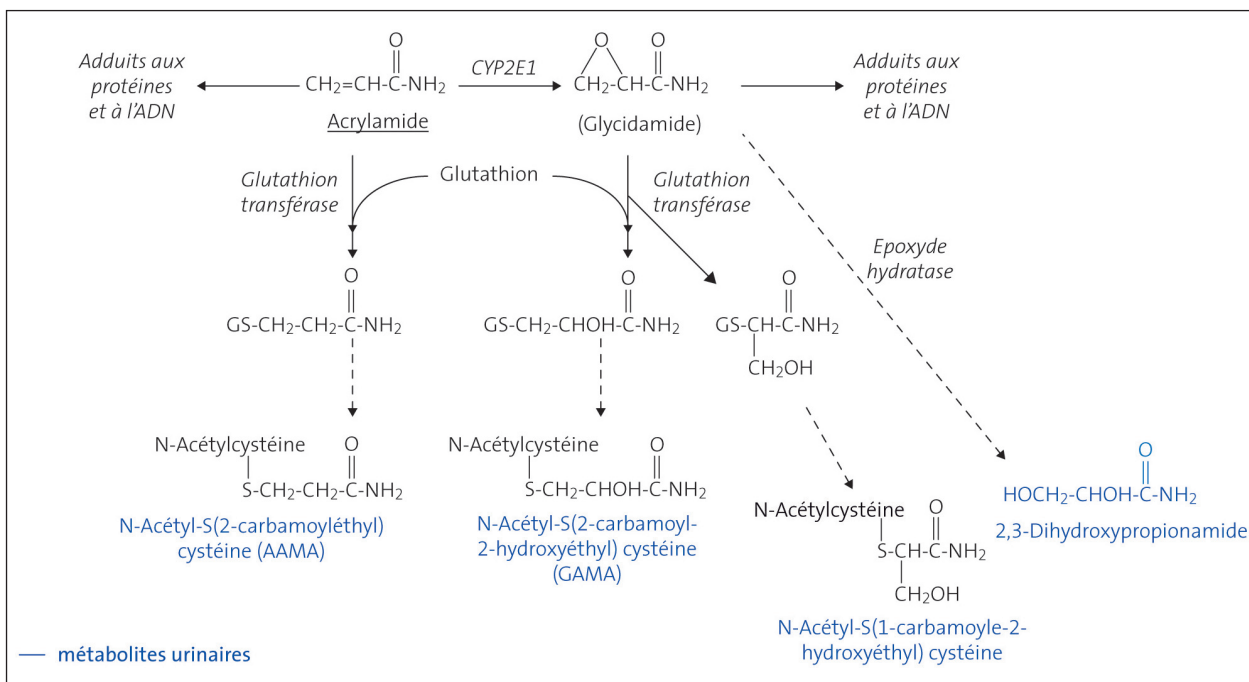


Fig. 1 Métabolisme de l'acrylamide [1, 5]

l'urine, 4 à 6 % dans l'air expiré sous forme de CO₂ et 6 % dans les fèces.

L'acrylamide traverse la barrière placentaire, les concentrations sanguines des fœtus sont corrélées à celles des mères ; des adduits acrylamide-hémoglobine ont été mesurés dans le cordon ombilical de nouveaux-nés. Une excrétion d'acrylamide et de ses métabolites a également été montrée dans le lait maternel.

Chez l'homme

L'acrylamide est rapidement absorbé par voies orale, inhalatoire et cutanée. L'absorption orale (une dose en solution aqueuse, 0,5-1 ou 3 mg/kg) et cutanée (3 mg/kg, une fois par jour pendant 3 jours) a été mesurée, avec des molécules radiomarquées, chez des volontaires mâles. L'absorption par voie digestive est rapide et importante ; des signes d'intoxication aiguë sont apparus dans les 3 heures après l'ingestion volontaire d'acrylamide, témoignant d'une absorption rapide du produit par cette voie [1, 16].

L'absorption par voie cutanée ne doit pas être négligée ; in vitro à travers la peau humaine, 25 et 35 % de l'acrylamide contenu dans un gel de polyacrylamide (renfermant respectivement de 1,28 et 2 ppm d'acrylamide) sont absorbés [1].

Après exposition orale, une relation dose-réponse est observée pour la formation d'adduits à l'hémoglobine (N-(2-carbamoyléthyl)valine (AAVal) et N-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)valine (GAVal)) ; après exposition cutanée, les deux adduits sont mesurés en quantité moindre [9]. Les deux adduits sont formés en quantité identique [6]. Chez les sujets exposés à l'acrylamide, des adduits à l'hémoglobine, N-(2-carboxyéthyl)valine et N-(2-carboxy-2-hydroxyéthyl)valine, sont formés. Une relation dose effet est retrouvée entre les taux d'adduits à l'hémoglobine formés et les effets neurologiques périphériques. En dessous d'un taux d'adduits à l'hémoglobine de 0,3 nmol/g d'hémoglobine, aucun signe neurologique n'est observé.

Chez les sujets non professionnellement exposés, des taux non nuls d'adduits à l'hémoglobine N-(2-carboxyéthyl)valine (0,02-0,07 nmol/g d'hémoglobine) sont retrouvés, liés probablement au tabagisme.

Dans une étude chez 41 travailleurs chinois exposés à l'acrylamide à des concentrations atmosphériques allant de 0,11 à 11 mg/m³ sur 8 heures (VLEP à 0,3 mg/m³), les concentrations sanguines d'adduits à l'hémoglobine N-(2-carboxyéthyl)valine sont de l'ordre de 0,3 à 34 nmol/g d'hémoglobine [1, 16, 19, 20].

Le métabolisme est semblable à celui de l'animal avec formation de 2 métabolites urinaires majeurs sous forme de dérivés de l'acide mercapturique : AAMA (52 % de la dose) et GAMA (5 % de la dose) [7], avec un rapport GAMA / AAMA de 0,16 en moyenne, se rapprochant de celui du rat.

L'excrétion urinaire des 2 métabolites majeurs en 24 heures correspond à 40-50 % de la dose orale, et 4,5 % de la dose cutanée [8]. Après une exposition orale, les métabolites sont éliminés dans l'urine en au moins 2 phases avec des demi-vies de 3,5 heures et supérieures à 10 heures. La vitesse d'élimination est cinq fois plus lente chez l'homme que chez le rat [8]. Le dosage de la S-carboxyéthyl cystéine (CEC) urinaire (obtenu par hydrolyse de l'AAMA (N-acétyl-S-(2-carbamoyléthyl)cystéine ou S-acétyl-S-(propionamide) cystéine)) en fin de poste de travail est proposé pour la surveillance biologique de sujets exposés à l'acrylamide ; la CEC est retrouvée dans les urines de sujets exposés ; une valeur de 4 mmol/mol de créatinine est établie pour la CEC urinaire en fin de poste comme valeur guide biologique (BMGV) associée à des bonnes pratiques d'hygiène industrielle par le Health and Safety Laboratory (HSL, Royaume-Uni) [16]. La CEC est également retrouvée dans les urines de sujets non exposés à des concentrations voisines de celles observées chez des sujets exposés à la VLEP/10 (rôle probable du tabac et de l'alimentation) [21].

Toxicité expérimentale

Aiguë [1]

L'acrylamide est toxique pour l'animal en exposition aiguë ; il provoque une atteinte du système nerveux central et périphérique. Il est irritant pour l'œil et la peau, et sensibilisant cutané.

Voie	Espèce	DL50/CL50
Orale	Rat	150-250 mg/kg
	Souris	107 mg/kg
	Lapin, cobaye	150-180 mg/kg
Cutanée	Rat	400 mg/kg
	Lapin	1148 mg/kg

Tableau I. Toxicité aiguë de l'acrylamide [1]

Pour toutes les espèces étudiées, quelle que soit la voie d'administration, les effets aigus observés traduisent une atteinte du système nerveux central (tremblements, ataxie, asthénie, convulsions) associée à une incoordination motrice (lésions des axones). Lorsque l'animal ne meurt pas, tous les signes sont réversibles en quelques jours.

L'acrylamide est légèrement irritant pour la peau du lapin induisant l'apparition d'érythème ; il est irritant pour l'œil (solution aqueuse à 50 %, opacité cornéenne, chemosis), avec une réversibilité après 7 jours. C'est un sensibilisant cutané pour le cobaye (test de maximisation positif).

Subchronique et chronique [1]

L'acrylamide est essentiellement un agent toxique pour le système nerveux et les testicules.

Il n'y a pas d'étude sur l'animal après exposition par inhalation ; par voie cutanée les données sont insuffisantes pour pouvoir conclure.

L'exposition des animaux à l'acrylamide par voie orale provoque l'apparition de signes cliniques de neurotoxicité (perte de l'usage des membres, tremblements et manque d'équilibre) dans toutes les espèces (primates, chiens, chats, rongeurs). À l'examen microscopique, on observe des modifications dégénératives (perte de myéline sur les fibres nerveuses des cellules ganglionnaires et axonales) des nerfs périphériques et optique. La dose sans effet est 0,5 mg/kg/j pendant 2 ans chez le rat et 0,3 mg/kg/j pendant 1 an chez le chat. Ces lésions sont réversibles à l'arrêt de l'exposition après 30 semaines chez les primates et après 5 semaines chez les rongeurs.

Chez la souris (gavage, 36 mg/kg/j, 2 fois/sem, 8 sem) et le rat (eau de boisson, 20 mg/kg/j, 90 j), en plus des effets neurologiques, on observe une atrophie testiculaire avec diminution du nombre de spermatides, de spermatozytes et de spermatozoïdes et apparition de cellules géantes multinucléées.

Génotoxicité [1, 5, 10 à 13, 24]

L'acrylamide est clastogène in vitro et in vivo ; il est mutagène pour les cellules germinales des animaux, et induit des lésions génétiques héréditaires. Son métabolite principal, le glycidamide, serait responsable de la génotoxicité.

In vitro, l'acrylamide :

- n'est pas mutagène pour les bactéries (test d'Ames, avec ou sans activateurs métaboliques) ;
- est peu ou pas mutagène pour les cellules de mammi-fère en culture (cellules ovariennes de hamster chinois

résultat douteux, V79 négatif, lymphome de souris positif, cellules embryonnaires de souris transgénique positif) ;

- est clastogène avec et sans activateurs métaboliques (aberrations chromosomiques, micronoyaux, échanges entre chromatides sœurs, perturbation du fuseau mitotique : résultats positifs) ;
- induit de façon équivoque des cassures de l'ADN (cellules V79 faiblement positif, hépatocytes de rat négatif, lymphocytes humains négatif) ;
- n'induit pas de synthèse non programmée de l'ADN dans les hépatocytes de rat ;
- provoque la transformation cellulaire dans différentes lignées (cellules embryonnaires de hamster syrien, BALB 3T3, NIH 3T3, C3H/10T1/2).

Son métabolite principal, le glycidamide, se fixe à l'ADN et occasionne des réponses positives dans tous ces tests en dehors de la transformation cellulaire (non testé).

In vivo, l'acrylamide provoque chez la drosophile, une augmentation équivoque du taux des mutations somatiques et récessives liées au sexe. Administré par voie intrapéritonéale (ip) à des souris (jusqu'à 100 mg/kg) et des rats (50-100 mg/kg), il provoque :

- des mutations chez la souris Big Blue ;
- une clastogénèse dans les cellules somatiques : aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de souris, micronoyaux dans le sang périphérique (souris +, rat -), polyploïdie et synthèse non programmée de l'ADN dans les cellules de la moelle osseuse de souris ;
- des mutations et une clastogénèse dans les cellules germinales : létalité dominante (souris et rat) ; aneuploïdie, micronoyaux et échanges entre chromatides sœurs dans les spermatogonies (souris et rat), aberrations chromosomiques dans les spermatozytes, diminution des cellules tétraploïdes dans les testicules entraînant une baisse du nombre de spermatozytes (souris), micronoyaux dans les spermatozytes, translocation héréditaire et mutations au niveau des spermatozytes et des spermatozoïdes (souris).

Le glycidamide induit l'apparition de micronoyaux dans la moelle osseuse de la souris, en relation avec la dose (12-50 mg/kg, ip), et à un taux moindre dans celle du rat (50-100 mg/kg, ip) ainsi qu'une synthèse non programmée de l'ADN dans les spermatozytes du rat.

Cancérogénèse [1, 5, 15]

L'acrylamide est cancérogène pour de nombreux organes chez le rat et la souris. Il est classé comme probablement cancérogène pour l'homme, Carc. Cat. 2, R 45 par l'UE et groupe 2A par le CIRC.

Administré par voie orale, l'acrylamide provoque chez le rat (0-0,01-0,1-0,5-2 mg/kg/j dans l'eau de boisson pendant 2 ans) une augmentation, chez le mâle, du taux d'adénomes folliculaires de la thyroïde et de mésothéliomes testiculaires et, chez la femelle, des tumeurs de la glande mammaire, du système nerveux central, de la thyroïde, de la cavité orale, de l'utérus et de la glande clitoridienne.

Chez la souris A/J (gavage, 0-6,25-12,5-25 mg/kg ou par voie ip 0-1-3-10-30-60 mg/kg, 3 fois/sem, 8 sem) dans des études de dépistage à court terme, il induit une augmentation du taux et du nombre d'adénomes pulmonaires.

Il a également été montré comme agent initiateur de cancérogénèse cutanée (papillomes à cellules squameuses et carcinomes) chez la souris après administration orale, ip ou locale (12-25-50 mg/kg, 6 fois en 2 sem) avec ou sans

traitement cutané par le TPA (12-O-tétradécanoylphorbol 13-acétate, 1 µg, 3 fois/sem, 20 sem). Un essai de cancérogenèse à long terme chez la souris, plus sensible que le rat, est en cours pour le National Toxicology Program (0-0,0875-0,175-0,35 ou 0,70 mM, pendant 2 ans).

Effets sur la reproduction [1, 5, 15]

L'acrylamide est toxique pour la reproduction : il produit des modifications génétiques dans le sperme du mâle, une baisse de poids des petits et des effets neurologiques à des doses neurotoxiques pour les mères.

Fertilité

Effets chez le mâle : une administration d'acrylamide dans l'eau de boisson pendant plusieurs jours ou sur plusieurs générations engendre chez le rat et la souris une diminution de la taille des portées et une augmentation des pertes post-implantatoires. L'accouplement d'animaux traités avec des femelles non traitées montre que ces effets seraient dus à une modification du sperme avec pour résultat une diminution du passage des spermatozoïdes du vagin vers l'utérus, une baisse de leur mobilité et de leur vitesse de migration ; la modification génétique (translocation réciproque et mutation génique) atteint les cellules germinales et, en particulier, les spermatides. Les NOAELs sont 9-14 mg/kg/j chez la souris et 2-5 mg/kg/j chez le rat.

À de plus fortes doses (35 mg/kg, 2 fois/sem, 8 sem), on observe chez la souris, une atrophie testiculaire et une dégénérescence de l'épithélium germinale.

Effets chez la femelle : il n'y a pas d'effet sur la fertilité de la femelle jusqu'à 100 ppm (10-14 mg/kg/j) dans l'eau de boisson du rat et 30 ppm (7-8 mg/kg/j) dans celle de la souris.

Développement

Le traitement des femelles par voie orale pendant la gestation, ou sur une période plus longue incluant la gestation et la lactation, montre que l'acrylamide est toxique pour le développement. Chez la souris femelle, l'acrylamide traverse la barrière placentaire et se distribue dans le fœtus avec accumulation dans la peau au 17^e jour de gestation. Il induit une baisse de prise de poids des petits à des doses orales maternelles de 1-5 mg/kg/j chez le rat et 45 mg/kg/j chez la souris. À des doses supérieures, induisant une neurotoxicité maternelle chez le rat (10-15 mg/kg/j), on observe une altération de l'activité motrice chez les petits.

Toxicité sur l'homme

Aiguë [1, 3, 16]

Lors d'expositions professionnelles à l'acrylamide, les principaux signes de toxicité aiguë sont une irritation cutanée qui précède pratiquement constamment les signes d'atteinte neurologique.

En milieu professionnel, les sujets sont principalement exposés par voies inhalatoire et cutanée.

Des cas d'intoxication aiguë sont rapportés après ingestion volontaire d'acrylamide. Dans un cas, les symptômes sont apparus 5 heures après l'ingestion (d'une dose de l'ordre de 375 mg/kg) associant hallucinations avec hypotension, suivies par des convulsions, puis au 3^e jour par

une gêne respiratoire (avec toux), une atteinte neurologique périphérique (persistante 2 mois plus tard) et une atteinte hépatique [1].

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 et des mains. Ces symptômes précèdent pratiquement constamment les signes d'atteinte neurologique [1, 16].

Des patch-tests avec une solution d'acrylamide à 1 % dans la vaseline entraînent des réactions positives à 48 heures, persistantes 6 jours après ; ces mêmes patch-tests sont négatifs chez 20 sujets témoins. Un open test avec une solution d'acrylamide à 30 % est positif à 21 et 4 jours chez un sujet, tandis qu'il est négatif chez 2 témoins. Un sujet a développé un eczéma des mains apparu 4 mois après le début de l'exposition professionnelle à des gels de polyacrylamide et ce malgré le port de gants ; les patch-tests ont montré des résultats équivoques mais une amélioration a été observée au changement de poste de travail [1, 16].

Un auteur rapporte également un cas de lésions exsudatives prurigineuses des mains et poignets chez un sujet professionnellement exposé à l'acrylamide, avec récurrence des symptômes 10 ans après lors d'une nouvelle exposition [16].

Plus récemment un cas d'eczéma des mains, des poignets et de la face est rapporté chez une biochimiste travaillant avec des gels de polyacrylamide depuis 9 mois ; les patch-tests avec de l'acrylamide à 1 % dans la vaseline sont positifs et 2 mois plus tard, ils sont toujours positifs même à 0,001 % dans la vaseline [17].

Chronique [3, 14]

Ce sont les atteintes neurologiques périphériques qui dominent le tableau lors d'expositions chroniques à l'acrylamide, souvent associées à des symptômes cutanés.

Les études épidémiologiques et les rapports de cas retrouvent dans tous les cas des atteintes neurologiques périphériques lors d'expositions par voies cutanée et/ou inhalatoire à l'acrylamide ; ces mêmes effets sont apparus lors d'expositions répétées par voie orale.

Les travailleurs exposés à des concentrations supérieures à 0,3 mg/m³ (sur 8 heures) ont une prévalence accrue de symptômes neurologiques périphériques comparés à ceux exposés à moins de 0,3 mg/m³, mais aucune corrélation dose effet n'est établie. De plus, la part de l'absorption cutanée dans l'apparition de ces symptômes ne peut être quantifiée [1].

Plusieurs rapports de cas sont retrouvés dans la littérature mais étant donné le peu d'informations sur l'intensité de l'exposition, il est difficile d'en tirer des conclusions claires.

La plupart d'entre eux décrivent des symptômes cutanés à type d'irritation, d'hyperhydrose et de vasodilatation des mains et des pieds (témoin d'une atteinte du système nerveux autonome), suivis quelques mois après par une perte de poids et d'appétit, une asthénie ainsi qu'une atteinte neurologique périphérique ; cette dernière d'apparition progressive associe une sensation de faiblesse et d'engourdissement des 4 membres et une diminution de la sensibilité thermique, algique et profonde. Peuvent apparaître des troubles de la coordination des gestes fins et un

tremblement des extrémités évocateurs d'une atteinte neurologique centrale. L'examen objective une aréflexie ostéo-tendineuse voire un nystagmus. Les vitesses de conduction nerveuse peuvent être normales, mais la biopsie nerveuse authentifie dans certains cas une fibrose, une perte de fibres nerveuses de diamètre large. Les symptômes sont le plus souvent totalement réversibles en plusieurs semaines à quelques mois, mais des séquelles sont toutefois possibles. Dans la plupart des cas, les niveaux d'exposition sont mal documentés et aucun examen histopathologique n'a été effectué [1, 16].

Dans les études en milieu professionnel, les auteurs rapportent surtout chez les travailleurs les plus fortement exposés à l'acrylamide, des signes d'irritation cutanée voire oculaire, nasale et respiratoire, qui précèdent les signes d'atteintes neurologiques périphériques parfois de plusieurs semaines. Ces dernières, d'apparition progressive, peuvent apparaître pour des expositions supérieures à 0,3 mg/m³ d'acrylamide et s'associer à une atteinte de la sensibilité profonde, à des troubles cérébelleux avec ataxie et nystagmus. Le rôle de l'exposition par voie dermale dans l'apparition des symptômes cutanés (érythème, desquamation et hypersudation des mains) ainsi que dans l'apparition des signes systémiques est très probable [1, 16, 19].

Une étude récente retrouve chez des travailleurs au poste de construction d'un tunnel (exposition moyenne de 20 ans), 4 et 16 mois après arrêt de l'exposition à l'acrylamide contenu dans des mastics pour injection (concentration atmosphérique non mesurée), une diminution significative mais faible des vitesses de conduction nerveuse sensitive des nerfs périphériques (nerfs cubital et saphène externe) et des amplitudes (nerf saphène externe); les perturbations observées sont compatibles avec une démyélinisation des axones des fibres nerveuses sensitives et motrices des nerfs périphériques. Toutes ces anomalies semblent réversibles 16 mois après arrêt de l'exposition [22].

Effet mutagène [1, 14, 15]

Chez les sujets exposés à l'acrylamide, des adduits à l'hémoglobine, N-(2-carboxyéthyl)valine et N-(2-carboxy-2-hydroxyéthyl)valine, sont formés.

Effet cancérigène [1, 3, 15, 16, 18, 23, 24, 25]

Les études épidémiologiques menées dans la population professionnellement exposée à l'acrylamide ne retrouvent pas d'excès de risque de cancer tous sites confondus.

La première étude de mortalité concerne 371 sujets exposés depuis les années 1955 jusque 1979 dans une fabrique d'acrylamide et de polyacrylamide, à des niveaux allant de 0,1 à 1 mg/m³ avant 1957; de 0,1 à 0,6 mg/m³ entre 1957 et 1970 puis inférieurs à 0,1 mg/m³. Après exclusion des sujets ayant été exposés aux colorants organiques, aucun excès significatif de mortalité par cancer n'est observé. À noter le faible nombre de sujets exposés, la durée d'exposition et la latence trop courte dans cette étude, qui rendent difficile l'interprétation de ces résultats [1].

Une deuxième étude de mortalité a été menée aux États-Unis et aux Pays-Bas chez 8854 travailleurs ayant été exposés entre les années 1925 et 1983 à l'acrylamide à des concentrations cumulées supérieures à 0,001 mg/m³ année comparés à 8094 témoins non exposés. Cette étude a été étendue jusqu'en 2002 (soit 1093 morts supplémentaires) pour la cohorte totale tandis que la cohorte

américaine a fait l'objet d'un suivi complémentaire de 11 ans jusqu'en 1994.

Cette étude ne retrouve pas d'excès significatif de mortalité par cancer, ni d'excès de mortalité toutes causes confondues. Seul un excès significatif de risque de cancer du pancréas (SMR = 2,26; CI 1,03 – 4,29) chez les sujets ayant une exposition cumulée à l'acrylamide supérieure à 0,30 mg/m³ année, est retrouvé dans la cohorte américaine suivie jusqu'en 1994, sans relation dose réponse; à noter que cet excès de risque est non significatif lors de l'étude sur la cohorte complète. Par ailleurs l'information sur le niveau d'exposition (et en particulier sur l'exposition cutanée) dans cette étude est peu documentée [16, 18, 25].

Les études de mortalité menées dans la population générale ne retrouvent pas de relation entre exposition à l'acrylamide contenue dans l'alimentation ou les boissons et excès de risque de cancer [23, 24].

Effets sur la reproduction

Aucune étude n'a été publiée concernant de possibles effets sur la reproduction chez l'homme.

RÈGLEMENTATION

HYGIÈNE ET SÉCURITÉ DU TRAVAIL

Rappel : les textes cités se rapportent essentiellement à la **prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale**. Les rubriques « Protection de la population », « Protection de l'environnement » et « Transport » ne sont que très partiellement renseignées.

1. Règles générales de prévention des risques chimiques

– Articles R. 231-54 à R. 231-54-17 du Code du travail.

2. Prévention du risque cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction

– Articles R. 231-56 à R. 231-56-12 du Code du travail.
– Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

3. Aération et assainissement des locaux

– Articles R. 232-5 à R. 232-5-14 du Code du travail.
– Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
– Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

4. Valeurs limites d'exposition professionnelle

– Circulaire du ministère du Travail du 12 janvier 1995 complétant et modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).

5. Maladies de caractère professionnel

– Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

6. Surveillance médicale post-professionnelle

– Article D. 461-25 du Code de la sécurité sociale et arrêté du 28 février 1995 (JO du 22 mars 1995) fixant le modèle type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen.

7. Classification et étiquetage

a) de l'acrylamide **pur** :

- Arrêté du 9 novembre 2004 (JO du 18 novembre 2004) modifiant l'arrêté du 20 avril 1994 (JO du 8 mai 1994) qui prévoit la classification suivante :
Cancérogène cat. 2, R 45
Mutagène cat. 2, R 46
Toxique pour la reproduction cat. 3, R 62
Toxique, R 25-48/23/24/25
Nocif, R 20/21
Irritant, R 36/38
Sensibilisant, R 43

b) des **préparations** contenant de l'acrylamide :

- Arrêté du 9 novembre 2004 modifié (JO du 18 novembre 2004).

8. Entreprises extérieures

- Arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant en application de l'article R. 237-8 du Code du travail la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

PROTECTION DE LA POPULATION

- Articles L. 5132.2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 du Code de la santé publique, notamment :
 - détention dans des conditions déterminées (art. R. 5132-66) ;
 - étiquetage (cf. 7) ;
 - cession réglementée (art. R. 5132-58 et R. 5132-59).

Limitation d'emploi

- Arrêté du 7 août 1997 modifié (JO du 17 août 1997) : interdiction de vente au grand public.

PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT

Installations classées pour la protection de l'environnement, Paris, imprimerie des Journaux officiels, brochure n° 1001 :

- n° 1130 : toxiques (fabrication industrielle de substances et préparations).
- n° 1131 : toxiques (emploi ou stockage de substances et préparations).

TRANSPORT

Se reporter éventuellement aux règlements suivants.

1. Transport terrestre national et international (route, chemin de fer, voie de navigation intérieure)

- ADR, RID, ADN : Acrylamide
N° ONU : 2074
Classe : 6.1
Groupe d'emballage : III

2. Transport par air

- IATA

3. Transport par mer

- IMDG

RECOMMANDATIONS

En raison de la toxicité élevée de l'acrylamide, des mesures rigoureuses de prévention s'imposent et des exigences particulières sont à respecter lors de sa fabrication, son stockage et sa manipulation.

L'employeur prendra les mesures nécessaires pour empêcher ou, à défaut, réduire le plus possible l'exposition à l'acrylamide (cf. dispositions réglementaires du Code du travail relatives à la prévention du risque cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction).

I. AU POINT DE VUE TECHNIQUE

Stockage

- Stocker l'acrylamide dans des locaux frais (températures de stockage recommandées : 20 à 30 °C) et bien ventilés, à l'abri des rayonnements solaires et de toute source de chaleur ou d'ignition (flammes, étincelles...) et à l'écart des produits incompatibles (oxydants forts, bases fortes...).

- Afin d'éviter toute polymérisation, conserver l'acrylamide solide à l'abri de l'humidité et de la lumière. Les solutions stabilisées ne doivent jamais être stockées sous atmosphère inerte car l'oxygène dissous est indispensable à la réaction d'inhibition de polymérisation.

- Contrôler régulièrement la concentration de l'inhibiteur. Ne pas dépasser en général six mois de stockage.

- Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel le liquide ne puisse se répandre au dehors.

- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

- Prévoir, à proximité immédiate de la zone de stockage, des appareils de protection respiratoire isolants autonomes pour les interventions d'urgence.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé l'acrylamide. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales en cas d'urgence feront l'objet d'exercices d'entraînement.

- Toutes dispositions doivent être prises pour empêcher ou, à défaut, réduire au niveau le plus bas l'exposition à l'acrylamide.

- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et de toute manière ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.

- Prévenir toute inhalation de vapeurs ou poussières. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs ou poussières à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée ; leur choix dépend des conditions de travail. Si un appareil

filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre AP3. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.

- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en acrylamide.

- Éviter tout contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, gants imperméables (caoutchouc butyle ou nitrile, polychlorure de vinyle, Viton®, Tychem® BR/LV ou SL ou TK... [29]) et lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.

- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : passage à la douche, lavage soigneux des mains après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.

- Prévoir l'installation de douches de sécurité et de fontaines oculaires.

- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de l'acrylamide sans prendre les précautions d'usage [30].

- Ne pas rejeter l'acrylamide à l'égout ou dans le milieu naturel.

- En cas de fuite ou de déversement accidentel important d'acrylamide, faire évacuer le personnel et ne faire intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié. Recouvrir immédiatement le produit de matériau absorbant inerte (sable, terre). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée.

- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (incinération contrôlée, par exemple).

II. AU POINT DE VUE MÉDICAL [2]

- À l'embauche, l'examen clinique comportera, entre autres, un examen soigneux de la peau et des yeux et recherchera des affections pulmonaires et neurologiques. On évitera d'exposer à l'acrylamide les personnes ayant une atteinte oculaire, pulmonaire, cutanée ou neurologique.

- Lors des examens périodiques, on recherchera particulièrement des signes d'irritation oculaire, pulmonaire ou cutanée ainsi que neurologiques périphériques. Sauf si le médecin l'estime nécessaire, il n'est pas indispensable dans l'état actuel de nos connaissances de pratiquer des examens complémentaires à la recherche d'une atteinte hépatique ou rénale.

- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional ou des services de secours médicalisés d'urgence.

- En cas d'ingestion, si la personne est consciente, tenter de provoquer des vomissements. Organiser au plus vite le transfert en milieu hospitalier par un moyen médicalisé. Si le sujet est inconscient, le placer en position latérale de sécurité.

- En cas d'inhalation, retirer le sujet de la zone polluée, et après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les intervenants. Dans tous les cas, consulter un médecin.

- En cas de contact cutané ou muqueux, laver la peau à grande eau, immédiatement et pendant quinze minutes au moins ; retirer en même temps les vêtements souillés ou suspectés de l'être, qui ne seront réutilisés qu'après avoir été décontaminés. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.

- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant quinze minutes au moins, paupières bien écartées. Si une douleur ou une rougeur oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste.

- Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité ; en cas d'arrêt respiratoire, commencer les manœuvres de respiration assistée. Quel que soit l'état initial, transférer en milieu hospitalier par ambulance médicalisée. Un traitement symptomatique et une surveillance médicale en milieu de soins intensifs peuvent s'avérer nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Acrylamide. European Union Risk Assessment Report. Vol. 24, 2002. Consultable sur le site <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>.
2. Acrylamide – International Chemical Safety Card. IPCS, CEC, ICSC 0091, 1999. Consultable sur le site <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/>.
3. Acrylamide – In : Base de données HSDB. Hamilton : Centre canadien d'Hygiène et de Sécurité ; 2007. Consultable sur le site <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
4. IUCLID Dataset – Acrylamide CAS n° 79-06-1. European Commission – European Chemicals Bureau ; 2000. Consultable sur le site <http://ecb.jrc.it>.
5. NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of acrylamide. National Toxicology Program ; 2005. Consultable sur le site <http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/acrylamide/acrylamide.html>.
6. Boettcher MI et al. – Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. *Mutation Research*, 2005 ; 580 : 167-176.
7. Boettcher MI et al. – Excretion of mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of deuterium-labelled acrylamide. *Archives of Toxicology*, 2006 ; 80 : 55-61.
8. Fennell TR et al. – Kinetics of elimination of urinary metabolites of acrylamide in humans. *Toxicological Sciences*, 2006 ; 93 (2) : 256-267.
9. Fennell TR et al. – Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicological Sciences*, 2005 ; 85 : 447-459.
10. Carere A – Genotoxicity and carcinogenicity of acrylamide: a critical review. *Annali Istituto Superiore di Sanità*, 2006 ; 42, 2 : 144-155.
11. Besaratinia A, Pfeifer GP – DNA adduction and mutagenic properties of acrylamide. *Mutation Research*, 2005 ; 580 : 31-40.
12. Baum M et al. – Acrylamide and glycidamide : genotoxic effects in V79-cells and human blood. *Mutation Research*, 2005 ; 580 : 61-69.
13. Yang HJ et al. – Genotoxicity and toxicological effects of acrylamide on reproductive system in male rats. *Journal of Veterinary Sciences*, 2005 ; 6 (2) : 103-109.
14. Acrylamide. Health and Safety Guide. IPCS ; 1991 ; n° 45, 16 p. Consultable sur le site <http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg045.htm>.
15. Acrylamide. In : IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 60. Lyon ; 1994 ; p. 389. Consultable sur le site <http://www.cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol71/018-dimethylsulf.html>.
16. Acrylamide. NICNAS, Priority existing chemical assessment report. Vol. 23 ; 2002 ; 174 p.
17. Aalto-Korte K et al. – Biochemist's occupational allergic contact dermatitis from iodoacetamide and acrylamide. *Contact Dermatitis*, 2002 ; 47 : 361-364.
18. Marsh GM, Lucas LJ, Youk AO, Shall LC – Mortality patterns among workers exposed to acrylamide, 1994 follow up. *Occup. Env. Med.*, 1999 ; 56 : 181-180.
19. Hagmar L et al. – Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of exposure. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2001 ; 27 (4) : 219-226.
20. Paulsson B, Larsen K-O, Tornqvist M – Hemoglobin adducts in the assessment of potential occupational exposure to acrylamides – three case studies. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2006 ; 32 (2) : 154-159.
21. Bull PJ et al. – 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) : 683-690.
22. Kjuus H et al. – Effects on the peripheral nervous system of tunnel workers exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2004 ; 30 (1) : 21-29.
23. Ruden C – Acrylamide and cancer risk. Expert risk assessments and the public debate. *Food and Chemical Toxicology*, 2004 ; 42 : 335-349.
24. Rice JM – The carcinogenicity of acrylamide. *Mutation Research*, 2005 ; 580 : 3-20.
25. Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM et al. – Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: updated follow up. *J. Occup. Environ. Med.*, 2007 ; 49 : 82-95.
26. HSE – Methods for the determination of hazardous substances. Acrylamide in air. MDHS 57. Consultable sur le site <http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/>.
27. OSHA Sampling and analytical methods, méthode partiellement validée PV2004. Salt Lake City : OSHA ; 1991. Consultable sur le site <http://www.osha.gov/>.
28. Base de données Metropol. Métrologie des polluants. Fiche n° 082. Acrylamide par chromatographie en phase gazeuse. Paris : INRS ; 2006. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>.
29. Forsberg K, Mansdorf SZ – Quick selection guide to chemical protective clothing. New York : John Wiley & Sons, 4^e éd. ; 2003.
30. Cuves et réservoirs – Recommandation CNAM R 276. INRS.

