

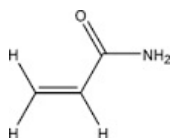
Acrylamide

Fiche toxicologique n°119 - Edition Septembre 2021

Généralités

Lorsque l'acrylamide est mis sur le marché sous une forme non stabilisée, le nom de la substance doit être suivi de la mention "non stabilisé".

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C ₃ H ₅ NO	Nom	Acrylamide
	Numéro CAS	79-06-1
	Numéro CE	201-173-7
	Numéro index	616-003-00-0
	Synonymes	Prop-2-énamide ; Ethylène carboxamide ; 2-Propénamide

Etiquette



Acrylamide

Danger

- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H312 - Nocif par contact cutané
- H315 - Provoque une irritation cutanée
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H332 - Nocif par inhalation
- H340 - Peut induire des anomalies génétiques
- H350 - Peut provoquer le cancer
- H361f - Susceptible de nuire à la fertilité
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
201-173-7

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H301 - 312 - 332 - 361 et 372, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1,2]

L'acrylamide est principalement utilisé pour la fabrication de polyacrylamides, homopolymères ou copolymères de hauts poids moléculaires dont les applications industrielles sont nombreuses, notamment comme :

- agent floculant dans le traitement de l'eau et dans celui des minéraux ;
- adjuvant dans l'industrie du papier ;
- dispersant, agent de fixation dans les industries des peintures et vernis ;
- préparation de gels de polyacrylamides servant dans l'électrophorèse des protéines (laboratoire).

Propriétés physiques

[1,2]

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 (2155 g/L à 30 °C) et soluble dans de nombreux solvants organiques (1555 g/L dans le méthanol, 862 g/L dans l'éthanol...etc).

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

Nom Substance	Détails	
Acrylamide	N° CAS	79-06-1
	Etat Physique	solide
	Masse molaire	71,09
	Point de fusion	84,5 °C
	Point d'ébullition	125 °C sous 3,33 kPa
	Densité	1,12
	Densité gaz / vapeur	2,45
	Pression de vapeur	0,9 Pa à 25 °C environ 4 Pa à 40 °C environ 270 Pa à 87 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	-0,67 à -1,65 (selon les sources)

Facteur de conversion : 1 ppm = 2,95 mg/m³

Propriétés chimiques

[3]

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

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

Des valeurs limites d'exposition professionnelle **contraignantes** (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour l'acrylamide.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP Description
Acrylamide	France (VLEP réglementaire contraignante - 2021)		0,1	mention peau
Acrylamide	Union européenne (2017)		0,1	mention peau
Acrylamide (fraction inhalable et vapeurs)	Etats-Unis (ACGIH -2005)	0,01	0,03	mention peau

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[4]

La méthode suivante a été proposée et validée pour la mesure de l'acrylamide sous différentes formes (vapeurs, aérosols de gouttelettes ou poussières) :

Prélèvement de l'air à l'aide d'un dispositif constitué d'une cassette fermée ($\varnothing = 37$ mm), contenant un filtre en fibre de quartz pour la collecte de la fraction inhalable des particules de la substance, associée en série à un tube contenant une résine XAD[®]7 pour ses vapeurs.

Le transfert de **la totalité** de l'acrylamide sur l'adsorbant est possible avec un pompage d'air propre au travers du dispositif pendant au moins 4 h. La cassette et le tube sont ensuite dissociés, fermés hermétiquement et placés dans des conditions de conservation adaptées (selon que le dispositif ait été stabilisé ou non). La désorption est effectuée à l'aide d'un mélange d'eau et de méthanol (filtre percolé dans sa cassette, résine XAD7 soumise aux ultra-sons). Le dosage est réalisé par chromatographie en phase liquide avec détection UV.

Incendie - Explosion

[5]

L'acrylamide est un produit combustible, peu inflammable (point d'éclair de 138 °C). Lorsqu'il se présente sous forme de fines poussières, il peut générer des atmosphères explosives.

Pour combattre un incendie dans lequel serait impliquée cette substance, les agents d'extinction préconisés sont préférentiellement l'eau pulvérisée avec additif (par exemple un AFFF, agent formant un film flottant) ou la mousse (eau avec adjonction d'un émulseur spécial compatible avec les produits polaires). Les poudres chimiques ou le dioxyde de carbone sont à éviter car ils peuvent remettre en suspension les particules et générer des atmosphères susceptibles d'exploser.

En raison des fumées émises lors de la combustion de l'acrylamide (oxydes d'azote et de carbone, traces d'acide cyanhydrique...), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[6, 7]

Chez l'animal comme chez l'homme, l'acrylamide est bien absorbé quelles que soient les voies d'exposition ; il se distribue dans tout l'organisme et ses métabolites sont éliminés principalement dans l'urine. Il forme des adduits à l'hémoglobine et à l'ADN. Il passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Chez l'animal

Absorption

L'acrylamide est rapidement et fortement absorbé par voie orale et, à taux moindre, par voie cutanée. Par voie orale, les pourcentages d'absorption varient en fonction de l'espèce et du mode d'administration. Ainsi, par gavage, 32 à 52 % de la dose administrée sont absorbés chez la souris alors que 60 à 98 % de la même dose sont absorbés chez le rat. Lorsque que l'acrylamide est mélangé à de la nourriture, ces pourcentages se réduisent à 23 % chez la souris et 28 à 47 % chez le rat [8, 9].

Par voie cutanée, 20 à 30 % de la dose appliquée sont absorbés en 24 heures chez le rat [10, 11].

Distribution

Une fois absorbé, l'acrylamide est rapidement distribué par le sang dans tout l'organisme et traverse la barrière placentaire [12].

Métabolisme

Les voies métaboliques de l'acrylamide sont qualitativement semblables chez l'homme et chez l'animal mais des différences quantitatives existent (cf. figure 1).

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. Le rapport des métabolites urinaires GAMA/ AAMA est de 0,2 chez le rat et 0,5 chez la souris [12].

La formation de glycidamide, métabolite génotoxique, par l'intermédiaire du cytochrome CYP2E1, est une voie secondaire saturable (51 % des molécules à 5 mg/kg et 13 % à 100 mg/kg) [13]. Elle est plus importante chez la souris que chez le rat.

L'acrylamide et le glycidamide forment des adduits avec la cystéine (au niveau des groupements sulfhydryles) et la valine (au niveau de la terminaison aminée) de l'hémoglobine ; ces adduits persistent dans les érythrocytes avec une demi-vie estimée à 10,5 jours. Chez la souris, les adduits avec le glycidamide sont plus nombreux que chez le rat, quelle que soit la dose ou la voie d'exposition (reflet d'une oxydation de l'acrylamide plus importante chez la souris).

In vivo, la formation d'adduits acrylamide-ADN n'a pas été décelée : elle a seulement été observée *in vitro*. Le glycidamide étant beaucoup plus réactif que l'acrylamide, des adduits glycidamide-ADN ont été mis en évidence *in vitro* et *in vivo*, chez le rat et la souris exposés à de l'acrylamide dans tous les organes [6]. La demi-vie des adduits à l'ADN, variable selon les adduits et les tissus considérés, est comprise entre 19 et 89 heures [12].

Excrétion

La substance est transformée dans sa quasi-totalité 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 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 nouveau-nés. Une excrétion d'acrylamide et de ses métabolites a également été montrée dans le lait maternel.

Chez l'homme

- **Absorption [14]** : 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 hommes [15, 16]. L'absorption par voie digestive est rapide et importante (40 % de la dose ingérée) ; 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. Par voie cutanée, entre 30 et 35 % de la dose administrée seraient absorbés. Aucune donnée quantitative n'est disponible par inhalation.
- **Distribution** : Une fois absorbé, l'acrylamide est rapidement distribué par le sang dans tout l'organisme.

- Métabolisme** : Comme chez l'animal, deux voies de métabolisation ont été identifiées. La principale correspond à la conjugaison avec le glutathion, à l'origine de la formation de cystéine-S-propionamide, avant une élimination sous forme d'acide mercapturique (AAMA) ou de son sulfoxyde. La seconde voie de métabolisation est la voie oxydative et conduit à la formation de glycidamide, un époxyde très réactif, à son tour réduit en glycéramide ou conjugué avec le glutathion en 2 isomères (GAMA et iso-GAMA). Après exposition orale, une relation dose-réponse peut être établie entre l'exposition et 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. Les deux adduits sont formés en quantités identiques et sont stables dans le temps. De nombreux autres adduits à l'hémoglobine ont été identifiés chez l'homme [12]. 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 [17]. Aucun adduit à l'ADN n'a été mis en évidence chez l'homme jusqu'à ce jour [12].
- Excrétion** : Des quantités faibles d'acrylamide sont mesurées dans les urines. A la suite d'une exposition par voie orale, l'acrylamide urinaire représenterait 8,5 à 10 % de la dose initiale ; ce pourcentage serait seulement de 4 % après une exposition cutanée [16]. La demi-vie d'élimination urinaire de l'acrylamide a été estimée entre 3 et 4 heures [15]. L'excrétion urinaire des 2 métabolites majeurs en 24 heures correspond à 30-45 % de la dose orale ingérée (le pourcentage atteint 50 % après 72 heures), et à 1 % de la dose cutanée appliquée (le pourcentage atteint 3,2 % après 72 heures). Le rapport des métabolites urinaires GAMA/ AAMA est compris entre 0,02 et 0,16, se rapprochant de celui du rat. Concernant le sulfoxyde d'AAMA urinaire éliminé en 24 heures, il représente 7 à 9 % de la dose ingérée et seulement 0,1 % de la dose appliquée. En ce qui concerne les autres métabolites identifiés (glycidamide, GAMA et iso-GAMA), suite à une exposition par voie orale ou cutanée, les quantités éliminées dans les urines en 24 heures sont inférieures à 3 %.

Surveillance biologique de l'exposition

[18 à 25]

Etant donné la bonne pénétration cutanée de l'acrylamide, la mise en place d'une surveillance biologique est intéressante.

Les dosages sanguins des adduits à l'hémoglobine du glycidamide et de l'acrylamide (GAVal et AAVal) sont proposés pour la surveillance biologique (SBE) des sujets professionnellement exposés ; ils reflètent l'exposition des trois derniers mois. Certaines études ont montré une corrélation avec l'exposition et une relation dose effet entre les taux d'adduits à l'hémoglobine formés et les effets neurologiques périphériques. La Commission allemande (DFG) recommande le dosage des adduits AAVal avec un taux de 400 (et 200) pmol/g Hb, pour une exposition à l'acrylamide de 0,07 mg/m³ (0,035 mg/m³) (valeur EKA Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe) ; elle a fixé une valeur BLW (Biologischer Leit-Wert) sur la base d'effets neurologiques (neuropathie périphérique) pour les adduits AAVal à 550 pmol/g Hb. Pour la population générale non professionnellement exposée, des taux non nuls d'adduits AAVal sont retrouvés, liés probablement au tabagisme ; la DFG a fixé une valeur BAR (Biologischer Arbeitsstoff Referenzwerte) à 50 pmol/g Hb pour les adduits AAVal. Par contre il n'existe que très peu de données sur le GAVal.

Les dosages des acides mercapturiques urinaires, N-acétyl-S-(2-carbamoyléthyl)cystéine (AAMA) et N-acétyl-S-2-(2-carbamoyl-2-hydroxy-éthyl)cystéine (GAMA) - métabolites majeurs, en fin de poste et fin de travail sont proposés pour la SBE. Ils reflèteraient l'exposition des derniers jours. Chez des salariés de la production d'acrylamide, 90 % des résultats de AAMA urinaires de fin de poste sont inférieurs à 540 µmol/mol créatinine (soit 1100 µg/g créatinine), ce qui correspondrait à une exposition de l'ordre de 0,07 mg/m³. De plus, les concentrations urinaires d'AAMA et de GAMA sont influencées par de nombreux facteurs individuels (alimentation, tabac, etc.). La DFG a fixé pour la population générale non professionnellement exposée une valeur BAR à 100 µg/g, créatinine pour l'AAMA urinaire.

Le dosage d'un autre acide mercapturique, le S-carboxyéthyl-cystéine (CEC) urinaire en fin de poste de travail a pu être proposé ; ce paramètre n'est pas spécifique (métabolite commun à l'acrylonitrile et aux acrylatex) et des taux de CEC urinaires non négligeables sont retrouvés chez les fumeurs non professionnellement exposés, à des concentrations voisines de celles observées chez des sujets exposés à la VLEP/10.

Le comité d'experts spécialisés (CES) VLEP de l'Anses recommande les adduits à l'hémoglobine de l'acrylamide dans le sang (AAVal) comme IBE pertinent (indice biologique d'exposition), sans valeur limite biologique chiffrée associée et deux VBR (valeur biologique de référence) pour les adduits AAVal à partir des données de population générale en fonction du statut tabagique : 285 pmol/g Hb pour les fumeurs et 85 pmol/g Hb chez les non-fumeurs.

Schéma métabolique

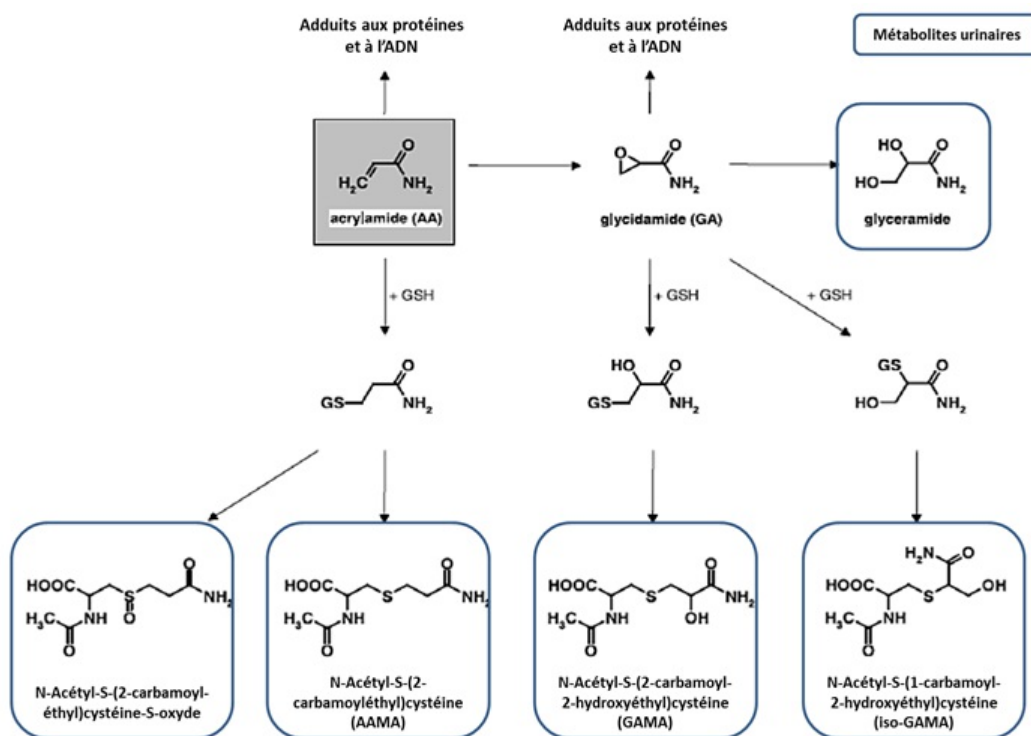


Figure 1 : Principales voies métaboliques de l'acrylamide [14, 18].

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[6]

En exposition aiguë, l'acrylamide est toxique pour l'animal ; il provoque une atteinte des systèmes nerveux central et périphérique. Il est irritant pour l'œil et la peau, et sensibilisant cutané.

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

Par inhalation, des rats exposés à 15,6 mg/m³ d'acrylamide (6 h/j, 5 j/sem, 12 expositions au total sur 16 jours) souffrent d'une perte d'équilibre et de coordination ; aucun effet n'est rapporté chez les chiens et les cobayes exposés de la même manière [6]. Par voie orale, des signes de neuropathie périphérique apparaissent suite à l'administration de 5 doses journalières de 45 ou 75 mg/kg pc/j chez le rat.

Voie	Espèce	DL50/CL50
Orale	Rat	175 – 413 mg/kg pc
	Souris	107 – 195 mg/kg pc
	Cobaye	180 mg/kg pc
Inhalation	Rat	> 6000 mg/m ³
Cutanée	Rat	400 mg/kg pc
	Lapin	1148 mg/kg pc

Tableau 2. Toxicité aiguë de l'acrylamide [6, 12]

Irritation, sensibilisation [26]

L'acrylamide est légèrement irritant pour la peau du lapin, induisant l'apparition d'érythème.

L'acrylamide est irritant pour les yeux de lapin : une solution aqueuse à 10 % entraîne une légère irritation de la conjonctive, qui disparaît totalement après 24 heures. Une solution à 40 % est à l'origine d'une irritation plus sévère de la conjonctive et d'une atteinte de la cornée (opacité, chemosis), réversible après 7 jours.

C'est un sensibilisant cutané pour le cobaye (test de maximisation positif) [1].

Toxicité subchronique, chronique

L'acrylamide est essentiellement un agent toxique pour le système nerveux. Des effets sur les systèmes immunitaire et gastro-intestinal sont aussi rapportés.

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 rapidement 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 des nerfs périphériques et optique (perte de myéline sur les fibres nerveuses des cellules ganglionnaires et axonales), de la rétine (perte de photorécepteurs - [12]). La plus faible dose sans effet (absence de dégénérescence nerveuse) est 0,5 mg/kg/j pendant 2 ans chez le rat [27]. Ces lésions sont réversibles à l'arrêt de l'exposition après 30 semaines chez les primates et après 5 semaines chez les rongeurs.

Des effets sur le système immunitaire sont rapportés chez des souris femelles (4, 12 et 36 mg/kg pc/j, pendant 30 jours, dans l'eau de boisson) telles que l'atrophie du thymus et de la rate à 36 mg/kg pc/j, l'augmentation du pourcentage de lymphocytes T à toutes les doses et de lymphocytes auxiliaires à 36 mg/kg pc/j, ou la diminution des lymphocytes NK (tueur naturel) à toutes les doses. Une inhibition des immunités humorale et cellulaire est mise en évidence par différents tests à la plus forte dose seulement (respectivement un test d'hémolyse et le test de prolifération induite des splénocytes par une substance mitogène) [28]. Ces effets immunotoxiques sont aussi observés chez le rat, à partir de 30 mg/kg pc/j [29].

Des études récentes ont mis en évidence le rôle potentiel du stress oxydant et de l'apoptose dans la toxicité de l'acrylamide, notamment son immunotoxicité ou son hépatotoxicité. Ainsi, chez des souris exposées à 12,5-25 et 50 mg/kg pc/j d'acrylamide pendant 30 jours, sont observées : une diminution du nombre de cellules sanguines immunitaires (50 mg/kg), une atrophie et des modifications histologiques de la rate (50 mg/kg), une augmentation de la peroxydation lipidique dans le thymus (50 mg/kg) et la rate (25 et 50 mg/kg) et une déplétion en glutathion dans ces 2 organes (25 et 50 mg/kg), une augmentation de l'apoptose des splénocytes (25 et 50 mg/kg) [30].

Au niveau hépatique, l'acrylamide (rat, 25 mg/kg pc/j, 21 jours) induit :

- un stress oxydant caractérisé par une diminution des taux de glutathion et du statut antioxydant total, une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase et de la catalase, et une augmentation de la peroxydation lipidique et du statut oxydant total ;
- une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (AST, ALT, ALP) et, au niveau histologique, la présence d'inflammation, de nécroses et d'hémorragies [31].

D'autres effets sont mentionnés par ailleurs : hyperplasie de l'épithélium alvéolaire et hyperplasie du pré-estomac (chez la souris mâle, 9 mg/kg pc/j, 2 ans), vacuolisation cytoplasmique au niveau du cortex surrénal (rat femelle, 4 mg/kg pc/j pendant 2 ans), congestion et pigmentation de la rate, hyperplasie érythrocytaire dans la moelle osseuse (rat mâle et femelle, 22-26 mg/kg pc/j pendant 13 semaines) [12].

Effets génotoxiques

[6, 7,32]

L'acrylamide est clastogène ; il est mutagène pour les cellules somatiques et germinales des rongeurs, et induit des lésions génétiques héréditaires. Son métabolite principal, le glycidamide, serait responsable de la génotoxicité. L'acrylamide et le glycidamide forment des adduits à l'ADN.

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 mammifère 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) ;
- 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 du taux des mutations somatiques et récessives liées au sexe.

Une multitude d'études sont disponibles chez le rongeur (rat et souris), en quasi totalité réalisées avec des mâles. Administré par voie intrapéritonéale (ip), l'acrylamide provoque :

- des mutations et une clastogénèse dans les cellules somatiques : aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse (souris, 50 mg/kg), micronoyaux dans la moelle osseuse et sang périphérique (souris, 2 injections de 25 mg/kg ou 1 seule de 50 mg/kg), polypléidie ou aneuploïdie dans les cellules de la moelle osseuse (souris, 100 mg/kg), mutation génique au niveau de locus précis (souris, 5 injections de 50 mg/kg), échange de chromatides sœurs (splénocytes et lymphocytes de souris, 100 mg/kg), cassures ADN dans cellules de nombreux organes (souris, 125 mg/kg) ;
- des mutations et une clastogénèse dans les cellules germinales : létalité dominante (souris, 5 injections de 40 mg/kg) ; micronoyaux dans les spermatides (souris et rat, 50 mg/kg) et échanges entre chromatides sœurs dans les spermatogonies (souris, 50 mg/kg), aberrations chromosomiques dans les spermatocytes (souris, 100 mg/kg), translocations héréditaires dans les spermatides et spermatocytes (souris, 50 mg/kg) et mutations au niveau des spermatides et des spermatozoïdes (souris), cassures ADN dans les spermatocytes et les spermatides de souris (125 mg/kg).

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).

Administré par voie orale à des souris et des rats mâles, l'acrylamide provoque :

- des mutations géniques chez la souris (19 et 98 mg/kg *pc/j*, 4 semaines, cellules germinales testiculaires) et le rat Big Blue (10 mg/kg *pc/j*, 2 mois, moelle osseuse et thyroïde) ;
- dans les cellules somatiques : polypléidie ou aneuploïdie dans les cellules de la moelle osseuse de souris (78 mg/kg *pc/j*, 7 - 21 jours, nourriture), micronoyaux (souris, 12 et 24 mg/kg *pc/j*, pendant 30 jours), test des comètes positifs chez le rat et la souris, dans de nombreux organes (souris, 4 jours, 12,5 mg/kg *pc/j* ; rat, foie, 4 semaines, 3,54 mg/kg *pc/j*) ;
- dans les cellules germinales : létalité dominante (souris : 7,22 mg/kg *pc/j*, 6 semaines ; rat : 5 mg/kg *pc/j*, 64 jours), test des comètes positifs chez la souris, dans les cellules germinales testiculaires (souris, 4 jours, 12,5 mg/kg *pc/j*).

Des adduits glycidamide-ADN sont formés dans le foie, les testicules, les poumons, les reins, le cerveau, la rate, la moelle osseuse, la thyroïde et la glande mammaire de rat et de souris : ils sont détectés dès 1 mg/kg *pc/j* d'acrylamide au niveau du foie après 14 jours d'exposition [8].

L'acrylamide est classé comme pouvant induire des anomalies génétiques sur les cellules germinales Muta 1B H340 par l'UE.

Effets cancérigènes

L'acrylamide est cancérigène pour de nombreux organes chez le rat et la souris (notamment la thyroïde, les poumons ou les testicules).

Administré par voie orale, l'acrylamide provoque chez le rat (0 - 0,01 - 0,2 - 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 (à la plus forte dose) et de mésothéliomes testiculaires (à partir de 0,5 mg/kg/j) et, chez la femelle à la plus forte dose, des tumeurs de la glande mammaire, du système nerveux central et de la thyroïde (adénome et carcinome) [33].

Plus récemment, des essais de cancérogenèse à long terme ont été menés chez le rat (mâles : 0 - 0,33 - 0,66 - 1,32 - 2,71 mg/kg *pc/j* ; femelles : 0 - 0,44 - 0,88 - 1,84 - 4,02 mg/kg *pc/j*, 2 ans) et la souris (mâles : 0 - 1,04 - 2,20 - 4,11 - 8,93 mg/kg *pc/j* ; femelles : 0 - 1,10 - 2,23 - 4,65 - 9,96 mg/kg *pc/j*, 2 ans) [12]. Des augmentations dose-dépendantes de l'incidence des nombreuses tumeurs ont été rapportées et elles sont listées dans le tableau suivant.

Espèce	Mâles		Femelles	
	Dose significative (mg/kg <i>pc/j</i>)	Types de tumeurs	Dose significative (mg/kg <i>pc/j</i>)	Types de tumeurs
Rat	0,33	-	0,44	■ Tumeurs de la glande clitoridienne
	0,66	-	0,88	■ Tumeurs de la glande clitoridienne ■ Fibroadénomes de la glande mammaire
	1,32	-	1,84	
	2,71	■ Thyroïde : adénomes folliculaires, carcinomes folliculaires, et adénomes/carcinomes folliculaires combinés ■ Neurinome cardiaque malin	4,02	■ Thyroïde : adénomes folliculaires, carcinomes folliculaires, et adénomes/carcinomes folliculaires combinés ■ Tumeurs de la glande clitoridienne

		<ul style="list-style-type: none"> Mésothéliomes des testicules et des épидидymes Adénomes pancréatiques 		
Souris	Dès 1,04	<ul style="list-style-type: none"> Adénomes de la glande de Harder 	Dès 1,10	<ul style="list-style-type: none"> Adénomes de la glande de Harder
	Dès 2,20		Dès 2,23	<ul style="list-style-type: none"> Glande mammaire : adéno-acanthomes et adénocarcinomes combinés Adénocarcinomes combinés
	Dès 4,11	<ul style="list-style-type: none"> Pré-estomac : papillomes, carcinomes, papillomes/carcinomes combinés 	Dès 4,65	<ul style="list-style-type: none"> Adénomes pulmonaires
	8,93	<ul style="list-style-type: none"> Adénomes pulmonaires 	9,96	<ul style="list-style-type: none"> Tumeurs bénignes des ovaires Papillomes du pré-estomac

Chez la souris A/J (gavage, 0 - 6,25 - 12,5 - 25 mg/kg ou par voie ip 0 - 1 - 3 - 10 - 30 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 [34].

Il a également été montré comme agent initiateur de cancérogenèse 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) et traitement cutané par le TPA (12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate, 1 µg, 3 fois/sem, 20 sem). Aucune tumeur cutanée n'a été observée en l'absence de traitement avec le TPA [34]. Une étude similaire (administration orale, ip ou locale, 0 - 12,5- 25 - 50 mg/kg, 6 fois en 2 sem ; TPA, 2,5 µg, 3 fois/sem, 20 sem) a mis en évidence une augmentation significative de la fréquence des adénomes et carcinomes alvéolaires/bronchiolaires à la plus forte dose, avec ou sans traitement au TPA [35].

L'acrylamide est classé comme cancérogène pour l'homme, Carc. Cat. 1B, H350 par l'UE et probablement cancérogène pour l'homme groupe 2A par le CIRC.

Effets sur la reproduction

L'acrylamide est toxique pour la reproduction : les organes reproducteurs mâles et femelles sont atteints et des modifications génétiques dans le sperme sont rapportées. Concernant les effets sur le développement, une baisse de poids des petits et des effets neurologiques à des doses neurotoxiques pour les mères sont observés. Des modifications des taux de progestérone et de testostérone ont aussi été détectées.

Fertilité

Effets chez le mâle : l'ajout 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 pré et post-implantatoires (doses comprises entre 3 et 60 mg/kg pc/j) [6]. 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 spermatozoïdes. Les NOAELs sont de 9 - 14 mg/kg/j chez la souris et de 2 - 5 mg/kg/j chez le rat.

La récente étude du NTP [12] rapporte :

- une dilatation des conduits dans les glandes préputiales et une inflammation des glandes elles-mêmes aux 3 plus fortes doses testées (2 ans, eau de boisson) chez le rat et la souris ;
- une dégénérescence des tubules séminifères chez les rats mâles exposés via l'eau de boisson (77 mg/kg pc/j pendant 14 jours ; NOAEL 37 mg/kg) ou via la nourriture (52 mg/kg pc/j pendant 14 jours, NOAEL 22 mg/kg) ; pas d'effet chez la souris ;
- une dégénérescence de l'épithélium germinal testiculaire chez le rat et la souris exposés pendant 13 semaines à 2,8-4,5 et 59-70 mg/kg pc/j, respectivement.

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), on observe une atrophie testiculaire avec diminution du nombre de spermatozoïdes, de spermatozoïdes et de spermatozoïdes et apparition de cellules géantes multinucléées [12].

Chez le rat immature (âgé de 21 jours), l'administration de 0 - 5 ou 10 mg/kg pc/j d'acrylamide, via l'eau de boisson pendant 8 semaines, entraîne un ralentissement de la croissance, une diminution liée à la dose de la concentration spermatique au niveau des épидидymes et une hyperplasie des cellules de Leydig à la plus forte dose [36].

Des rats nouveau-nés exposés via l'allaitement pendant 3 semaines puis directement dans l'eau de boisson pendant 9 semaines (dose estimée 4,4 mg/kg pc/j) présentent une dégénérescence de l'épithélium séminifère des testicules et des épидидymes (NOAEL = 2,2 mg/kg pc/j) [37].

Effets chez la femelle : une augmentation de la fréquence d'atrophie des ovaires (rat, à partir de 1.84 mg/kg pc/j) et des kystes ovariens (souris, à partir de 4,6 mg/kg pc/j) est rapportée suite à une exposition à l'acrylamide via l'eau de boisson pendant 2 ans [12]. Des études récentes ont mis en évidence des effets néfastes de l'acrylamide sur la maturation des oocytes, chez des souris exposées à 25 mg/kg pc/j d'acrylamide (injections ip, pendant 7 jours), probablement liés à la métabolisation de l'acrylamide en glycidamide (absence d'effet *in vitro*) [38].

L'ajout de 10 et 50 mg/kg pc/j dans la nourriture, pendant 6 semaines à des souris femelles entraîne une diminution du poids des ovaires (50 mg/kg pc/j), du nombre d'oocytes et de la taille des portées aux 2 doses testées, une augmentation des espèces réactives de l'oxygène présents dans les oocytes et du nombre d'oocytes en apoptose précoce aux 2 doses testées [39]. Une diminution du nombre de corps jaunes, voire même une absence totale à la plus forte dose testée, est rapportée chez des souris exposées à 20 et 40 mg/kg pc/j d'acrylamide pendant 30 jours via l'eau de boisson [40].

L'acrylamide est classé comme susceptible de nuire à la fertilité Repr 2 H361f par l'UE.

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 14,5 mg/kg/j chez le rat (eau de boisson, de GD6 à PND21, NOAEL = 7,8 [41]) et 45 mg/kg/j chez la souris (gavage GD6 à 20, NOAEL = 15 [42]).

Suite à l'ajout de 3 mg/kg pc/j dans eau de boisson à des femelles cobayes gestantes, du 32^{ème} jour de gestation à la fin de la gestation, une diminution du nombre de follicules sains, une atrophie folliculaire et une augmentation du nombre de cellules apoptotiques sont rapportées chez les nouveau-nés [43].

Aux doses induisant une neurotoxicité maternelle chez le rat (10 - 15 mg/kg/j ; gavage des mères pendant la gestation puis des nouveau-nés jusqu'au PND22), on observe une altération de l'activité motrice chez les petits mise en évidence par différents tests (open-field, rotarod) [6]. Une altération des performances d'apprentissage est aussi rapportée chez des rats juvéniles, exposés pendant toute la gestation puis via l'allaitement et directement par gavage jusqu'à 12 semaines ou 8 mois (5 mg/kg pc/j) [44, 45]. Une diminution du réflexe de sursaut auditif est mesurée chez des rats nouveau-nés après exposition des femelles gestantes, du 6^{ème} au 10^{ème} jour de gestation, à 5 et 15 mg/kg pc/j d'acrylamide ; le poids des nouveau-nés est aussi diminué à ces doses [46].

Suite à l'exposition de rates à 0.5-2 ou 5 mg/kg pc/j d'acrylamide pendant 10 semaines avant l'accouplement, puis pendant la gestation et la lactation, les mâles adultes de la génération F1 présentent une fragmentation et/ou un gonflement des nerfs périphériques à la plus forte dose testée [47].

De plus, les niveaux de certaines catécholamines (noradrénaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine) sont diminués chez des rats nouveau-nés exposés seulement par l'allaitement (25 mg/kg pc/j) [48].

Effets perturbateurs endocriniens

Des rats ont été exposés à l'acrylamide via l'eau de boisson pendant 28 jours. A partir de 19 mg/kg pc/j, une diminution des taux de testostérone et de T3 est mesurée chez les rats mâles ; à 25 mg/kg pc/j, le taux de T4 baisse aussi chez les mâles. Aucune modification n'est rapportée chez les femelles [6].

Chez des souris exposées à 20 et 40 mg/kg pc/j d'acrylamide pendant 30 jours, via l'eau de boisson, une diminution des niveaux en progestérone sérique est mesurée dès 20 mg/kg pc/j, les niveaux en 17 β -œstradiol restant inchangés [40].

Chez le rat immature (âgé de 21 jours), l'administration de 0 - 5 ou 10 mg/kg pc/j d'acrylamide via l'eau de boisson pendant 8 semaines, augmente la testostérone sérique à 5 et 10 mg/kg pc/j [36].

Toxicité sur l'Homme

Lors d'expositions professionnelles à l'acrylamide, les principaux signes de toxicité aiguë sont une irritation cutanée qui précède presque toujours les signes d'atteinte neurologique. 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 menées dans la population professionnellement exposée à l'acrylamide ne retrouvent pas d'excès de risque de cancer tous sites confondus. On ne dispose pas de donnée sur les effets pour la reproduction dans le cadre d'expositions professionnelles.

Toxicité aiguë

[2, 7, 49]

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

Dans un cas d'intoxication aiguë après ingestion volontaire massive (d'une dose de l'ordre de 375 mg/kg) d'acrylamide, les symptômes sont apparus 5 heures après l'ingestion associant hallucinations avec hypotension, suivies par des convulsions à la 9^{ème} heure, puis au 3^{ème} jour par une détresse respiratoire, une hémorragie digestive et une atteinte neurologique périphérique (persistante 2 mois plus tard) et une atteinte hépatique [7].

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 presque toujours les signes d'atteinte neurologique [7, 49].

Plusieurs publications font état de cas d'eczémas de contact, confirmés par des tests épicutanés (patch-tests positifs avec acrylamide en solution dans la vaseline aux concentrations de 0,001 % à 5 %), touchant les mains, les poignets et parfois la face, chez des travailleuses (biochimiste, technicienne de laboratoire, étudiante en immunologie) exposées pendant plusieurs mois à l'acrylamide lors de l'utilisation de gels d'électrophorèse, ainsi que chez une salariée manipulant depuis 3 mois l'acrylamide dans une usine de plasturgie [7, 49 à 53].

Toxicité chronique

Les études épidémiologiques et les rapports de cas retrouvent systématiquement 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 [7].

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 (témoins 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 [7, 49].

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 [7, 49, 54].

Plusieurs études ont été publiées par une même équipe norvégienne entre 2004 et 2011 [55 à 58], concernant les effets neurotoxiques chez des salariés ayant été exposés des mois ou des années plus tôt (niveaux d'expositions inconnus), pendant plusieurs années, à l'acrylamide et au N-méthylolacrylamide contenus dans un mastic utilisé dans le cadre de travaux d'étanchéité d'un tunnel. Les électromyogrammes réalisés dans l'étude initiale, ont permis de mettre en évidence une diminution faible mais significative des vitesses de conduction sensitive et une augmentation de la latence distale du nerf cubital, 4 mois après la fin de l'exposition, ainsi qu'une diminution des amplitudes du nerf médian. Les perturbations observées sont compatibles avec une démyélinisation des axones des fibres nerveuses sensibles et motrices des nerfs périphériques. Ces anomalies étaient partiellement réversibles 16 mois après arrêt de l'exposition. Les études ultérieures ont permis de confirmer l'atteinte des nerfs périphériques (réduction des vitesses de conduction sensitive et de l'amplitude du nerf saphène externe). Une légère diminution de la sensibilité à la lumière et de la discrimination des couleurs, ainsi que des anomalies lors des potentiels évoqués visuels (augmentation de la latence de l'onde N75) et de l'électrorétinographie (diminution de l'amplitude lors de la stimulation des cônes à 30 Hz) étaient par ailleurs mis en évidence, en faveur d'une altération de la fonction des cônes de la partie centrale de la rétine.

Effets perturbateur endocrinien [19]

L'effet perturbateur endocrinien de l'acrylamide a été examiné dans deux études épidémiologiques récentes. La première a été réalisée à partir du registre des infirmières aux États-Unis et n'a pas permis de mettre en évidence une association positive entre l'exposition à l'acrylamide *via* l'alimentation et les concentrations des hormones sexuelles susceptibles de jouer un rôle dans l'étiologie de pathologies (endométriose, cancers des ovaires et du sein) suspectées être liées à l'acrylamide [59]. La seconde étude, japonaise, a en revanche établi un lien entre l'absorption d'acrylamide *via* l'alimentation, la baisse significative d'œstradiol et l'augmentation de FSH chez des femmes japonaises non ménopausées [60]. D'autres études sont nécessaires afin de confirmer ou non ces effets.

Effets génotoxiques

[7, 32, 61]

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.

Dans une étude norvégienne publiée en 2005, une fréquence accrue de lacunes chromatidiques a été mise en évidence dans les lymphocytes circulants de 25 tunneliers exposés à l'acrylamide et au N-méthylolacrylamide contenu dans un mastic d'étanchéité, comparativement à 25 témoins non-exposés appariés sur l'âge, le sexe et le tabagisme. Il n'était pas observé de différence entre les 2 groupes concernant les aberrations et les cassures chromosomiques. La responsabilité de l'acrylamide n'est pas évaluable compte tenu de la coexposition au N-méthylolacrylamide [62].

Effets cancérogènes

[2, 7, 32, 49, 63]

Deux études de cohorte ont analysé les causes de décès de travailleurs exposés à l'acrylamide.

La première étude de mortalité concerne 371 sujets exposés depuis les années 1955 jusqu'en 1979 dans une fabrique d'acrylamide et de polyacrylamide aux États-Unis, 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 [64]. 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 [7]. Dans une analyse plus récente [65], en tenant compte des salariés exposés entre 1979 et 2001 (portant le nombre total de sujets à 696), aucun des rapports standardisés de mortalité par cancer spécifique n'est statistiquement significatif, malgré un nombre de décès par cancer du pancréas plus élevé que prévu (5 versus 2,3).

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 doses cumulées supérieures à 0,001 mg/m³ année comparés à 8 094 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 [66, 67].

La méta-analyse de ces 2 études de cohorte ne montre pas d'excès de risque statistiquement significatif de mortalité par cancer tous sites confondus et quel que soit le site [68].

De nombreuses études ont recherché un excès de risque de cancer associé à l'exposition à l'acrylamide du fait de l'alimentation. Une méta-analyse de 10 études publiées au cours des années 2000 n'a pas montré d'excès de risque de cancer augmentant avec la dose estimée d'acrylamide dans l'alimentation [68]. Une autre méta-analyse récente de 32 études publiées entre janvier 2009 et juillet 2014 a estimé les risques relatifs (RR) de cancer chez les individus les plus exposés, comparés aux moins exposés. Le seul site pour lequel le RR est à la limite de la significativité est le cancer du rein (RR=1,2 ; IC 95 % : 1-1,45). Dans le sous-groupe des non-fumeurs, des excès de risque à la limite de la significativité sont en outre observés pour les cancers de l'utérus (RR=1,23 ; IC 95 % : 1-1,51) et de l'ovaire (RR=1,39 ; IC 95 % : 0,97-2) [69].

Effets sur la reproduction

Aucune étude n'a été publiée concernant de possibles effets sur la reproduction chez l'Homme, dans le cadre d'expositions professionnelles. Plusieurs études récentes [70 à 73] réalisées au niveau de différents pays de l'Union européenne ont mis en évidence une association inverse entre différents paramètres de croissance fœtale (poids de naissance, taille à la naissance, périmètre crânien) et l'apport d'acrylamide *via* l'alimentation chez des femmes enceintes (exposition estimée sur la base de questionnaires sur l'alimentation +/- dosages des adduits acrylamide-hémoglobine ou glycidamide-hémoglobine au niveau du sang du cordon ombilical).

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Septembre 2021.

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.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au *JO*).

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au *JO*).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 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.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail (Décret n° 2021-434 du 12 avril 2021) fixant des VLEP contraignantes.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive (UE) 2017/2398 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2017 (*JOUE* du 27/12/2017).

Maladies à caractère professionnel

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

Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

Surveillance post-exposition ou post-professionnelle

- Article D. 461-23 du Code de la sécurité sociale.
- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du Travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (*JO* du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substance** acrylamide :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (*JOUE* L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de l'acrylamide figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 (*) ; H301
 - Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 4 (*) ; H312
 - Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317
 - Irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 (*) ; H332
 - Mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 1B ; H340
 - Cancérogénicité, catégorie 1B ; H350
 - Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361f (***)
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition répétée, catégorie 1 ; H372 (**)

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

(**) Selon les règles de classification préexistante, la classification s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effet), la classification préexistante a été convertie en classification CLP mais sans précision de voie d'exposition".

(***) La classification de ces substances fait état d'effets sur la fertilité ("F" ou "f") ou sur le développement ("D" ou "d"). Sauf preuves du contraire, les effets sur la fertilité ou sur le développement non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus."

b) **mélanges** contenant de l'acrylamide :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Interdiction / Limitations d'emploi

- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 28 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées cancérogènes 1A ou 1B ; point 29 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées mutagènes 1A ou 1B ; point 30 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées reprotoxiques 1A ou 1B).
- Règlement (UE) n° 366/2011 de la Commission du 14 avril 2011 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 60).

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Seule une solution aqueuse est produite à une concentration maximale de 50 %. Lorsque l'acrylamide est mis sur le marché sous une forme non stabilisée, le nom de la substance doit être suivi de la mention "non stabilisé".

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).

Au point de vue technique

Au point de vue technique

■ Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- **Former les opérateurs** à la prévention du risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [5].
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : Lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire ou manger** sur les lieux de travail.

■ Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec **la peau et les yeux**. **Éviter l'inhalation** de vapeurs, poussières, aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des poussières et vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [74].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées à l'acrylamide.
- Éviter tout rejet atmosphérique de l'acrylamide.
- Faire contrôler **régulièrement** l'exposition atmosphérique des salariés à l'acrylamide (§ Méthodes de détection et de détermination dans l'air).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de la substance acrylamide doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [75].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant la substance Acrylamide doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [76].
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [77]. 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 [78].
- Supprimer toute autre source d'exposition par contamination accidentelle (remise en suspension dans l'air, transfert vers l'extérieur ou contact cutané) en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail.

- **Équipements de Protection Individuelle (EPI) :** Le choix des EPI dépend des conditions au poste de travail et de l'évaluation des risques professionnels. Ils ne doivent pas être source d' **électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [79, 80]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [80 à 84].
 - Appareils de protection respiratoire : Leurs choix dépendent des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type AP3 lors de la manipulation de la substance [85].
 - Gants : Les matériaux préconisés pour **un contact prolongé** sont les caoutchouc naturel butyle, néoprène ou nitrile, en Viton®, Silver Shield®.... Certains matériaux sont à éviter : Polyvinylalcool (PVAL) [86].
 - Vêtements de protection : Quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leurs choix dépendent de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [87].
 - Lunettes de sécurité : La rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [88].
- **Stockage**
 - Stocker l'acrylamide dans des locaux **frais et sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...).
 - Afin d'éviter toute polymérisation, conserver l'acrylamide solide à l'abri de la lumière et de l'humidité. Les solutions stabilisées ne doivent jamais être stockées sous atmosphère inerte car l'oxygène dissous est indispensable à la réaction d'inhibition de la polymérisation.
 - Contrôler régulièrement la concentration de l'inhibiteur. Ne pas dépasser en général 6 mois de stockage.
 - Le stockage de l'acrylamide solide s'effectue habituellement dans des récipients en matière plastique alors que les solutions seront conservées dans des récipients en verre. Dans tous les cas, il convient de s'assurer auprès du fournisseur de la substance ou du matériau de stockage de la **bonne compatibilité** entre le matériau envisagé et la substance stockée.
 - **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
 - Le sol des locaux sera **imperméable** et formera **une cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
 - Mettre le matériel **électrique** et **non-électrique**, y compris l' **éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
 - Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
 - **Séparer** l'acrylamide des produits combustibles ou inflammables. Si possible, la stocker **à l'écart** des autres produits chimiques dangereux.
 - **Séparer** l'acrylamide des produits comburants. Si possible, la stocker **à l'écart** des autres produits chimiques dangereux.
- **Déchets**
 - Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
 - Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par l'acrylamide.
 - Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.
- **En cas d'urgence**
 - En cas de fuite ou de déversement accidentel, **le balayage et l'utilisation de la soufflette sont à proscrire**. Récupérer le produit en l'aspirant avec un aspirateur industriel. Si les poussières sont combustibles, n'utiliser qu'un **aspirateur adapté** à l'aspiration de poussières combustibles.
 - Des appareils de protection respiratoires isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
 - Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité**.
 - Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

- **Eviter d'exposer** les personnes atteintes d'affections cutanées sévères ou neurologiques.
- **Lors des visites initiale et périodiques :**
 - **Examen clinique :** Rechercher plus particulièrement des signes d'irritation cutanée, oculaire ou pulmonaire et d'atteintes neurologiques périphériques.
 - **Examens complémentaires :** La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
- **Fertilité :** Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.
- **Femmes enceintes et/ou allaitantes :** l'exposition à l'acrylamide doit être évitée pendant toute la grossesse et l'allaitement du fait de sa génotoxicité sur les cellules germinales. Il est conseillé de ne pas commencer une grossesse dans les trois mois suivant une exposition accidentelle. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.

Conduites à tenir en cas d'urgence :

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 de contact cutané,** appeler rapidement un centre antipoison. Retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter rapidement un médecin.

- **En cas de projection oculaire**, rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant signaler le port de lentilles. Laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant au moins 15 minutes (paupières bien écartées.). Retirer s'il y a lieu les vêtements souillés. Si la zone contaminée est étendue et/ou s'il apparaît des lésions cutanées, consulter un médecin. S'il apparaît des signes d'irritation oculaire (douleur, rougeur ou gêne visuelle), consulter un ophtalmologiste.
- **En cas d'ingestion**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Faire rincer immédiatement la bouche avec de l'eau. Faire transférer en milieu hospitalier au plus vite par un moyen médicalisé, pour bilan des lésions, surveillance et traitement symptomatique si nécessaire.
- **En cas d'inhalation massive**, appeler rapidement un centre antipoison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin. Retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les intervenants. Si nécessaire, commencer une décontamination cutanée et oculaire. Dans tous les cas, consulter un médecin.

Bibliographie

- 1 | Acrylamide. Registration dossier, ECHA, 2018 (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 2 | Acrylamide - In : Base de données HSDB. Hamilton : Centre canadien d'Hygiène et de Sécurité ; 2007 (<https://toxnet.nlm.nih.gov/>).
- 3 | Acrylamide. In : The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th edition. Whitehouse Station : Merck and Co ; 2006.
- 4 | Acrylamide M-3. In : Métropol. INRS, 2015 (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 5 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED 945. INRS, août 2011 (<https://www.inrs.fr/>).
- 6 | Acrylamide. Toxicological profiles. ATSDR, 2012 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- 7 | Acrylamide. European risk assessment report, ECHA, 2002 (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 8 | Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC et al. – Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 ; 202 : 258-267.
- 9 | Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC et al. – Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005b ; 208 : 199-209.
- 10 | Sumner SCJ, Williams CC, Snyder RW, Krol WL et al. – Acrylamide : a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral or inhalation exposure. *Toxicol Sci.* 2003 ; 75 : 260-270.
- 11 | Shipp A, Lawrence G, Gentry R, McDonald T et al. – Acrylamide : a review of toxicity data and dose-response analyses for cancer and noncancer effects. *Crit Rev Toxicol.* 2006 ; 36 : 481-608.
- 12 | Toxicology and carcinogenesis studies of acrylamide (CAS No. 79-06-1) in rats F344/N rats and B6C3F1 mice (feed and drinking water studies). NTP Technical report series TR-575. US Department of Health and Human Services, 2012.
- 13 | Bergmark E, Calleman CJ et Costa LG – Formation of hemoglobin adducts of acrylamide and its epoxyde metabolite glycidamide in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991 ; 111 : 352-363.
- 14 | Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs biologiques de référence pour l'acrylamide – Avis de l'ANSES, Rapport d'expertise collective, 2017 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 15 | Fennel TR, Sumner SCJ, Snyder RW, Burgess J et al. – Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicol Sci.* 2005 ; 85 : 447-459.
- 16 | Fennel TR, Sumner SCJ, Snyder RW, Burgess J et al. – Kinetics of elimination of urinary metabolites of acrylamide in humans. *Toxicol Sci.* 2006 ; 93(2) : 256-267.
- 17 | He F, Zhang S, Wang H, Li G, Zhang Z, Li F, et al. Neurological and electroneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. *Scand J Work Env Hea.* 1989 ; 15 : 125-129.
- 18 | Fuhr U 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.
- 19 | Acrylamide. In : Demeter. Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis à vis de la reproduction DEM 001 Mars 2018 (<https://www.inrs.fr/demeter>).
- 20 | Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel, L'acrylamide. Avis de l'Anses : Rapport d'expertise collective, Novembre 2011 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 21 | Acrylamide. Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel. Procès-verbal du CES VLEP de la réunion du 4 avril 2013. Maisons-Alfort : ANSES ; 2013 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP-Pv-2013-04-04.pdf>).
- 22 | Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2016. Wiley-VCH Verlag, 2015 (http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- 23 | 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.
- 24 | 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.
- 25 | C. Sams et al. Towards a biological monitoring guidance value for acrylamide. *Toxicology Letters*, 2015, 19 ; 237 (1) : 30-37.
- 26 | Acrylamide. In : Gestis-database on hazardous substances. IFA (<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>).
- 27 | Friedman MA, Dulak LH et Stedhma MA – A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fundam Appl Toxicol.* 1995 ; 27(1) : 95-105.
- 28 | Fang J, Liang CL, Jia XD et Li N – Immunotoxicity of acrylamide in female BALB/c mice. *Biomed Environ Sci.* 2014 ; 27(6) : 401-409.

- 29 | Yener Y, Sur E, Telatar T et Oznuurlu Y – The effect of acrylamide on alpha-naphthyl acetate esterase enzyme in blood circulating lymphocytes and gut associated lymphoid tissues in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2013 ; 65 : 143-146.
- 30 | Zamani E, Shorkrzadeh M, Ziar A, Adedian-Kenari S et al. – Acrylamide attenuated immune tissues functions via induction of apoptosis and oxidative stress : protection by L-carnitine. *Human Exp Toxicol.* 2018 ; 37(8) : 859-869.
- 31 | Gedik S, erdemli ME, Gul M, Yigitcan B et al. – Hepatoprotective effects of crocin on biochemical and histopathological alterations following acrylamide-induced liver injury in Wistar rats. *Biome Pharmacother.* 2017 ; 95 ; 764-770.
- 32 | Acrylamide. In : Some industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 60. IARC, 1994.
- 33 | Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell RA et al. – Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1986 ; 85 : 154-168.
- 34 | Bull RJ, Robinson M, Laurie RD, Stoner GD et al. – Carcinogenic effects of acrylamide in SENCAE and A/J mice. *Cancer Res.* 1984 ; 44 : 107-111.
- 35 | Bull RJ, Robinson M et Stober JA – Carcinogenic activity of acrylamide in the skin and lung of Swiss-ICR mice. *Cancer Lett.* 1984b ; 24 : 209-212.
- 36 | Wang H, Huang P, Lie T, Li J et al. – Reproductive toxicity of acrylamide-treated male rats. *Repro Toxicol.* 2010 ; 29 : 225-230.
- 37 | Takami S, Imai T, Cho Y6M, Ogawa K et al. – Juvenile rats do not exhibit elevated sensitivity to acrylamide toxicity after oral administration for 12 weeks. *J Appl Toxicol.* 2012 ; 32 : 959-967.
- 38 | Aras D, Cakar Z, Ozkavukcu S, Can A et al. – In vivo acrylamide exposure may cause severe toxicity to mouse oocytes through its metabolite glycidamide. *PLoS One.* 2017 ; 12(2).
- 39 | Duan X, Wang QC, Chen KL, Zhu CC et al. – Acrylamide toxic effects on mouse oocyte quality and fertility in vivo. *Sci Rep.* 2015 ; 5 : 11562.
- 40 | Wei Q, Li J, Li X, Zhang L et al. – Reproductive toxicity in acrylamide-treated female mice. *Repro Toxicol.* 2014 ; 46 : 121-128.
- 41 | Takahashi M, Shibutani M, Nakahigashi J, Sakaguchi N et al. – Limited lactation transfer of acrylamide to rat offspring on maternal oral administration during gestation and lactation periods. *Arch Toxicol.* 2009 ; 83 : 785-793.
- 42 | Field EA, Price CJ, Sleet RB ; Melissa C et al. – Developmental toxicity evaluation of acrylamide in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol.* 1990 ; 14(3) : 502-512.
- 43 | Hulas-Stasiak M, Dobrowolski P, Tomaszewska E et Kostro K – Maternal acrylamide treatment reduces ovarian follicle number in newborn guinea-pig offspring. *Reprod Toxicol.* 2013 ; 42 : 125-131.
- 44 | Garey J et Paule MG – Effects of chronic low-dose acrylamide exposure on progressive ratio performance in adolescent rats. *Neurotoxicology.* 2007 ; 28(5) : 998-1002.
- 45 | Garey J et Paule MG – Effects of chronic oral acrylamide exposure on incremental repeated acquisition (learning) task performance in Fischer 344 rats. *Neurotoxicol Teratol.* 2010 ; 32 : 220-225.
- 46 | Wise LD, Gordon LR, Soper KA, Duchai DM et al. – Developmental neurotoxicity evaluation of acrylamide in Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicol Teratol.* 1995 ; 17(2) : 189-198.
- 47 | Tyl RW, Friedman MA, Losco PA, Fisher LC et al. – Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking water. *Repro Toxicol.* 2000 ; 14 : 385-401.
- 48 | Husan R, Dixit R, Das M et Seth PK – Neurotoxicity of acrylamide in developing rat brain : Changes in the levels of brain biogenic amines and activities of monoamine oxidase and acetylcholine esterase. *Ind Health.* 1987 ; 25(1) : 19-28.
- 49 | Acrylamide. NICNAS, Priority existing chemical assessment report. Vol. 23 ; 2002 ; 174 p.
- 50 | Lambert J, Matthieu L, Dockx P. - Contact dermatitis from acrylamide. *Contact Dermatitis*, 1988 ; 19 : 65.
- 51 | Doms-Goossens A, Garmyn M, Degreef H. - Contact allergy to acrylamide. *Contact Dermatitis*, 1991 ; 24 : 71.
- 52 | Beyer JD, Belsito DV. – Allergic contact dermatitis from acrylamide in a chemical mixer. *Contact Dermatitis*, 2000 ; 42 : 181.
- 53 | Aalto-Korte K et al. - Biochemist's occupational allergic contact dermatitis from iodoacetamide and acrylamide. *Contact Dermatitis*, 2002 ; 47 : 361-364.
- 54 | 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.
- 55 | Kjuus H, Goffeng LO, Heier MS 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.
- 56 | Goffeng LO, Heier MS, Kjuus H et al. – Nerve conduction, visual evoked responses and electroretinography in tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide containing grouting agents. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2008 ; 30(3) : 186-194.
- 57 | Goffeng LO, Kjuus H, Heier MS et al. – Colour vision and light sensitivity in tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide containing grouting agents. *Neurotoxicology*, 2008 ; 29(1) : 31-39.
- 58 | Goffeng LO, Alverstrand M, Ulvestad B et al. – self-reported symptoms and neuropsychological function among tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2011 ; 37(2) : 136-146.
- 59 | Hogervorst JG, Fortner RT, Mucci LA et al. – Associations between dietary acrylamide intake and plasma sex hormone levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013 ; 22(11) : 1-22.
- 60 | Nagata C, Konishi K, Tamura T et al. – Associations of acrylamide intake with circulating levels of sex hormones and prolactin in premenopausal Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015 ; 24(1) : 249-254.
- 61 | Acrylamide. Health and Safety Guide. IPCS ; 1991 ; n° 45 (<http://www.inchem.org/pages/about.html>).
- 62 | Kjuus H, Hansteen IL, Ryberg D et al. – Chromosome aberrations in tunnel workers exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2005 ; 31 (4) : 300-306.
- 63 | Garnier R. Acrylamide. EMC – Pathologie professionnelle et de l'environnement. 2018 ; 13(1) : 1-10 [Article 16-541-B-20].

- 64 | Sobel W, Bond GG, Parsons TW et al. - Acrylamide cohort mortality study. *Br. J. Ind. Med.*, 1986 ; 43(11) : 785-788.
- 65 | Swaen GMH, Haidar S, Burns CJ et al. - Mortality study update of acrylamide workers. *Occup. Env Med.*, 2007 ; 64(6) : 396-401.
- 66 | 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.
- 67 | 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.
- 68 | Pelucchi C, La Vecchia C, Bosetti C et al. - Exposure to acrylamide and human cancer – A review and meta-analysis of epidemiological studies. *Ann. Oncol.*, 2011 ; 22(7) : 1487-1499.
- 69 | Pelucchi C, Bosetti C, Galeone C, La Vecchia C – Dietary acrylamide and cancer risk : – An update meta-analysis. *Int. J. Cancer*, 2015 ; 136(12) : 2912-2922.
- 70 | Pedersen M, von Stedingk H, Botsivali M et al. – Birth weight, head circumference, and prenatal exposure to acrylamide from maternal diet : the European prospective mother-child study (NewGeneris). *Environ. Health Perspect.*, 2012 ; 120(12) : 1739-1745.
- 71 | Duarte-Salles T, von Stedingk H, Granum B et al. – Dietary acrylamide intake during pregnancy and fetal growth – Results from the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Environ. Health Perspect.*, 2013 ; 121(3) : 374-379.
- 72 | Kadawathagedara M, Chan Hon Tong A, Heude B et al. – Dietary acrylamide intake during pregnancy and anthropometry at birth in the French EDEN mother-child cohort study. *Environ. Res.*, 2016 ; 149 : 189-196.
- 73 | Kadawathagedara M, Botton J, de Lauzon-Guillain B et al. – Dietary acrylamide intake during pregnancy and postnatal growth and obesity : results from the norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Environ. Int.*, 2018 ; 113 : 325-334.
- 74 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 75 | Electricité statique. Brochure ED 874. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 76 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 77 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 78 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/entreprise/tableau_recommandations).
- 79 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 80 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 81 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 82 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 83 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 84 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 85 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 86 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 6 th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 260 p.
- 87 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 88 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr/>).

Historique des révisions

1 ^{ère} édition	1982
2 ^è édition	1992
3 ^è édition (mise à jour complète)	2007
4 ^è édition (mise à jour complète)	Février 2019
5 ^è édition (mise à jour partielle)	Septembre 2021
<ul style="list-style-type: none"> ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Réglementation 	