

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs
biologiques d'exposition et
recommandation de valeurs
biologiques de référence
pour l'acrylamide

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Février 2017

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs
biologiques d'exposition et
recommandation de valeurs
biologiques de référence
pour l'acrylamide

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Février 2017

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 15 février 2017

AVIS

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

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

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs biologiques de référence pour l'acrylamide (N° CAS : 79-06-1)

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La France dispose, à travers une circulaire¹ d'une valeur moyenne d'exposition indicative dans l'atmosphère des lieux de travail pour l'acrylamide de 300 µg.m⁻³.

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

Cette saisine a été confiée au Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) qui, en juin 2011 a rendu un rapport² dans lequel le risque additionnel de cancer vie entière sous des conditions d'exposition professionnelle à l'acrylamide a été évalué à :

- 10⁻⁴ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 4 µg/m³
- 10⁻⁵ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 0,4 µg/m³
- 10⁻⁶ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 0,04 µg/m³

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

² Anses. (2011). Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour l'acrylamide. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 139 p.

Dans le rapport, il était également recommandé d'attribuer la mention « peau ».

L'Anses a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour l'acrylamide, afin d'établir la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs en plus d'une VLEP et l'établissement de valeurs limites biologique pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenus.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES-VLEP) ».

Ce dernier a mandaté plusieurs rapporteurs, le groupe de travail « indicateurs biologiques d'exposition » (mandature 2010-2013) et des agents de l'Anses pour la réalisation des travaux d'expertise.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » relatif à l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition et à la recommandation de valeurs biologiques de référence pour l'acrylamide (avril 2013).

Le CES VLEP a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 12 janvier 2012. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 18 octobre 2012 au 20 décembre 2012.

A l'issue de la phase de consultation publique et en l'absence de commentaire, les experts ont validé le rapport d'expertise collective et la note d'expertise collective lors de la réunion du CES VLEP du 4 avril 2013.

L'Anses analyse les liens d'intérêt déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'ANSES (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Choix des indicateurs biologiques d'exposition

Huit indicateurs biologiques d'exposition à l'acrylamide ont été identifiés dans la littérature scientifique ; il s'agit de la substance elle-même dans le sang et l'urine et de certains de ses métabolites (glycidamide et acides mercapturiques) mais aussi d'adduits à l'hémoglobine :

- Acrylamide dans le sang et l'urine
- Glycidamide dans le sang,
- N-acétyl-S-(2-carbamoyléthyl)cystéine ou AAMA dans l'urine,
- N-acétyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)cystéine ou GAMA dans l'urine,
- N-acétyl-S-(1-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)cystéine ou iso-GAMA dans l'urine,
- N-(2-carbamoyléthyl)valine ou AAVal dans le sang
- N-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)valine ou GAVal dans le sang.

Les avantages et limites de chaque indicateur biologique ont été étudiés et un seul indicateur biologique d'exposition, les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine (AAVal) mesurés dans le sang

a été retenu comme le plus pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles à l'acrylamide.

Les moments de prélèvement sont indépendants du moment de la journée ou de la semaine dans la mesure où les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine sont stables.

Construction de valeurs limites biologiques et choix de valeurs biologiques de référence

Aucune donnée chez l'Homme ne permet de relier des concentrations d'adduits à l'hémoglobine aux données de cancérogénicité de l'acrylamide.

Les effets rapportés en milieu professionnel concernent le plus souvent la neurotoxicité. Seules deux études mettent en relation des mesures de neurotoxicité et des concentrations d'AAVal (Calleman et al., 1994 ; Hagmar et al., 2001). Cependant dans la mesure où elles présentent des limites méthodologiques, il n'a pas été jugé possible d'établir une valeur limite biologique basée sur un effet sanitaire.

Les études en milieu professionnel procurant des niveaux d'exposition atmosphérique à l'acrylamide sont rares. Une étude de Jones et al. (2006) rapporte une corrélation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations d'AAVal dans le sang mais faute de pouvoir connaître la validité de cette corrélation pour des expositions à des concentrations inférieures à $5 \mu\text{g.m}^{-3}$ (limite de détection de l'étude), il n'a pas été jugé possible de recommander une valeur limite biologique basée sur une exposition à une concentration atmosphérique à partir de ces données.

Par ailleurs, les calculs des concentrations d'AAVal, effectués à partir de l'étude chez le rat utilisée pour recommander des niveaux de risques associés aux concentrations atmosphériques, n'ont pas été retenus au regard des nombreuses incertitudes qu'ils présentent (paramètres cinétiques de l'acrylamide et des adduits mesurés pour une absorption par voie orale d'une dose unique ; constante de formation des adduits non déterminée pour une exposition par inhalation et pour une exposition continue avec une concentration d'adduits à l'équilibre).

Ainsi, les différentes méthodes de construction envisagées (tant à partir des données chez l'Homme que chez l'animal) n'ont pas été jugées suffisamment robustes pour pouvoir recommander avec certitude des concentrations d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine associées à trois ERI (10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6}).

Aucune valeur limite biologique n'a donc pu être recommandée.

En population générale, à défaut de données en France, c'est l'étude de Vesper et al (2008) sur une population européenne, rapportant la concentration d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine chez 510 sujets (selon le statut tabagique) qui a été retenue pour la proposition de valeurs biologiques de référence. Les concentrations de 85 pmol.g^{-1} de globine pour les non-fumeurs et 285 pmol.g^{-1} de globine pour les fumeurs ont été proposées comme valeurs biologiques de référence. Ces valeurs correspondent à des niveaux d'imprégnation élevés (95^{ème} percentile) mesurés dans une population générale d'adultes.

Les experts du CES VLEP ont également rapporté qu'une alimentation riche en chips, frites, céréales, café peut être à l'origine de grandes différences de résultats pour les concentrations sanguines de ce biomarqueur au sein de la population générale. La consommation tabagique peut multiplier par 3 ou 4 les concentrations d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine. Enfin, les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP2E1 peuvent également influencer la formation des adduits AAVal dans le sang.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Anses recommande le suivi des adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine comme indicateur biologique des expositions professionnelles à l'acrylamide.

Les valeurs biologiques de référence proposées pour les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine (mesurés dans le sang) sont de 85 pmol.g⁻¹ de globine pour les non-fumeurs et 285 pmol.g⁻¹ de globine pour les fumeurs.

Ces valeurs ont été proposées à partir des niveaux d'imprégnation d'une étude en population européenne (Vesper *et al.* 2008) chez 510 sujets, selon leur statut tabagique. Elles n'ont pas pour objectif de protéger des effets sanitaires mais permettent de mettre à disposition une aide à l'interprétation des niveaux d'exposition des travailleurs.

Par ailleurs, l'ANSES tient à souligner que :

- L'acrylamide étant notamment classé cancérigène et mutagène de catégorie 1B, la substitution des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
- Sur le site « substitution-cmr³ », 5 démarches de substitutions pour l'acrylamide sont disponibles⁴ ;
- le principe « ALARA⁵ » (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué.

Éléments d'information complémentaires pouvant être utiles aux gestionnaires des risques :

L'inventaire des agents CMR utilisés en France en 2005⁶ a mis en évidence une consommation française annuelle d'acrylamide de 13 000 tonnes. Selon les résultats de l'enquête Surveillance Médicale des Expositions aux Risques Professionnels (Sumer) de 2010⁷, 29800 salariés déclarent être exposés à l'acrylamide soit 0,1% de l'effectif total ayant répondu au questionnaire.

L'acrylamide est également inscrit à l'annexe XVII de REACH relative aux restrictions d'usage de certaines substances. L'acrylamide ne peut pas être utilisé en tant que substance ou dans des mélanges, à une concentration supérieure à 0,1 % en poids pour les applications d'étanchéisation depuis le 5 novembre 2012.

Enfin, l'ANSES tient également à rappeler que l'acrylamide est identifié comme une substance extrêmement préoccupante (SVHC⁸) au regard de ses propriétés cancérigène et mutagène.

Dr Roger GENET

MOTS-CLÉS

³ <http://www.substitution-cmr.fr/>

⁴ A noter que l'ANSES ne réalise pas d'évaluation des risques des substituts. Ces exemples de substitution ne doivent pas être lus comme des modèles de substitution directs par les substances citées mais uniquement comme une incitation à engager une démarche de substitution

⁵ As Low As Reasonably Achievable

⁶ <http://www.inrs.fr/publications/bdd/cmr.html> consulté le 22/12/2016

⁷ DARES. (septembre 2013). *Les expositions aux risques professionnels – Les produits chimiques*. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 273 p. http://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_Stat_no_13_-_Les_expositions_aux_produits_chimiques.pdf

⁸ Substance of Very High Concern

Indicateur biologique d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, acrylamide, valeurs limites biologiques, expertise.

Biological indicator of exposure, biomarker, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, acrylamide, biological limit values, expertise

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

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et
recommandation de valeurs biologiques de référence
pour l'acrylamide**

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2007-SA-0428**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à
des agents chimiques en milieu professionnel »**

Groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition »

Avril 2013

Mots clés

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, acrylamide, adduits.

Présentation des intervenants

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

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2010 - 2013)

Président

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

Membres

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

M. Dominique BICOUT - Chercheur (Université Joseph Fourier, Grenoble) - Compétences : modélisation PBPK, expositions polluants chimiques

Mme Mireille CANAL-RAFFIN - Enseignant-chercheur, praticien attaché (Université Bordeaux 2) - Compétences : Praticien hospitalo-universitaire, toxicologie

M. Christian LAURENT - Consultant indépendant (agences sanitaires publiques) - Compétences Toxicologie génétique, biosurveillance

Mme Bénédicte LELIEVRE - Assistante hospitalo-universitaire (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique

Mme Nolwenn NOISEL - Conseillère scientifique (Agence de santé et services sociaux, Canada) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique

M Alain ROBERT - Chimiste analyste (INRS) - Compétences : Surveillance biologique des expositions aux substances organiques

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ (2010 - 2013)

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES suivant :

- Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel le 04 avril 2013.

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Mounia EL YAMANI – Secrétaire scientifique du CES

Mme Dominique BRUNET – Référente scientifique du CES

Contribution scientifique

Mlle Marie-Laure COINTOT

Secrétariat administratif

Mlle Séverine BOIX

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	8
Préambule	20
Abréviations	21
Liste des tableaux.....	22
Liste des figures.....	22
Glossaire	23
1 Identification de la substance	24
2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à l'acrylamide	25
2.1 Absorption	25
2.1.1 Cutanée	25
2.1.2 Pulmonaire.....	25
2.1.3 Digestive	25
2.2 Distribution	26
2.3 Métabolisation	27
2.4 Excrétion	29
3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à l'acrylamide	32
3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles	32
3.1.1 Informations générales	32
3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition identifiés	39
3.2 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles.....	40
4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés	41
4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour les adultes de l'acrylamide à l'hémoglobine.....	41
4.1.1 Cancérogénicité.....	41
4.1.2 Neurotoxicité	41
4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition et les niveaux biologiques observés pour les adultes de l'acrylamide à l'hémoglobine	43
4.2.1 Etudes de terrain	43

4.2.2 Etudes expérimentales	44
4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des dosages d'AAVal	47
4.4 Modalités de prélèvement	47
4.4.1 Moment du prélèvement	47
4.4.2 Méthodes de prélèvement	47
4.4.3 Conservation, transport des prélèvements	48
5 Biométrie.....	49
6 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence	50
6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues.....	50
6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques.....	51
6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des dosages d'AAVal	51
7 Conclusions de l'expertise collective.....	52
8 Références bibliographiques	53
Annexe 1 – Acides mercapturiques	57
Annexe 2 – Adduits du glycidamide à l'hémoglobine.....	61
Annexe 3 - Consultation publique	63
Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport	64

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

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

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs biologiques de référence pour l'acrylamide

[N° CAS : 79-06-1]

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et du groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE).

Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour l'acrylamide. La France dispose à travers une circulaire¹ de 1995 d'une VLEP-8h indicative pour l'acrylamide de 0,3 mg.m⁻³ (0,1 ppm).

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

Cette saisine a été confiée au CES VLEP de l'Afsset qui, en juin 2011, a rendu un rapport dans lequel le risque additionnel de cancer vie entière sous des conditions d'exposition professionnelle pour l'acrylamide a été évalué à :

- 10⁻⁴ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 4 µg/m³
- 10⁻⁵ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 0,4 µg/m³
- 10⁻⁶ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 0,04 µg/m³

Dans le rapport, il était également recommandé :

- d'attribuer la « mention peau ».

L'Anses a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour l'acrylamide afin d'établir la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs en plus d'une VLEP et l'établissement de valeurs limites biologique pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenus.

Contexte scientifique

Le suivi biologique des expositions en milieu professionnel s'est imposé comme une méthode complémentaire à la métrologie atmosphérique pour l'évaluation des expositions à des agents chimiques. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur en intégrant

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

toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif). Elle est plus particulièrement intéressante lorsque les substances ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption,
- et/ou lorsque le polluant est cumulatif
- et/ou lorsque les conditions de travail (port de protections respiratoires, différences interindividuelles de la ventilation respiratoire...) déterminent d'importantes différences de dose interne entre individus non prises en compte par la métrologie atmosphérique.

En France, le code du travail dans le cadre de la prévention du risque chimique en milieu professionnel prévoit le recours à la surveillance biologique des expositions et aux valeurs limites biologiques.

Définitions du CES VLEP

Valeur limite biologique (VLB) : c'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail. Deux types de valeurs limites biologiques peuvent être recommandés en fonction des données disponibles :

- VLB basée sur un effet sanitaire : niveau d'un indicateur biologique pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires ;
- VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : niveau moyen d'un indicateur biologique correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h.

Valeurs biologiques de référence :

- dans la population générale : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ;
- dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée (à défaut).

Les valeurs biologiques de référence ne peuvent pas être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires, mais permettent en outre une comparaison avec les concentrations d'IBE dosées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette expertise.

Les travaux du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Description de la méthode

Un rapporteur au sein de ce GT a été mandaté par l'Agence pour la réalisation d'un rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition et la fixation de valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence pour le ou les IBE retenus comme pertinents. Un agent de l'Anses a également contribué à ce rapport.

Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition à l'acrylamide est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2011. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Toxline, HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect. Le rapporteur a réévalué les articles source ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'il l'a estimé nécessaire ou que le CES lui en a fait la demande.

Le Comité d'Experts Spécialisé « Expertise en vue de la recommandation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition lors de sa séance du 12 janvier 2012 ;

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 12 janvier 2012.

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique du 18/10/2012 au 20/12/2012. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VLEP a finalement adopté cette version finalisée le 4 avril 2013.

Résultat de l'expertise collective

Introduction

Quarante et un articles scientifiques ont été retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique de l'acrylamide dans la base de données *Medline* à partir des mots clés suivants :

- acrylamide et biomarker
- acrylamide et biological monitoring
- acrylamide et exposure (worker, general population)
- acrylamide et metabolism
- acrylamide et hemoglobin adducts
- acrylamide concentration et blood, urine
- acrylamide modelling
- acrylamide et health effects (tumor, cancerogenecity)

Données de toxicocinétique

Deux études rapportent des informations quantitatives concernant l'absorption cutanée de l'acrylamide (AA) chez l'homme. Les études de Fennell et al. (2005 et 2006) rapportent que 30 à 35 % de la dose d'acrylamide administrée par voie cutanée serait absorbée par cette voie (solution diluée à 50 %).

Les données d'absorption pulmonaire chez l'humain sont uniquement qualitatives.

L'absorption digestive de l'acrylamide représenterait au moins 40 % de la dose ingérée dans des aliments (Fennell et al., 2006). L'absorption augmente avec la dilution de l'acrylamide en solution aqueuse.

La voie principale de dégradation de l'acrylamide est la conjugaison au glutathion, avec la formation de cystéine-S-propionamide, puis son élimination sous forme d'acide mercapturique (AAMA) ou de son sulfoxyde. L'autre voie de transformation passe par une oxydation, via le CYP2E1 principalement pour former le glycidamide (GA) (époxyde très réactif). Celui-ci peut être réduit en glycéramide ou conjugué au glutathion (voie de détoxification) en deux isomères (GAMA et iso-GAMA), éliminés dans les urines. L'acrylamide et le glycidamide sont capables de réagir avec l'hémoglobine au niveau de la valine terminale pour former des adduits à l'hémoglobine, AAVal et GAVal. Le glycidamide est également capable de réagir, par substitution nucléophile avec certains atomes nucléophiles des bases de l'ADN, en N7 de l'adénine ou en N3 de l'adénine pour former la N7-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)guanine (N7-GA-Gua) et la N3-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)adénine (N3-GA-Ade). Ces adduits ont uniquement été décrits chez le rat.

L'acrylamide est rapidement éliminé ou métabolisé. Sa constante d'élimination dans le sang est égale à $0,15 \text{ h}^{-1}$ et sa demi-vie dans le sang serait d'environ 4,5 heures (Fennell et al., 2005). Etant donné la forte réactivité du glycidamide avec le glutathion ou des protéines, il possède une durée de vie limitée dans le sang (à l'état libre). Peu d'études l'ont mesuré dans les fluides biologiques.

Chez l'homme après une exposition à l'acrylamide, les niveaux d'adduits augmentent constamment jusqu'à atteindre un plateau au 4^{ème} mois d'exposition. A l'arrêt de l'exposition, les concentrations d'adduit décroissent régulièrement pendant 4 mois, ce qui correspond à la durée de vie moyenne des globules rouges (environ 120 jours) et signifie que les adduits formés sont stables dans le temps (Hagmar et al., 2001 ; Kjuus et al., 2004). La cinétique de formation des adduits de l'acrylamide et du glycidamide à l'hémoglobine (valine terminale) suivrait une constante de second ordre. Fennell et al. (2005) ont déterminé les constantes de formation des adduits de l'acrylamide *in vitro* ($4,3 \times 10^{-6} \text{ l.g}^{-1} \text{ globine.h}^{-1}$) et du glycidamide ($6,7 \times 10^{-6} \text{ l.g}^{-1} \text{ gb.h}^{-1}$). Fennell et al. (2005) ont également déterminé que les incrémentations quotidiennes des adduits de l'acrylamide et du glycidamide à l'hémoglobine étaient égales à $74,7 \text{ nmol d'AAVal.g}^{-1} \text{ gb.}(\text{mmol d'AA.kg}^{-1})^{-1}$ et $28,9 \text{ nmol de GAVal.g}^{-1} \text{ gb.}(\text{mmol d'AA.kg}^{-1})^{-1}$.

Deux études sur volontaires rapportent des cinétiques d'élimination de l'acrylamide différentes suite à une exposition par voie orale, avec une concentration maximale atteinte 3 heures après le début de l'exposition dans un cas et entre 8 et 16 heures dans l'autre cas (Fuhr et al., 2006 ; Fennell et al., 2006). Les deux études rapportent une demi-vie de 2 à 3 heures environ et que 3 à 5 % de la dose d'acrylamide ingérée est retrouvée inchangée dans les urines au bout de 24 heures (Fuhr et al., 2006 ; Fennell et al., 2006).

Selon Fuhr et al. (2006), la concentration maximale d'AAMA dans les urines serait atteinte 7 heures après le début de l'exposition et sa demi-vie serait d'environ 17 heures. Lors d'une exposition par voie cutanée ou par voie orale, l'AAMA représenterait le principal métabolite urinaire, soit 68 à 69 % de l'ensemble des métabolites dosés dans l'urine (AA, GA, cystéine-S-propionamide, AAMA et son sulfoxyde, GAMA et iso-GAMA) (Fennell et al., 2006). En 24 heures, 30 à 45 % de la dose d'acrylamide ingérée est excrétée dans les urines sous forme d'AAMA et ce pourcentage atteint 50 % en 72 heures (Boettcher et al., 2006 ; Fennell et al., 2006 ; Fuhr et al., 2006).

Pour une même exposition, le sulfoxyde de l'AAMA urinaire représenterait 17,5 à 18,5 % de l'ensemble des métabolites dosés dans les urines (AA, cystéine-S-propionamide, AAMA et sulfoxyde, GA, GAMA et iso-GAMA), alors que 7 à 9 % de la dose ingérée est retrouvée sous forme de sulfoxyde en 24 heures (Fennell et al., 2006).

En revanche, 0,1 % de la dose d'acrylamide administrée par voie cutanée est retrouvée sous forme de sulfoxyde de l'AAMA en 24 heures et ce pourcentage atteint 1 % en 4 jours (Fennell et al., 2006). Les fractions métaboliques retrouvées par l'exposition par voie cutanée sont donc bien inférieures à celles correspondant à la voie orale.

L'excrétion urinaire maximale du glycidamide chez l'homme est atteinte 4 à 16 heures après le début d'une exposition par voie orale (Fennell et al., 2006).

Selon Fuhr et al. (2006), la concentration maximale de GAMA dans les urines serait atteinte 14 heures après le début de l'exposition et sa demi-vie serait d'environ 22 heures.

Les pourcentages relatifs des métabolites urinaires dosés (AA, GA, cystéine-S-propionamide, AAMA et son sulfoxyde, GAMA et iso-GAMA) ont été calculés lors d'une exposition par voie orale et sont respectivement de 1,5 % et 0,35 % pour le GAMA et l'iso-GAMA (Fennell et al., 2006).

Tableau 1 : synthèse des fractions d'excrétion molaire de chaque métabolite, calculées pour une exposition par voie orale (pendant 24 heures et 72 heures) ou cutanée (96 heures) selon Boettcher et al., 2006 ; Fennell et al., 2006 et Fuhr et al., 2006.

Métabolite urinaire	Fraction d'excrétion molaire % Voie orale (24 heures)	Fraction d'excrétion molaire % Voie orale (72 heures)
AA	3 à 5	4,5
AAMA	30 à 45	50
AAMA sulfoxyde	7 à 9	NR
GA	0,45 à 0,65	NR
GAMA	0,6 à 2,7	4,8
Iso-GAMA	0,15 à 0,17	NR

Choix des indicateurs biologiques d'exposition

Les indicateurs biologiques d'exposition à l'acrylamide recensés dans la littérature scientifique sont les suivants (abréviations entre parenthèses) :

- Acrylamide	Urines	(AAu)
- N-acétyl-S-(2-carbamoyléthyl)cystéine	Urines	(AAMAU)
- N-acétyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)cystéine	Urines	(GAMAU)
- N-acétyl-S-(1-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)cystéine	Urines	(iso-GAMAU)
- Acrylamide	Sang	(AAb)
- Glycidamide	Sang	(GAb)
- N-(2-carbamoyléthyl)valine	Sang	(AAVal)
- N-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)valine	Sang	(GAVal)

Le glycidamide est une molécule réactive avec l'ADN. Il peut être important de doser ce biomarqueur dans le sang dans la mesure où les lésions de l'ADN induites par le glycidamide sont en cause dans l'apparition d'effets mutagènes et d'autres effets génotoxiques de l'acrylamide. Le dosage de l'acrylamide dans le sang et les urines est spécifique d'une exposition à l'acrylamide. Le suivi de ces trois IBE (AAb, GAb, AAu) serait donc intéressant en milieu professionnel (spécificité et relation avec l'effet). Cependant, étant donné leur réactivité, avec le glutathion ou des protéines, l'acrylamide et le glycidamide possèdent une durée de vie limitée dans le sang (à l'état libre). Il apparaît donc difficile d'utiliser ces biomarqueurs pour évaluer les expositions professionnelles.

Les études en milieu professionnel rapportent principalement des dosages de métabolites urinaires, comme les acides mercapturiques, et des dosages d'adduits à l'hémoglobine, qui peuvent s'avérer pertinents pour le suivi biologique des expositions en milieu professionnel.

Les acides mercapturiques ont des demi-vies estimées entre 10 et 20 heures et les dosages de ceux-ci en fin de poste reflètent l'exposition quotidienne. Concernant les acides mercapturiques issus du glycidamide, le GAMA et l'iso-GAMA, peu de données sont disponibles pour recommander le suivi de ces indicateurs biologiques d'exposition, que ce soit pour des travailleurs exposés professionnellement ou pour la population générale. Les études réalisées en population générale montrent que les concentrations de GAMA sont souvent inférieures à la limite de détection et sont influencées par de nombreux facteurs individuels (alimentation, tabac, etc.), et ne permet donc pas de les utiliser à des fins de comparaison. De la même façon, peu d'études rapportent des données concernant l'AAMA ce qui ne permet pas de faire des recommandations concernant le suivi biologique de ces indicateurs biologiques d'exposition avec certitude. De plus, lorsque l'AAMA est hydrolysé avant analyse, le produit d'hydrolyse n'est pas spécifique de l'exposition à l'acrylamide car il est également retrouvé lors d'exposition à l'acrylonitrile. Bien que non retenus comme indicateurs biologiques de l'exposition pertinents, les informations disponibles concernant l'AAMA et le GAMA sont décrites en annexe du rapport d'expertise.

Les adduits du glycidamide et de l'acrylamide à l'hémoglobine reflètent l'exposition des trois derniers mois. Seules les informations, jugées suffisantes, concernant l'AAVal sont décrites au sein du rapport. Les informations concernant le GAVal n'étant que parcellaires, elles sont présentées en annexe du rapport d'expertise.

En conclusion, seuls les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine, mesurés dans le sang, font l'objet de recommandations dans le rapport d'expertise.

Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

Nom	N-(2-carbamoyléthyl)valine (AAVal) (pmol.g ⁻¹ gb)	
Autres substances donnant naissance à cet IBE	N-méthylacrylamide	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> <u>Etudes de terrain</u> Calleman et al. (1994), travailleurs chinois exposés (n = 51) : Concentrations atmosphériques : NR Moyenne arithmétique 9 553 ; médiane 7 100 ; de 300 à 34 000 Jones et al. (2006), travailleurs anglais (n = 60) Concentrations atmosphériques : moyenne 30 µg.m⁻³ AAVal : 90^{ème} percentile 514 <u>Etudes sur volontaires</u> Fennell et al. (2006) : ingestion de 3 doses d'acrylamide, mesure des concentrations moyennes d'AAVal (n = 3 groupe de 6) 0,5 mg.kg⁻¹ : 514 ; 1 mg.kg⁻¹ : 914 ; 3 mg.kg⁻¹ : 2 479 	
Facteur de conversion	1 µg.L ⁻¹ AAVal = 36,90 pmol.g ⁻¹ gb	
Concentrations dans la population générale	<p>Chevolleau et al. (2007), population générale française (étude pilote de ENNS) (n = 68) Non fumeurs (n=52) : médiane 27 Fumeurs (n=16) : médiane 53</p> <p>Scherer et al. (2007), population générale allemande Non fumeur (n = 100) : moyenne 27,8 ; 90^{ème} percentile 37,2 Fumeurs (n=274) : moyenne 84,1 ; 90^{ème} percentile 136,4</p> <p>Urban et al. (2006) : population générale allemande Non fumeurs (n=60) : médiane 26,8 Fumeurs (n=60) : médiane 79,1</p> <p>Schettgen et al (2003), population générale allemande Non fumeurs (n=25) : médiane 21 ; 95^e percentile 46 Fumeurs (n=47) : médiane 85 ; 95^e percentile 159</p> <p>Hartmann et al. (2008), population générale allemande Non fumeur (n = 91) : médiane 30 ; 95^{ème} percentile 51</p> <p>CDC (2009), USA-NHANES 20 à 59 ans (n = 2570) : 95^{ème} percentile 223</p> <p>Vesper et al. (2010), USA-NHANES Non fumeurs (n = 5686) : moyenne géométrique 50,5 Fumeurs (n = 1316) : moyenne géométrique 113</p> <p>Vesper et al. (2008), population générale européenne Non-fumeurs (n = 255) : médiane 42,5 ; 95^{ème} percentile 88,3 Fumeurs (n = 255) : médiane 121 ; 95^{ème} percentile 285</p>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI) Allemagne - DFG (BAT) Québec - IRSST (IBE) Finlande - FIOH (BAL) Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	Allemagne BLW : 15 µg.L ⁻¹ soit 550 pmol.g ⁻¹ gb (neuropathie périphérique) D'après l'étude de Hagmar et al. (2001)

Etude de la relation entre les concentrations d'AAVal et les effets sanitaires

Cancérogénicité

Aucune donnée chez l'homme ne permet de relier des concentrations d'adduits à l'hémoglobine aux données de cancérogénicité de l'acrylamide. Il est à noter que la revue bibliographique de Pelucchi et al. (2011) présente les résultats de deux études épidémiologiques en population générale qui avaient pour objectif d'essayer de calculer des excès de risque de cancer en lien avec les concentrations d'AAVal. Cette revue ne rapporte pas d'association significative entre les excès de risque pour les cancers étudiés (cancer du sein et de la prostate, principalement) et les concentrations d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine. La même revue n'a pas permis de mettre en évidence des excès de mortalité par cancer dans 2 cohortes de travailleurs pour les cancer des poumons, des reins et du pancréas.

Neurotoxicité

Les effets rapportés en milieu professionnel concernent le plus souvent la neurotoxicité. Seules deux études mettent en relation des mesures de neurotoxicité (examen clinique, index de neurotoxicité) et des concentrations d'AAVal (Calleman et al., 1994 ; Hagmar et al., 2001).

Calleman et al., (1994) ont déterminé une bonne corrélation ($r = 0,67$) entre les concentrations d'AAVal et l'index de neurotoxicité chez 41 travailleurs (34 hommes et 7 femmes) exposés à l'acrylamide (durée d'emploi supérieur à 6 mois). En 1996, Calleman reprend les résultats de cette étude afin de présenter différentes doses repère (concentrations d'AAVal) en fonction de différents indicateurs de neurotoxicité : NOAEL, LOAEL et concentration pour laquelle 50 % des personnes exposés présente l'effet considéré (EL_{50}). Seules les EL_{50} présentent quelques différences selon l'indicateur de neurotoxicité observé.

La seconde étude porte sur des professionnels impliqués dans la construction d'un tunnel routier en Suède (Hagmar et al., 2001). Étant donné que plusieurs des travailleurs ont développé des problèmes de santé (altération du système nerveux périphérique), une enquête a été conduite pour faire le suivi de ces travailleurs et réaliser une investigation médicale. Au total, 213 professionnels et 18 témoins non professionnellement exposés et non fumeurs ont été inclus dans l'étude. Les expositions ont eu lieu pendant 2 mois (d'août à septembre) lors d'une situation de co-exposition à l'acrylamide, au méthylacrylamide et au formaldéhyde. Les concentrations d'adduits n'ont pas été mesurées pendant la période d'exposition mais 1 à 2 semaines après l'arrêt des expositions et les effets ont été étudiés seulement 2 à 4 semaines après l'arrêt des expositions à l'aide d'un auto-questionnaire et d'un examen clinique. Les auteurs rapportent des symptômes de neurotoxicité (engourdissement et picotement des membres) à partir de $510 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$.

Ces deux études présentent certaines limites :

- Dans l'étude de Calleman et al. (1996), quels que soient les symptômes de neuropathie étudiés les NOAEL sont égaux à $2000 \text{ pmol d'AAVal.g}^{-1} \text{ gb}$ et les LOAEL sont égaux à $6000 \text{ pmol d'AAVal.g}^{-1} \text{ gb}$. Cette relation dose-réponse étant la même malgré des effets plus ou moins précoces, cela limite l'interprétation de ces doses repère pour établir une relation dose-réponse ;
- Dans l'étude de Hagmar et al. (2001), le décalage temporel entre la fin des expositions, la mesure des concentrations d'adduits et l'étude des effets sanitaires rend l'interprétation et l'extrapolation délicate.

Etude de la relation entre les concentrations d'AAVal et les expositions à l'acrylamide

Etudes de terrain

Les études en milieu professionnel procurant des niveaux d'exposition atmosphérique à l'acrylamide sont rares. Les études d'exposition à l'acrylamide concernent davantage la population générale et permettent d'estimer les doses d'acrylamide ingérées à partir des concentrations d'adduits à l'hémoglobine (généralement, adduits de l'acrylamide) mesurées.

Jones et al. (2006) ont étudié l'association entre les concentrations atmosphériques d'acrylamide et les taux d'adduits chez 60 travailleurs au Royaume-Uni. Les concentrations atmosphériques d'acrylamide ne sont pas rapportées, mais il est indiqué que la moyenne est d'environ $30 \mu\text{g.m}^{-3}$. Les auteurs indiquent qu'il y a une forte corrélation ($r = 0,61$) entre les concentrations atmosphériques d'acrylamide et les concentrations d'AAVal.

Dans cette étude, la limite de détection (LD) de l'acrylamide dans l'air est égale à $5 \mu\text{g.m}^{-3}$, supérieure à la concentration atmosphérique d'acrylamide calculée, par le CES VLEP, pour 10^{-4} d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition ($4 \mu\text{g.m}^{-3}$). De plus la corrélation rapportée a été calculée pour des expositions allant de 5 à $200 \mu\text{g.m}^{-3}$ (déterminées graphiquement), concentrations supérieures aux concentrations atmosphériques d'acrylamide calculée pour des ERI de 10^{-5} ($0,4 \mu\text{g.m}^{-3}$) et 10^{-6} ($0,04 \mu\text{g.m}^{-3}$). Il n'est donc pas possible de connaître la validité de la corrélation rapportée pour une exposition aux concentrations atmosphériques inférieures à la LD de cette étude ($1/10^{\text{ème}}$ à $1/100^{\text{ème}}$ de la LD).

Données expérimentales

La construction de la VLEP-8h repose sur le choix de l'effet critique du mésothéliome testiculaire présenté par l'étude de Friedman et al. (1995). L'acrylamide a été administré à un groupe de rats mâles (Fisher 344) via l'eau de boisson à des doses de 0 (204 animaux), 0,1 (204 animaux), 0,5 (102 animaux) et 2 (75 animaux) $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 2 ans. Les rats femelles recevaient des doses de 0 (100 animaux), 1 (100 animaux) et 3 (100 animaux) $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Une augmentation des mésothéliomes testiculaires est jugée significative à la dose de $2 \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Une benchmark-dose pour une prévalence de 10 % du mésothéliome testiculaire (BMD_{10}) chez le rat et sa limite inférieure à 10 %, BMDL ($0,628 \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), a été calculée à partir des résultats de cette étude.

Pour pouvoir extrapoler cette BMDL à l'homme en prenant en compte la même voie d'exposition (orale), il a été décidé d'appliquer un facteur d'ajustement allométrique. L'objectif est de déterminer une dose équivalente humaine à partir de la dose retenue chez le rat.

Les rats ayant été exposés toute leur vie (24 h/j, 7 j/sem pendant 104 semaines, soit la durée de vie moyenne d'un rat), cette dose équivalente chez l'homme doit être ajustée pour un scénario d'exposition classiquement pris en compte chez le travailleur (durée de vie de 75 ans, avec une exposition 8h/j, 5 j/sem, 48 sem/an pendant 40 ans).

A partir de ces deux ajustements, la dose quotidienne chez l'homme, ajustée à un scénario d'exposition professionnelle est égale à $1,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. L'étude de Fennell et al. (2005) rapporte des paramètres cinétiques calculés chez l'homme pour la formation des adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine. Ainsi les concentrations d'AAVal peuvent être calculées pour 3 doses d'acrylamide correspondant aux excès de risque individuel (ERI) 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} calculées pour établir la VLEP. Sous l'hypothèse que l'absorption pulmonaire est équivalente à l'absorption orale, pour une exposition chronique, les concentrations d'AAVal sont calculées telles que (Fennell et al. 2005) :

$$\text{Dose ingérée (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}) = \frac{[\text{AAVal}] \times \text{M}(\text{AA})}{(\text{T}_{\text{eryth}}/2) \times \text{Fr}_{\text{AAVal}}}$$

- [AAVal] : concentration d'adduits AAVal ($\text{mmol.g}^{-1} \text{ gb}$)
- M(AA) : poids moléculaire de l'acrylamide 71
- T_{eryth} : durée de vie moyenne des érythrocytes (j) 120
- Fr_{AAVal} : incrémentation quotidienne des adduits AAVal ($\text{mmol.g}^{-1} \text{ gb} \cdot (\text{mmol}(\text{AA}).\text{kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$) $74,7 \times 10^{-6}$

Les calculs de ces concentrations intègrent de nombreuses incertitudes. Les paramètres cinétiques de l'acrylamide et des adduits ont été mesurés pour une absorption par voie orale d'une dose unique d'acrylamide. La constante de formation des adduits n'est pas déterminée :

- dans le cas d'une exposition continue, avec une concentration d'adduits à l'équilibre ;
- pour une exposition par inhalation.

Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Les calculs des concentrations d'AAVal en fonction soit de l'étude chez le rat retenue pour construire la VLEP, soit des concentrations atmosphériques d'acrylamide et des données de cinétique obtenues chez l'homme présentent de nombreuses incertitudes. Ces deux méthodes ne sont pas suffisamment robustes pour prédire avec certitude des concentrations d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine associées à trois ERI (10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6}).

Les études rapportant des doses repères pour les effets neurotoxiques de l'acrylamide ont également été écartées dans la mesure où elles présentaient certaines limites. Ainsi, il n'a pas été jugé pertinent de recommander de valeur limite biologique sur la base d'un autre effet que le cancer.

De plus, le CES tient à rappeler que le principe ALARA² (aussi bas que techniquement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil. Ainsi, à défaut de pouvoir calculer des concentrations de biomarqueurs sur la base d'une évaluation quantitative de risque ou de recommander une valeur limite biologique pragmatique, des valeurs biologiques de référence pourront être proposées.

² As Low As Reasonably Achievable

Proposition de valeurs biologiques de référence

Ces valeurs n'ont pas pour objectif de protéger des effets sanitaires mais permettent d'évaluer les niveaux d'exposition des travailleurs.

Ainsi les concentrations retrouvées dans la population européenne dans l'étude de Vesper et al. (2008) permettent de proposer des valeurs biologiques de référence pour l'AAVal (95^{ème} percentile dans la population générale (40 à 60 ans)) telles que :

- Non-fumeurs : 88,3 pmol.g⁻¹ gb
- Fumeurs : 285 pmol.g⁻¹ gb
- Sans-distinction pour le statut tabagique : 244 pmol.g⁻¹ gb

Les valeurs, en distinguant les fumeurs des non-fumeurs, peuvent être arrondies respectivement à 285 et 85 pmol.g⁻¹gb.

Conclusions de l'expertise collective

Indicateur biologique d'exposition : AAVal, adduit à l'hémoglobine (sang)

VLB basée sur un effet sanitaire : Aucune

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : Aucune

Valeurs biologiques de référence :

- Non-fumeurs : 85 pmol.g⁻¹ gb
- Fumeurs : 285 pmol.g⁻¹ gb

Modalité de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des dosages d'AAVal

Les moments de prélèvement sont indépendants du moment de la journée ou de la semaine dans la mesure où les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine sont stables et durent toute la durée de vie des érythrocytes (environ 120 jours).

Certaines études recommandent l'utilisation de tubes en verre héparinés et un prélèvement d'au moins 10 mL.

Les tubes sont gardés à 5°C jusqu'à centrifugation. A défaut d'information concernant la stabilité des échantillons, il est recommandé de réaliser la centrifugation le plus rapidement possible. La fraction érythrocytaire, séparée par centrifugation peut être stockée à -70° dans des tubes en plastique jusqu'à analyse.

Une alimentation riche en chips, frites, céréales, café peut être à l'origine de grandes différences dans les concentrations d'AAVal au sein de la population générale.

La consommation tabagique peut multiplier par un facteur 3 à 4 les concentrations d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine.

Les médicaments inducteurs du CYP2E1 peuvent influencer la formation du GA et par conséquent diminuer la formation des adduits AAVal.

Biométrie

AAVal sanguin		
Méthodes analytiques		
	Méthode 1	Méthode 2
Technique d'analyse Références bibliographiques	Chromatographie gazeuse – détection en spectrométrie de masse (GC – MS)	Chromatographie gazeuse – détection en spectrométrie de masse en tandem (GC – MS/MS)
Limite détection	3,5 pmol/g globine	0,2 pmol/g globine
Limite de quantification	11,7 pmol/g globine	0,7 pmol/g globine
Fidélité	NR	NR
Justesse	NR	NR
Etalon de référence	Existence d'un étalon de référence commercial <i>N</i> -2-Carbamoyléthylvaline- leucide-anilide	
Existence d'un programme de contrôle qualité inter- laboratoire	NR	NR
Références	Bergmark et al., 1993 Schettgen et al., 2002 Schettgen et al., 2003 Paulsson 2003 Schettgen et al., 2004 Boettcher et Angerer 2005 Jones et al., 2006 Urban et al., 2006	Bergmark 1997 Perez et al., 1999 Paulsson et al., 2003 Hagmar et al., 2005 Bjellaas et al., 2007a Chevolleau et al., 2007 Hartmann et al., 2008

Date de validation de la synthèse par le comité d'experts spécialisé : 4 avril 2013

Préambule

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

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

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Anses. La recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associés à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette mission. Les CES peut avoir à recommander deux types de valeurs biologiques, les valeurs limites biologiques (VLB) et les valeurs biologiques de référence (VBR).

Plusieurs types de valeurs peuvent être recommandées par le CES :

Pour des substances considérées comme ayant un seuil d'effet, le CES VLEP peut recommander :

- une VLB basée sur un effet sanitaire : niveau d'un indicateur biologique pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires ;
- une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : niveau moyen d'un indicateur biologique correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h ;
- une VBR dans la population générale : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ;
- une VBR dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée.

Pour des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet :

- une VLB basée sur un niveau de risque : niveau d'un IBE associé aux excès de risque 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .
- une VBR dans la population générale : idem définition précédente.
- une VBR dans une population non professionnellement exposée : idem définition précédente.
- VLB pragmatiques : VLB basée sur un effet sanitaire ou VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h.

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).

Abréviations

AA : Acrylamide
AAVal : N-(2-carbamoyléthyl)valine
AAMA : N-acétyl-S-(2-carbamoyléthyl)cystéine
ACGIH : american conference of governmental industrial hygienists
AGS : ausschuss für gefahrstoffe (comité pour les substances dangereuses)
BEI : biological exposure index
BAT : biologische arbeitsstoff toleranzwerte
CAS : chemical abstract service
CES : comité d'experts spécialisé
CMR : cancérogène, mutagène, reprotoxique
CPL : chromatographie en phase liquide ou LC en anglais
CPG : chromatographie en phase gazeuse ou GC en anglais
CIRC : centre international de recherche sur le cancer ou IARC en anglais
CV : coefficient de variation
DFG : deutsche forschung gemeinschaft (Allemagne)
DP : début de poste
DS : début de semaine
ERU : excès de risque unitaire
FIOH : finnish institute of occupational health
FP : fin de poste
FS : fin de semaine
GA : glycidamide
GAMA : N-acétyl-S-2-(2-carbamoyl-2-hydroxy-éthyl)cystéine
GAVal : N-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)valine
GESTIS : gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)
IBE : indicateur biologique d'exposition
IC : intervalle de confiance
INRS : institut national de recherche et de sécurité (France)
Iso-GAMA : N-acétyl-S-2(1-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)cystéine
kPa : kilopascal
LOD : limit of detection (limite de détection)
LOEC : low observed effect concentration, concentration avec effet observé
LOQ : limit of quantification (limite de quantification)
MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)
MS : milieu de semaine
NIOSH : national institut for occupational safety and health (USA)
NOAEL : no observed adverse effect level, niveau sans effet observé
NR : non renseigné
OSHA : occupational safety and health administration (USA)
PBPK : physiologically based pharmacokinetic
PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA : limites d'exposition acceptables)
PM : poids moléculaire
ppm : parties par millions
REL : recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH)
MS : spectrométrie de masse
STEL : short term exposure limit (limite d'exposition court terme)
TLV : threshold limit values (valeurs définies par l'ACGIH)
TWA : time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)
US-EPA : united-states environmental protection agency
VBR : valeur biologique de référence
VLB : valeur limite biologique
VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

VTR : valeur toxicologique de référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : synthèse des fractions d'excrétion molaire de chaque métabolite, calculées pour une exposition par voie orale (pendant 24 heures et 72 heures) ou cutanée (96 heures) selon Boettcher et al., 2006 ; Fennell et al., 2006 et Fuhr et al., 2006.....	12
Tableau 2 : synthèse des fractions d'excrétion molaire de chaque métabolite, calculées pour une exposition par voie orale (pendant 24 heures et 72 heures) ou cutanée (96 heures) selon Boettcher et al., 2006 ; Fennell et al., 2006 et Fuhr et al., 2006.....	30
Tableau 3 : Effets de l'acrylamide sur la santé des travailleurs en fonction des quantités d'adduits dosés, tel que rapporté dans l'étude de Hagmar et al. (2001).....	43
Tableau 4 : concentrations atmosphériques d'acrylamide (mg.m^{-3}) et d'AAVal (pmol.g^{-1} gb) rapportées dans l'étude de Bergmark et al., 1993.	44
Tableau 5 : Nombre et localisation des tumeurs retrouvées chez les rats ayant été exposés à l'acrylamide par l'eau de boisson pendant 2 ans (D'après Friedman et al. 1995).....	45
Tableau 6 : concentrations atmosphériques d'acrylamide (mg.m^{-3}) et urinaires d'AAMA en fin de poste (mg.g^{-1} cr)	58
Tableau 7 : concentrations atmosphériques d'acrylamide (mg.m^{-3}) et urinaires d'AAMA en fin de poste (mg. 24 h^{-1})	59

Liste des figures

Figure 1 : Principales voies métaboliques de l'acrylamide, d'après Fuhr et al. (2006).	28
Figure 2 : relation entre les concentrations d'AAVal (pmol.g^{-1} gb) et l'index de neurotoxicité pour les travailleurs exposés et les travailleurs non exposés, selon les données de Calleman et al. (1994).....	42

Glossaire

Indicateur biologique d'exposition (IBE) : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

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

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

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

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

Valeur limite biologique (VLB) : C'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

Valeur biologique de référence dans la population générale : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française.

Valeur biologique de référence dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée.

VLB basée sur un effet sanitaire : niveau d'un indicateur biologique pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires.

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : niveau moyen d'un indicateur biologique correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h.

VLB basée sur un niveau de risque : niveau d'un IBE associé aux excès de risque 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .

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

VLE : il s'agit d'une valeur qui ne devrait jamais être dépassée et qui est mesurée sur une durée maximale de 15 minutes : le prélèvement est limité à la durée du pic d'exposition (quand cela est techniquement possible) sans dépasser 15 minutes.

1 Identification de la substance

Nom	Acrylamide
Synonymes	2-propenamide, amide acrylique, éthylène carboxamide, acide propémoque amide, vinyl amide
N° CAS	79-06-1
N° EINECS	201-173-7
Formule brute	C ₃ H ₅ NO
Forme physique, aspect	Liquide huileux, très peu volatil, presque incolore et d'odeur très faible
Facteur de conversion	1 ppm = 15,87 mg.m ⁻³ à 25°C et 101 kPa
VLEP en mg.m ⁻³ (Gestis consulté le 09/12/2011)	France (VME) : 0,3 (indicative) Europe : Allemagne : AGS : 0,07 Angleterre : 0,3 Autriche : 0,03 Belgique : 0,03 Danemark : 0,03 Pologne : 0,1 Suède : 0,03 Suisse : 0,03 Pays-Bas : 0,16 Etats-Unis : ACGIH : TLV - TWA : 0,03 NIOSH : REL - TWA : 0,03 OSHA : PEL - TWA : 0,3
VLEP-8h recommandée par le CES VLEP en juin 2010	CES VLEP, juin 2010 10 ⁻⁴ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 4 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁵ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 0,4 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁶ d'excès de risque individuel pour 40 ans d'exposition à 0,04 µg.m ⁻³
Mention peau recommandée par le CES VLEP en juillet 2008	OUI
Classification CMR/IARC	Carc 2, mut 2, repr 3 CIRC : 2A

2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à l'acrylamide

Les données sont essentiellement des données humaines ; dans le cas contraire, ceci est précisé dans le texte.

2.1 Absorption

2.1.1 Cutanée

Deux études rapportent des informations quantitatives concernant l'absorption cutanée de l'acrylamide chez l'homme. Dans une étude de Fennell et al. (2005) visant à étudier la formation d'AAVal chez des volontaires masculins non fumeurs, l'absorption cutanée est étudiée par application d'une solution à 50 % d'acrylamide radiomarqué sur une surface de 24 cm² sur l'avant bras. Après application, la peau a été séchée et couverte avec une gaze pendant 24 heures, la peau a ensuite été lavée et les eaux de lavage récupérées. Cette exposition a été répétée trois jours de suite. Les prélèvements sanguins sont réalisés avant chacune des 3 expositions (24 heures d'intervalle), après le retrait du pansement occlusif de la 3^{ème} exposition et encore 24 heures après. Des prélèvements urinaires sont réalisés à plusieurs intervalles après l'exposition (0-2, 2-4, 4-8, 8-16 et 16-24 h).

Dans une seconde étude portant sur 24 volontaires masculins non-fumeurs, Fennell et al. (2006) étudient la voie cutanée à l'aide du même protocole d'exposition. Les prélèvements sanguins sont réalisés avant la première exposition et 24, 48, 72 et 96 heures après (immédiatement après la seconde, puis la troisième application et 24 heures après la troisième). Des prélèvements urinaires sont réalisés à plusieurs intervalles après l'exposition (0-2, 2-4, 4-8, 8-16 et 16-24 h).

Ces deux études rapportent que 30 à 35 % de la dose d'acrylamide administrée par voie cutanée seraient absorbés par cette voie.

2.1.2 Pulmonaire

Les données d'absorption pulmonaire chez l'humain sont uniquement qualitatives. En effets, les seules données disponibles correspondent à des dosages d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine suite à des expositions concomitantes par inhalation et par voie cutanée. Deux études rapportent que les concentrations d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine sont significativement différentes entre les groupes de professionnels non exposés ou faiblement exposés et les groupes de professionnels fortement exposés par inhalation à l'acrylamide (Hagmar et al., 2001 ; Bergmark et al., 1993).

2.1.3 Digestive

Dans les études de Fennell et al. (2005 et 2006) précédemment décrites, la voie orale est également étudiée par l'ingestion d'une dose d'acrylamide radio-marquée (solution d'acrylamide à 50 %). Trois groupes de six volontaires masculins ont été constitués. Une dose de 0,5 mg.kg⁻¹ d'acrylamide est ingérée par le premier groupe, 1 mg.kg⁻¹ par le second groupe, et 3 mg.kg⁻¹ par le troisième. Les prélèvements urinaires et sanguins sont réalisés à plusieurs reprises comme décrits pour l'absorption cutanée. Selon les auteurs, l'absorption digestive de l'acrylamide représenterait au moins 40 % de la dose ingérée. L'absorption augmente avec la dilution de l'acrylamide en solution aqueuse.

2.2 Distribution

Acrylamide (sang)

L'étude de Fennell et al. (2005) rapporte un volume de distribution apparent de l'acrylamide dans le sang égal à $0,38 \text{ l.kg}^{-1}$ et une constante d'élimination de l'acrylamide dans le sang égale à $0,15 \text{ h}^{-1}$. Ces données permettent de calculer une demi-vie de l'acrylamide dans le sang d'environ 4,5 heures³.

Glycidamide (sang)

Etant donné la forte réactivité de ce métabolite avec le glutathion ou des protéines, sa durée de vie dans le sang à l'état libre est très limitée. Peu d'études ont mesuré des concentrations de GA dans les fluides biologiques.

Adduit à l'hémoglobine : AAVal (sang)

Chez l'homme, lors d'une exposition par inhalation et contact cutané, les niveaux d'adduits augmentent constamment jusqu'à atteindre un plateau au 4^{ème} mois d'exposition. Après l'arrêt de l'exposition, les concentrations d'adduit décroissent régulièrement pendant 4 mois, ce qui correspond à la durée de vie moyenne des globules rouges (environ 120 jours) et signifie que les adduits formés sont stables dans le temps (Hagmar et al., 2001 ; Kjuus et al., 2004).

Lors d'une ingestion d'acrylamide, le niveau d'adduits augmente de façon linéaire en fonction de la dose ingérée. La formation d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine (valine terminale) suivrait une cinétique de second ordre, avec une constante de formation égale à $4,3 \times 10^{-6} \text{ l.g}^{-1} \text{ globine.h}^{-1}$ (Fennell et al., 2005 ; Bergmark et al., 1993). L'étude de Fennell et al. (2005) rapporte des paramètres de distribution de l'acrylamide dans le sang tels que :

- | | |
|--|----------------------|
| - Volume apparent de distribution (VD) de l'acrylamide (l.kg^{-1}) | 0,38 |
| - T_{eryth} : durée de vie moyenne des érythrocytes (j) | 120 |
| - Constante de formation (K_{form}) des adduits AAVal ($\text{l.g}^{-1} \text{ gb.h}^{-1}$) | $4,3 \times 10^{-6}$ |

Fennell et al. (2005) ont également déterminé que l'incrémentation quotidienne des adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine était égale à $74,7 \text{ nmol d'AAVal.g}^{-1} \text{ gb.}(\text{mmol d'AA.kg}^{-1})^{-1}$.

Adduit à l'hémoglobine : GAVal (sang)

La cinétique de formation des adduits du glycidamide à l'hémoglobine (valine terminale) est similaire à celle de l'acrylamide. La formation d'adduits du glycidamide à l'hémoglobine (valine terminale) suivrait une constante de formation de second ordre, comprise entre $6,7 \times 10^{-6}$ et $11 \times 10^{-6} \text{ l.g}^{-1} \text{ gb.h}^{-1}$, déterminée pour une exposition par ingestion (Fennell et al., 2005 ; Bergmark et al., 1993). Fennell et al. (2005) ont également déterminé que l'incrémentation quotidienne des adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine, extrapolée des données obtenues après ingestion d'une dose unique, était égale à $28,9 \text{ nmol de GAVal.g}^{-1} \text{ gb.}(\text{mmol d'AA.kg}^{-1})^{-1}$.

Adduit à l'ADN

La formation d'adduits à l'ADN est décrite dans la littérature mais aucune information n'est disponible concernant la cinétique de ces adduits ou leur stabilité chez l'homme.

Chez l'animal (souris), Segerback et al. (1995), avaient identifié un adduit à l'ADN formé par le glycidamide (GA), le N7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)guanine. Il avait ainsi montré que l'on

³

La constante d'élimination déterminée pour l'acrylamide dans le sang rapportée est égale à $0,15 \text{ h}^{-1}$; la demi-vie est calculée comme suit : $T_{1/2} = \ln 2/k$ (hypothèse d'une cinétique de premier ordre).

retrouvait cet adduit de manière quasi uniforme dans tous les organes étudiés chez le rat et chez la souris, et que cet adduit seul ne permettait pas d'expliquer l'organe-spécificité de la cancérogénicité de l'acrylamide (organes reproducteurs).

L'étude de Gamboa da Costa et al. (2003) a identifié des adduits à l'ADN dans le foie, les poumons, les reins de souris (jeunes et adultes). Ils trouvent 100 fois plus de N7-GA-Gua que de N3-GA-Ade (N3-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)guanine).

2.3 Métabolisation

La voie principale de dégradation de l'acrylamide est la conjugaison au glutathion, avec la formation de cystéine-S-propionamide, puis son élimination sous forme d'acide mercapturique (AAMA) ou de son sulfoxyde. L'acrylamide est également capable de réagir avec l'hémoglobine pour former des adduits au niveau de la valine terminale, la N-(2-carbamoyléthyl)valine (AAVal).

L'autre voie de transformation (4 fois moins importante que la voie de conjugaison de l'acrylamide, selon Young et al. (2007)) passe par une oxydation, via le CYP2E1 principalement pour former le glycidamide (GA) (époxyde très réactif). Celui-ci peut être réduit en glycéramide ou conjugué au glutathion (voie de détoxification) en deux isomères (GAMA et iso-GAMA), éliminés dans les urines.

Le glycidamide est également capable de réagir avec l'hémoglobine au niveau de la valine terminale pour former la N-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)valine (GAVal). Cet époxyde est également capable de réagir, par substitution nucléophile avec certains atomes nucléophiles des bases de l'ADN, en N7 de l'adénine ou en N3 de l'adénine pour former la N7-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)guanine (N7-GA-Gua) et la N3-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)adénine (N3-GA-Ade). Ces adduits ont uniquement été décrits chez le rat.

Le schéma métabolique est présenté dans la Figure 1.

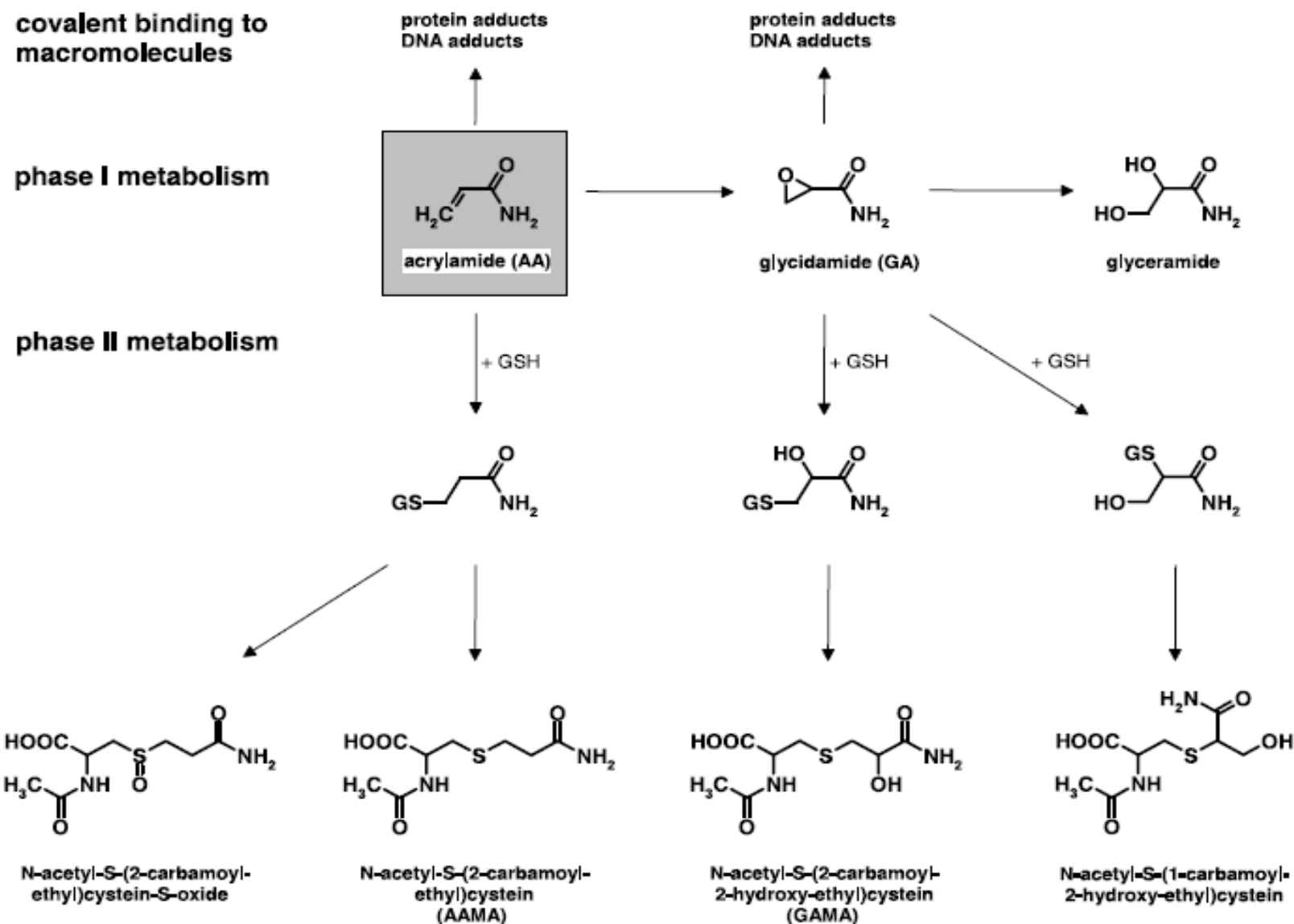


Figure 1 : Principales voies métaboliques de l'acrylamide, d'après Fuhr et al. (2006)

2.4 Excrétion

Acrylamide (urines)

Deux études réalisées sur des volontaires rapportent des cinétiques d'élimination de l'acrylamide différentes lors d'une exposition par voie orale.

Fuhr et al. (2006) ont étudié la cinétique d'élimination urinaire de l'acrylamide chez des volontaires sains non-fumeurs ayant ingéré une quantité connue d'acrylamide dans des frites. Les urines sont collectées avant l'ingestion et à intervalles réguliers après ingestion. Les auteurs déterminent que la concentration maximale d'acrylamide dans les urines serait atteinte 3 heures après le début de l'exposition et que sa demi-vie serait d'environ 2,3 heures. Fennell et al. (2005) rapportent une excrétion maximale d'acrylamide entre 8 et 16 heures et une demi-vie comprise entre 3,2 à 3,5 heures.

Lors d'une exposition par voie orale, l'acrylamide urinaire représenterait 8,5 à 10 % de l'ensemble des métabolites dosés dans les urines (AA, cystéine-S-propionamide, AAMA et sulfoxyde, GA, GAMA et iso-GAMA), alors qu'elle représenterait environ 4 % de ces métabolites lors d'une exposition par voie cutanée (Fennell et al., 2006).

En 24 heures, 0,07 % de la dose d'acrylamide administrée par voie cutanée est retrouvée inchangée dans les urines et ce pourcentage atteint 0,2 % en 72 heures (Fennell et al., 2006). Lors d'une exposition par voie orale, ce sont de 3 à 5 % de la dose qui est retrouvée inchangée dans les urines au bout de 24 heures (Fuhr et al., 2006 ; Fennell et al., 2006).

AAMA et son sulfoxyde (urines)

Des données cinétiques concernant les métabolites de l'acrylamide ont également été obtenues après ingestion. Deux auteurs rapportent des cinétiques d'élimination différentes. Selon Fuhr et al. (2006), la concentration maximale de AAMA dans les urines serait atteinte 7 heures après le début de l'exposition et sa demi-vie serait d'environ 17 heures. Selon l'étude de Boettcher et al. (2006) réalisée sur un seul individu, la concentration maximale d'AAMA dans les urines serait atteinte 11,5 heures après le début de l'exposition et son élimination serait biphasique avec une première demi-vie de 3,5 heures et une seconde demi-vie supérieure à 10 heures. Dans cette étude, l'exposition orale est étudiée par l'administration d'acrylamide radio-marquée dans de l'eau de boisson à un volontaire non-fumeur (0,99 mg, soit environ $13,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Des prélèvements urinaires sont réalisés avant et après l'exposition dans les intervalles suivants : 0-8, 8-18, 18-22 et 22-46 heures.

Lors d'une exposition cutanée, l'AAMA est détectée dans les urines 4 heures après le début de l'exposition et la concentration urinaire maximale d'AAMA est observée le 3^{ème} jour (Fennell et al., 2006).

Lors d'une exposition par voie cutanée ou par voie orale, l'AAMA représenterait le principal métabolite urinaire, soit 68 à 69 % de l'ensemble des métabolites dosés dans l'urine (AA, GA, cystéine-S-propionamide, AAMA et son sulfoxyde, GAMA et iso-GAMA) (Fennell et al., 2006).

En 24 heures, 30 à 45 % de la dose d'acrylamide ingérée est excrétée dans les urines sous forme d'AAMA et ce pourcentage atteint 50 % après 72 heures (Boettcher et al., 2006 ; Fennell et al., 2006 ; Fuhr et al., 2006). Ces fractions sont bien supérieures à celles retrouvées pour l'exposition par voie cutanée qui en 24 heures, correspondraient à environ 1 % de la dose d'acrylamide administrée par voie cutanée et en 4 jours, à 3,2 % de la dose administrée (Fennell et al., 2006).

Pour une même exposition, le sulfoxyde de l'AAMA urinaire représenterait 17,5 à 18,5 % de l'ensemble des métabolites dosés dans les urines (AA, cystéine-S-propionamide, AAMA et sulfoxyde, GA, GAMA et iso-GAMA), alors que 7 à 9 % de la dose ingérée est retrouvée sous forme de sulfoxyde en 24 heures (Fennell et al., 2006).

En revanche, 0,1 % de la dose d'acrylamide administrée par voie cutanée est retrouvée sous forme de sulfoxyde de l'AAMA en 24 heures et ce pourcentage atteint 1 % en 4 jours (Fennell et al., 2006). Les fractions métaboliques retrouvées par l'exposition par voie cutanée sont donc bien inférieures à celles correspondant à la voie orale.

Glycidamide (urines)

L'excrétion urinaire maximale du glycidamide chez l'homme est atteinte 4 à 16 heures après le début d'une exposition par voie orale (Fennell et al., 2006). Le pourcentage relatif de glycidamide dans les urines par rapport à l'ensemble des métabolites dosés (AA, GA, cystéine-S-propionamide, AAMA et son sulfoxyde, GAMA et iso-GAMA) est égal à 0,21 % pour une exposition par voie cutanée et compris entre 1 et 1,6 % pour une exposition par voie orale (Fennell et al., 2006).

GAMA et iso-GAMA (urines)

L'étude de la cinétique d'élimination du glycidamide lors d'une exposition par voie cutanée met en évidence de faibles quantités de GAMA et d'iso-GAMA dans les urines (Fennell et al., 2006).

Deux études rapportent des cinétiques d'élimination différentes pour le GAMA à la suite d'une ingestion d'acrylamide. Selon Fuhr et al. (2006), la concentration maximale de GAMA dans les urines serait atteinte 14 heures après le début de l'exposition et sa demi-vie serait d'environ 22 heures. Selon l'étude de Boettcher et al. (2006) réalisée sur un seul individu, la concentration maximale de GAMA dans les urines serait atteinte 22 heures après le début de l'exposition et son élimination serait biphasique, avec une première demi-vie de 3,5 heures et une seconde demi-vie supérieure à 10 heures.

Les pourcentages relatifs des métabolites urinaires dosés (AA, GA, cystéine-S-propionamide, AAMA et son sulfoxyde, GAMA et iso-GAMA) ont été calculés lors d'une exposition par voie orale et sont respectivement de 1,5 % et 0,35 % pour le GAMA et l'iso-GAMA (Fennell et al., 2006).

Les pourcentages relatifs des métabolites urinaires dosés (AA, GA, cystéine-S-propionamide, AAMA et son sulfoxyde, GAMA et iso-GAMA) ont été calculés lors d'une exposition par voie cutanée et sont respectivement de 2,6 % et 0,35 % pour le GAMA et l'iso-GAMA (Fennell et al., 2006).

Tableau 2 : synthèse des fractions d'excrétion molaire de chaque métabolite, calculées pour une exposition par voie orale (pendant 24 heures et 72 heures) ou cutanée (96 heures) selon Boettcher et al., 2006 ; Fennell et al., 2006 et Fuhr et al., 2006.

Composé présent dans les urines	Fraction d'excrétion molaire %		Fraction d'excrétion molaire % Voie orale (72 heures, élimination totale)
	Voie cutanée (96 heures)	Voie orale (24 heures)*	
AA	0,2	4	4,5
AAMA	3,2	31	47
GA	0,01	0,57	NR
GAMA	0,12	0,62	4,8
Iso-GAMA	0,02	0,16	NR

* moyenne des fractions calculées pour 3 doses d'administration (0,5 ; 1 et 3 mg.kg⁻¹)

Glycéramide (urines)

Il existe peu de données qui permettent de documenter l'excrétion du glycéramide dans les urines. Dans une étude récente (Hartmann et al., 2010), l'exposition par voie orale d'un volontaire à une dose unique de 0,99 mg d'acrylamide deutérée a permis de mettre en évidence que le glycéramide était détecté dès la première miction 1,5 heures après le début de l'exposition et jusqu'à 46 heures après, à des concentrations variant de 2,6 à 69,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Les concentrations maximales sont mesurées 18 heures après l'exposition. Le glycéramide excrété après 24 heures correspond à 4,2 % de la dose initial, et après 46 heures à 5,4 %. Fennell et al. (2005) a estimé que le glycéramide excrété dans les urines représentait 3,3 % de la dose. La cinétique d'élimination est très similaire à celle du glycidamide et des acides mercapturiques.

3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à l'acrylamide

3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Acrylamide sanguin (AAb)	Sang (sérum)
Glycidamide sanguin (GAb)	Sang (sérum)
Acrylamide urinaire (libre) (AAu)	Urine
N-acétyl-S-(2-carbamoyléthyl)cystéine urinaire (AAMAU)	Urine (libre)
N-acétyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxy-éthyl)cystéine urinaire (GAMAU)	Urine
N-acétyl-S-(1-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)cystéine (iso-GAMAU)	Urine
Adults Hb	
N-(2-carbamoyléthyl)valine (AAVal)	Sang (total)
N-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)valine (GAVal)	Sang (total)

3.1.1 Informations générales

Nom	Acrylamide sanguin (AAb)						
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Aucune						
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes de terrain</u> Calleman et al., (1994) travailleurs chinois exposés (n = 41) : Moyenne arithmétique 125,7 µg.L⁻¹ (concentrations plasmatiques) (1,77 µmol.L⁻¹) Médiane 113,6 µg.L⁻¹ (concentrations plasmatiques) (1,6 µmol.L⁻¹) De < LD à 285 µg.L⁻¹ (3,5 µmol.L⁻¹) • <u>Etudes sur volontaires</u> : NR* 						
Facteur de conversion	PM : 71,08 1 µg.L ⁻¹ = 0,014 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 71,08 µg.L ⁻¹						
Concentrations dans la population générale	France-ENNS : NR Allemagne-GerES : NR USA-NHANES : NR						
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	<table border="1"> <tr> <td>USA - ACGIH (BEI)</td> <td rowspan="5">NR</td> </tr> <tr> <td>Allemagne - DFG (BAT)</td> </tr> <tr> <td>Québec - IRSST (IBE)</td> </tr> <tr> <td>Finlande - FIOH (BAL)</td> </tr> <tr> <td>Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)</td> </tr> </table>	USA - ACGIH (BEI)	NR	Allemagne - DFG (BAT)	Québec - IRSST (IBE)	Finlande - FIOH (BAL)	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)
USA - ACGIH (BEI)	NR						
Allemagne - DFG (BAT)							
Québec - IRSST (IBE)							
Finlande - FIOH (BAL)							
Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)							

* NR : non renseigné

Nom	Glycidamide sanguin (GAb)	
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Acrylonitrile en présence de peroxyde d'hydrogène	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes de terrain</u> : NR • <u>Etudes sur volontaires</u> : NR 	
Facteur de conversion	PM : 87,1 $1 \mu\text{g.L}^{-1} = 0,0115 \mu\text{mol.L}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.L}^{-1} = 87,1 \mu\text{g.L}^{-1}$	
Concentrations dans la population générale	France-ENNS : NR Allemagne-GerES : NR USA-NHANES : NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

Nom	Acrylamide urinaire (AAu)	
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Aucune	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes de terrain</u> : NR • <u>Etudes sur volontaires</u> Fuhr et al. (2006) ingestion de $12,4 \mu\text{g.kg}^{-1}$ d'acrylamide (n = 6) Concentration maximale d'AAu (3 heures après le début de l'exposition) $38 \mu\text{g.L}^{-1}$ (533 nmol.L^{-1}) 	
Facteur de conversion	PM : 71,08 $1 \mu\text{g.L}^{-1} = 0,014 \mu\text{mol.L}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.L}^{-1} = 71,08 \mu\text{g.L}^{-1}$ $1 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat} = 1,6 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat}$ $1 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat} = 0,63 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$	
Concentrations dans la population générale	France-ENNS : NR Allemagne-GerES : NR USA-NHANES : NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

Nom	N-acétyl-S-(2-carbamoyléthyl)cystéine urinaire (AAMAU)	
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Non, sans hydrolyse L'hydrolyse acide forme le S-(2-carboxyéthyl)-L-cystéine, métabolite commun avec l'acrylonitrile en présence de peroxyde d'hydrogène	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes de terrain</u> Calleman et al. (1994) travailleurs chinois exposés (n = 51) : Concentrations atmosphériques : NR Moyenne arithmétique 13,32 mg.24 h⁻¹ (56,93 µmol.24 h⁻¹) Médiane 8,3 mg.24 h⁻¹ (35,5 µmol.24 h⁻¹) De < LD à 74,4 mg.24 h⁻¹ (318 µmol.24 h⁻¹) Huang et al. (2011) travailleurs (n = 43) : Concentration atmosphérique : moyenne arithmétique 18,1 µg.m⁻³ Moyenne géométrique (FP – moyenne sur 8 jours) : 2,972 mg.g⁻¹ cr • <u>Etudes sur volontaires</u> Boettcher et al. (2006) ingestion de 13,2 µg.kg⁻¹ d'acrylamide (n = 1) Concentration maximale de 1,591 mg.L⁻¹ 11,5 heures après le début de l'exposition Fuhr et al. (2006) ingestion de 12,4 µg.kg⁻¹ d'acrylamide (n = 6) Concentration maximale de 1,401 mg.L⁻¹ (5,986 µmol.L⁻¹) 7 heures après le début de l'exposition 	
Facteur de conversion	PM : 234,1 1 µg.L ⁻¹ = 0,004 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.l ⁻¹ = 234,1 µg.L ⁻¹ 1 µg.g ⁻¹ créat = 0,48 µmol.mol ⁻¹ créat 1 µmol.mol ⁻¹ créat = 2,07 µg.g ⁻¹ créat	
Concentrations dans la population générale	France-ENNS : NR Allemagne-GerES : NR Urban et al. (2006), population générale allemande Non fumeurs (n=60) : médiane 41,6 µg.L ⁻¹ Fumeurs (n=60) : médiane 107,3 µg.L ⁻¹ Hartmann et al. (2008), population générale allemande Non fumeur (n = 91) : médiane 30 µg.g ⁻¹ cr (29 µg.L ⁻¹) ; 95 ^{ème} percentile 83 µg.g ⁻¹ cr (95 µg.L ⁻¹) Bjellas et al. (2007b), population générale norvégienne Non fumeurs (n=47) : médiane 32 µg.L ⁻¹ Fumeurs (n=6) : médiane 184 µg.L ⁻¹ USA-NHANES : NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

Nom	N-acétyl-S-(2-hydroxy-2-carbamoyléthyl)cystéine urinaire (GAMAu)	
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Acrylonitrile en présence de peroxyde d'hydrogène	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes de terrain</u> Huang et al. (2011) travailleurs (n = 32) : Concentration atmosphérique : moyenne arithmétique 18,1 µg.m⁻³ Moyenne géométrique (FP – moyenne sur 8 jours) : 32,1 µg.g⁻¹ cr • <u>Etudes sur volontaires</u> Boettcher et al. (2006) ingestion de 13,2 µg.kg⁻¹ d'acrylamide (n = 1) Concentration maximale de 151 µg.L⁻¹ 22,1 heures après exposition Fuhr et al. (2006) ingestion de 12,4 µg.kg⁻¹ d'acrylamide (n = 6) Concentration maximale de 96 µg.L⁻¹ (384 nmol.L⁻¹) 14 heures après le début de l'exposition 	
Facteur de conversion	PM : 250,3 1 µg.L ⁻¹ = 0,004 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.l ⁻¹ = 250,3 µg.L ⁻¹ 1 µg.g ⁻¹ créat = 0,45 µmol.mol ⁻¹ créat 1 µmol.mol ⁻¹ créat = 2,21 µg.g ⁻¹ créat	
Concentrations dans la population générale	France-ENNS : NR Allemagne-GerES : NR Urban et al. (2006), population générale allemande Non fumeurs (n=60) : médiane 8,7 µg.L ⁻¹ Fumeurs (n=60) : médiane 15,0 µg.L ⁻¹ Hartmann et al. (2008), population générale allemande Non fumeur (n = 91) : médiane 10 µg.g ⁻¹ cr (7 µg.L ⁻¹) ; 95 ^{ème} percentile 28 µg.g ⁻¹ cr (32 µg.L ⁻¹) Bjellas et al. (2007b), population générale norvégienne Non fumeurs (n=47) : médiane 3 µg.L ⁻¹ Fumeurs (n=6) : médiane 10 µg.L ⁻¹ USA-NHANES : NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI) Allemagne - DFG (BAT) Québec - IRSST (IBE) Finlande - FIOH (BAL) Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR

Nom	N-acétyl-S-(1-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)cystéine (iso-GAMAu)	
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Acrylonitrile en présence de peroxyde d'hydrogène	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes de terrain</u> Huang et al. (2011) travailleurs (n = 37) : Concentration atmosphérique : moyenne arithmétique 18,1 µg.m⁻³ Moyenne géométrique (FP – moyenne sur 8 jours) : 93,9 µg.g⁻¹ cr • <u>Etudes sur volontaires</u> : NR 	
Facteur de conversion	PM : 250,3 1 µg.L ⁻¹ = 0,004 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.l ⁻¹ = 250,3 µg.L ⁻¹ 1 µg.g ⁻¹ créat = 0,45 µmol.mol ⁻¹ créat 1 µmol.mol ⁻¹ créat = 2,21 µg.g ⁻¹ créat	
Concentrations dans la population générale	France-ENNS : NR Allemagne-GerES : NR USA-NHANES : NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

Nom	N-(2-carbamoyléthyl)valine (AAVal) (pmol.g⁻¹ gb)	
Autres substances donnant naissance à cet IBE	N-méthylacrylamide	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> Etudes de terrain Calleman et al. (1994), travailleurs chinois exposés (n = 51) : Concentrations atmosphériques : NR Moyenne arithmétique 9 553 Médiane 7 100 De 300 à 34 000 Jones et al. (2006), travailleurs anglais (n = 60) Concentrations atmosphériques : moyenne 30 µg.m⁻³ AAVal : 90^{ème} percentile 514 Etudes sur volontaires Fennell et al. (2006) : ingestion de 3 doses d'acrylamide, mesure des concentrations moyennes d'AAVal (n = 3 groupe de 6) 0,5 mg.kg⁻¹ : 514 1 mg.kg⁻¹ : 914 3 mg.kg⁻¹ : 2 479 	
Facteur de conversion	1 µg.L ⁻¹ AAVal = 36,90 pmol.g ⁻¹ gb	
Concentrations dans la population générale	<p>Chevolleau et al. (2007), population générale française (étude pilote de ENNS) (n = 68) Non fumeurs (n=52) : médiane 27 Fumeurs (n=16) : médiane 53</p> <p>Scherer et al. (2007), population générale allemande Non fumeur (n = 100) : moyenne 27,8 ; 90^{ème} percentile 37,2 Fumeurs (n=274) : moyenne 84,1 ; 90^{ème} percentile 136,4</p> <p>Urban et al. (2006) : population générale allemande Non fumeurs (n=60) : médiane 26,8 Fumeurs (n=60) : médiane 79,1</p> <p>Schettgen et al (2003), population générale allemande Non fumeurs (n=25) : médiane 21 ; 95^e percentile 46 Fumeurs (n=47) : médiane 85 ; 95^e percentile 159</p> <p>Hartmann et al. (2008), population générale allemande Non fumeur (n = 91) : médiane 30 ; 95^{ème} percentile 51</p> <p>CDC (2009), USA-NHANES 20 à 59 ans (n = 2570) : 95^{ème} percentile 223</p> <p>Vesper et al. (2010), USA-NHANES Non fumeurs (n = 5686) : moyenne géométrique 50,5 Fumeurs (n = 1316) : moyenne géométrique 113</p> <p>Vesper et al. (2008), population générale européenne Non-fumeurs (n = 255) : médiane 42,5 ; 95^{ème} percentile 88,3 Fumeurs (n = 255) : médiane 121 ; 95^{ème} percentile 285</p>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI) Allemagne - DFG (BAT) Québec - IRSST (IBE) Finlande - FIOH (BAL) Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	Allemagne BLW : 15 µg.L ⁻¹ soit 550 pmol.g ⁻¹ gb (neuropathie périphérique) D'après l'étude de Hagmar et al. (2001)

Nom	N-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)valine (GAVal) ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}\text{ gb}$)	
Autres substances donnant naissance à cet IBE	NR	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes de terrain</u> : NR • <u>Etudes sur volontaires</u> Fennell et al. (2006) : ingestion de 3 doses d'acrylamide, mesure des concentrations moyennes de GAVal 0,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$: 186 $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}\text{ gb}$ 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$: 344 $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}\text{ gb}$ 3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$: 1 076 $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}\text{ gb}$ 	
Facteur de conversion		
Concentrations dans la population générale	<p>Chevolleau et al. (2007), population générale française (étude pilote de ENNS) (n = 68) Non fumeurs (n=52) : médiane 22 Fumeurs (n=16) : médiane 34</p> <p>Hartmann et al. (2008), population générale allemande Non fumeur (n = 91) : médiane 34 ; 95^{ème} percentile 52</p> <p>CDC (2009), USA-NHANES 20 à 59 ans (n = 2623) : 95^{ème} percentile 187</p> <p>Vesper et al. (2010), USA-NHANES Non fumeurs (n = 5 809) : moyenne géométrique 51,1 Fumeurs (n = 1 316) : moyenne géométrique 93,5</p> <p>Vesper et al. (2008), population générale européenne Non-fumeurs (n = 255) : médiane 39,9 ; 95^{ème} percentile 83,3 Fumeurs (n = 255) : médiane 92,8 ; 95^{ème} percentile 198</p> <p>Allemagne-GerES : NR</p>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI) Allemagne - DFG (BAT) Québec - IRSST (IBE) Finlande - FIOH (BAL) Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR

3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition identifiés

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
Acrylamide	Sang	Spécifique Toxique responsable des effets sanitaires	Prélèvements invasifs Demi-vie courte
Glycidamide	Sang	Toxique responsable des effets sanitaires	Possède une durée de vie limitée dans le sang (à l'état libre) Prélèvements invasifs Non spécifique si co-exposition à l'acrylonitrile (en présence de peroxyde d'hydrogène)
Acrylamide	Urine	Prélèvements non invasifs	Peu de données en milieu professionnel
AAMA	Urine	Demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste Concentrations retrouvées en population générale Métabolite majoritaire Prélèvements non invasifs	Produit de désactivation métabolique : non directement responsable des effets sanitaires Non spécifique si co-exposition avec l'acrylonitrile et hydrolyse des échantillons
GAMA	Urine	Demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste Prélèvements non invasifs	Produit de désactivation métabolique : non directement responsable des effets sanitaires Peu de données d'exposition en milieu professionnel et d'imprégnation en population générale
iso-GAMA	Urine	Prélèvements non invasifs	Manque de données de cinétique Peu de données d'exposition en milieu professionnel et d'imprégnation en population générale
AAVal	Sang	Demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste Toxique responsable des effets sanitaires	Prélèvements invasifs Non spécifique si co-exposition au N-méthylolacrylamide
GAVal	Sang	Demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste Toxique responsable des effets sanitaires	Prélèvements invasifs

3.2 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles

Le glycidamide est une molécule réactive avec l'ADN. Il peut être important de doser ce biomarqueur dans le sang dans la mesure où les lésions de l'ADN induites par le glycidamide sont en cause dans l'apparition d'effets mutagènes et d'autres effets génotoxiques de l'acrylamide. Le dosage de l'acrylamide dans le sang et les urines est spécifique d'une exposition à l'acrylamide. Le suivi de ces trois IBE serait donc intéressant en milieu professionnel (spécificité et relation avec l'effet). Cependant, étant donné leur réactivité, avec le glutathion ou des protéines, l'acrylamide et le glycidamide possèdent une durée de vie limitée dans le sang (à l'état libre). Il apparaît donc difficile d'utiliser ces biomarqueurs pour évaluer les expositions professionnelles.

Les études en milieu professionnel rapportent principalement des dosages de métabolites urinaires, comme les acides mercapturiques, et des dosages d'adduits à l'hémoglobine, qui peuvent s'avérer pertinents pour le suivi biologique des expositions en milieu professionnel.

Les acides mercapturiques ont des demi-vies estimées entre 10 et 20 heures et les dosages de ceux-ci en fin de poste reflètent l'exposition quotidienne. Concernant les acides mercapturiques issus du glycidamide, le GAMA et l'iso-GAMA, peu de données sont disponibles pour recommander le suivi de ces indicateurs biologiques d'exposition, que ce soit pour des travailleurs exposés professionnellement ou pour la population générale. Les études réalisées en population générale montrent que les concentrations de GAMA sont souvent inférieures à la limite de détection et sont influencées par de nombreux facteurs individuels (alimentation, tabac, etc.), et ne permet donc pas de les utiliser à des fins de comparaison. De la même façon, peu d'études rapportent des données concernant l'AAMA ce qui ne permet pas de faire des recommandations concernant le suivi biologique de ces indicateurs biologiques d'exposition avec certitude. De plus, lorsque l'AAMA est hydrolysé avant analyse, le produit d'hydrolyse n'est pas spécifique de l'exposition à l'acrylamide car il est également retrouvé lors d'exposition à l'acrylonitrile. Bien que non retenus comme indicateurs biologiques de l'exposition pertinents, les informations disponibles concernant l'AAMA et le GAMA sont décrites en Annexe 1.

Les adduits du glycidamide et de l'acrylamide à l'hémoglobine reflètent l'exposition des trois derniers mois. Seules les informations, jugées suffisantes, concernant l'AAVal sont décrites au sein du rapport. Les informations concernant le GAVal n'étant que parcellaires, elles sont présentées en Annexe 2.

En conclusion, seuls les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine, mesurés dans le sang, font l'objet de recommandations dans ce rapport.

4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour les adultes de l'acrylamide à l'hémoglobine

4.1.1 Cancérogénicité

Aucune donnée chez l'homme ne permet d'évaluer des concentrations d'adduits à l'hémoglobine associées à la cancérogénicité de l'acrylamide. Il est à noter que la revue bibliographique de Pelucchi et al. (2011) présente les résultats de deux études épidémiologiques en population générale qui avaient pour objectif d'essayer d'évaluer des excès de risque de cancer en lien avec les concentrations d'AAVal. Cette revue ne rapporte pas d'association significative entre les excès de risque pour les cancers étudiés (cancer du sein et de la prostate, principalement) et les concentrations d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine. La même revue n'a pas permis de mettre en évidence des excès de mortalité par cancer dans 2 cohortes de travailleurs pour les cancer des poumons, des reins et du pancréas.

Les effets rapportés en milieu professionnel concernent le plus souvent la neurotoxicité et sont associés à des niveaux d'exposition plus élevés que ceux associés aux effets cancérogènes.

4.1.2 Neurotoxicité

Calleman et al. (1994) ont réalisé une étude dans une industrie chimique produisant de l'acrylamide (conversion de l'acrylonitrile en acrylamide en solution à 20 % puis à 35 %). Les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine ont été dosés chez 41 travailleurs (34 hommes et 7 femmes) exposés à l'acrylamide et 10 travailleurs non professionnellement exposés. Les concentrations ont été mesurées à partir des prises de sang faites à l'hôpital 1h après la fin du quart de travail et urines de 24h au début de quart. Les effets neurotoxiques ont été étudiés par électromyographie et examen clinique. L'étude rapporte des index de neurotoxicité. Seuls, les travailleurs présentant un index supérieur à 12 ont été considérés comme symptomatiques lors de l'examen clinique (neuropathie périphérique). Les auteurs présentent des corrélations entre les concentrations d'AAVal et l'index de neurotoxicité.

Poste	n	AAVal (pmol.g-1 gb) Moyenne ± SD	Index de neurotoxicité
Contrôle	10	< LD	0
Emballage	5	3 900 ± 2 500	8,9 ± 9,1
Polymérisation	12	7 700 ± 3 400	10,0 ± 5,8
Ambulatoire	8	9 500 ± 7 300	11,3 ± 9,8
Synthèse	14	13 400 ± 9 800	19,2 ± 10,6

Les auteurs ont déterminé une bonne corrélation ($r = 0,67$) entre les concentrations d'AAVal et l'index de neurotoxicité (durée d'emploi supérieure à 6 mois). Les données brutes étant

présentées dans la publication, l'équation de régression a pu être calculée dans la figure suivante.

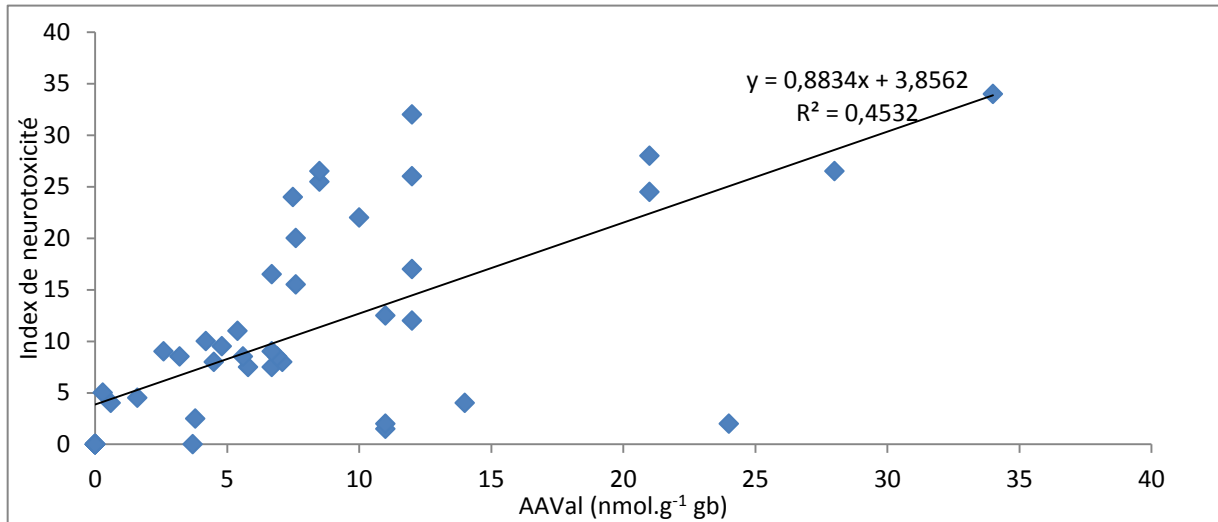


Figure 2 : relation entre les concentrations d'AAVal ($\text{pmol.g}^{-1} \text{ gb}$) et l'index de neurotoxicité pour les travailleurs exposés et les travailleurs non exposés, selon les données de Calleman et al. (1994)

Calleman en 1996 reprend les résultats de cette étude afin de présenter différentes doses repère (concentrations d'AAVal) en fonction de différents indicateurs de neurotoxicité : NOAEL, LOAEL et concentration pour laquelle 50 % des personnes exposés présente l'effet considéré (EL_{50}). Pour deux effets considérés (diminution du reflexe achilléen et diagnostic clinique de neuropathie périphérique), la NOAEL est égale à $2\,000 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$ et la LOAEL est égale à $6\,000 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$. Seules les EL_{50} présentent quelques différences selon l'indicateur de neurotoxicité observé :

- altération de la sensation de douleur : $4\,700 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$;
- altération de la sensation de touché : $6\,400 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$;
- altération du reflexe achilléen : $8\,400 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$
- diagnostic clinique de neuropathie périphérique : $7\,900 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$.

Une étude de Hagmar et al. (2001) porte sur des professionnels impliqués dans la construction d'un tunnel routier en Suède. Les professionnels ont été potentiellement exposés pendant 2 mois (d'août à septembre) à la fois à l'acrylamide (1,5 %), au méthylacrylamide (37 %) et au formaldéhyde (0,9 %), mélange utilisé pour le colmatage. Aucun des professionnels n'avaient utilisé d'équipements de protection individuels appropriés lors des travaux. Étant donné que plusieurs des travailleurs ont développé des problèmes de santé (altération du système nerveux périphérique), une enquête a par la suite été conduite pour faire le suivi de ces travailleurs et réaliser une investigation médicale. 213 professionnels et 18 témoins non professionnellement exposés et non fumeurs ont également été inclus dans l'étude. Les concentrations d'adduits n'ont pas été mesurées pendant la période d'exposition mais 1 à 2 semaines après l'arrêt des expositions et les effets n'ont pas été étudiés pendant la période d'exposition mais 2 à 4 semaines après l'arrêt des expositions à l'aide d'un auto-questionnaire et d'un examen clinique.

Les adduits ont été mesurés 1 à 2 semaines après la fin des travaux. Des mesures de qualité d'air ont rapporté des niveaux proches d'acrylamide et de N-méthylol-acrylamide de $0,27 \text{ mg.m}^{-3}$ et $0,34 \text{ mg.m}^{-3}$. Les résultats de cette publication sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Effets de l'acrylamide sur la santé des travailleurs en fonction des quantités d'adduits dosés, tel que rapporté dans l'étude de Hagmar et al. (2001)

Symptoms	Hb adducts of acrylamide (nmol/g globin)								P-value ^a
	<0.08 (N=47)		0.08-0.29 (N=89)		0.30-1.00 (N=36)		>1.00 (N=38)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Numbness or tingling in hands	6	13	12	13	11	31	11	29	0.04
Numbness or tingling in feet or legs	2	4	10	11	9	25	14	37	<0.001
Leg cramps	3	6	6	7	2	6	10	26	0.003
Increased hand or foot sweating	1	2	3	3	6	17	4	11	0.02
Skin peeling in hands	3	6	2	2	3	8	9	24	0.001
Irritation of the eyes	6	14	19	23	17	47	29	76	<0.001
Irritation of the nose	6	14	17	21	13	36	20	53	<0.001
Irritation of the throat	4	10	19	23	17	47	28	47	<0.001
Coughing	4	10	9	11	11	31	19	50	<0.001
Dyspnea or wheezing	1	2	7	9	6	17	9	24	0.02
Irritation of the skin	6	14	15	18	11	31	15	39	0.02
Headache	6	14	27	33	11	31	24	63	<0.001
Nausea	2	5	11	13	5	14	18	47	<0.001
Dizziness	3	7	11	13	11	31	9	24	0.02

Les auteurs rapportent des concentrations d'AAVal pour lesquelles certains effets ne sont pas significatifs :

- engourdissement et picotement des membres 510 pmol.g⁻¹ gb ;
- desquamations des mains 1 280 pmol.g⁻¹ gb ;
- crampes dans les jambes 1 860 pmol.g⁻¹ gb.

Les adduits mesurés peuvent être autant formés par l'exposition à l'acrylamide que celle au N-methylol-acrylamide. Cependant, il a été montré que, pour une dose d'exposition comparable, la production d'adduits issue du N-methylolacrylamide est trois fois moindre que celle qui est issue de l'exposition à l'acrylamide.

4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition et les niveaux biologiques observés pour les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine

4.2.1 Etudes de terrain

Il est à noter que les études en milieu professionnel sont rares concernant les expositions à l'acrylamide. Les études des expositions à l'acrylamide concernent généralement la population générale afin d'évaluer les doses d'acrylamide ingérées à partir des concentrations d'adduits à l'hémoglobine (généralement, adduits de l'acrylamide) mesurées.

L'étude de Bergmark et al. (1993) a toutefois mesuré les adduits à l'hémoglobine chez des travailleurs chinois (n=41, même groupe d'étude que Calleman et al. 1994), en fonction des postes de travail. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : concentrations atmosphériques d'acrylamide (mg.m^{-3}) et d'AAVal ($\text{pmol.g}^{-1} \text{ gb}$) rapportées dans l'étude de Bergmark et al., 1993.

Poste	n	AAVal Moyenne \pm SD	n	Concentration d'acrylamide Moyenne [min - max]
Contrôle	10	< LD		
Emballage	5	3 900 \pm 2 500		
Polymérisation	12	7 700 \pm 3 400	12	1,52 [0,19 - 8,8]
Ambulatoire	8	9 500 \pm 7 300		
Synthèse	14	13 400 \pm 9 800	18	0,73 [0,11 - 3,01]

Jones et al. (2006) ont étudié l'association entre les concentrations atmosphériques d'acrylamide et les taux d'adduits chez 60 travailleurs au Royaume-Uni. Les concentrations atmosphériques d'acrylamide ne sont pas rapportées, mais il est indiqué que la moyenne est d'environ $30 \mu\text{g.m}^{-3}$. Les auteurs indiquent que les travailleurs exposés à des concentrations d'acrylamide inférieures à $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ présentent des concentrations d'adduits du même ordre de grandeur que les concentrations retrouvées dans la population générale, soit $32 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$ pour les non-fumeurs et $51 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$ chez les fumeurs. Les auteurs indiquent qu'il existe une forte corrélation entre les concentrations atmosphériques d'acrylamide et les concentrations d'AAVal ($r = 0,61$), avec une équation de régression linéaire telle que :

$$\text{AAVal} (\text{pmol.g}^{-1} \text{ gb}) = 25,9 + 5,08 [\text{AA}] (\mu\text{g.m}^{-3})$$

En appliquant cette équation aux concentrations atmosphériques d'acrylamide déterminées par le CES VLEP pour 3 ERI 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} , les concentrations d'AAVal serait égale à :

- $46,22 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$ pour $4 \mu\text{g.m}^{-3}$
- $27,93 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$ pour $0,4 \mu\text{g.m}^{-3}$
- $26,10 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$ pour $0,04 \mu\text{g.m}^{-3}$

Il est à noter que dans cette étude la limite de détection des concentrations atmosphériques d'acrylamide est égale à $5 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Les auteurs concluent que pour les travailleurs du Royaume-Uni, la valeur d'exposition maximum (MEL) est de $300 \mu\text{g.m}^{-3}$. Le niveau d'adduits AAVal correspondant serait alors de $1550 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$.

4.2.2 Etudes expérimentales

Un modèle PBPK décrit dans l'étude de Sweeney et al. (2010) permet de calculer les aires sous la courbe journalières (AUC) pour l'acrylamide chez le rat en fonction de doses ingérées. Il n'est cependant pas possible de reprendre ce modèle pour calculer des concentrations d'AAVal dans la mesure où ce modèle ne propose pas d'algorithme pour calculer les concentrations d'adduits selon différents scénarios d'exposition (incluant différentes voies) et pour une exposition répétée dans le temps. Par ailleurs, l'utilisation de certains paramètres identiques pour l'homme et le rat ou peu justifiés constituent plusieurs réserves liées à ce modèle.

Le CES VLEP a retenu par défaut un mécanisme d'action cancérigène sans seuil pour l'acrylamide, approche la plus protectrice pour le travailleur. Ce choix s'appuie sur les observations d'effets cancérigènes mis en évidence chez l'animal (principalement rats et souris, mâles et femelles) et du classement du CIRC. Il a été décidé de retenir, sur la base de la publication de Friedman et al. (1995), le mésothéliome testiculaire comme effet critique. De toutes les données disponibles, c'est sur ce cancer qu'une relation dose-réponse a clairement été mise en évidence. L'acrylamide a été administré à un groupe de rats mâles (Fisher 344) via l'eau de boisson à des doses de 0 (204 animaux), 0,1 (204 animaux), 0,5 (102 animaux) et 2

(75 animaux) $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 2 ans. Les rats femelles recevaient des doses de 0 (100 animaux), 1 (100 animaux) et 3 (100 animaux) $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Le but de ce déséquilibre entre rats mâles et femelles est d'augmenter la puissance statistique pour détecter une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs, l'étude de Friedman et al. (1995) ayant montré que les cancers chez les rats mâles (notamment le mésothéliome testiculaire) est le plus fréquent. Tous les animaux ont été sacrifiés au bout de deux ans et autopsiés pour la recherche de tumeurs. Il faut noter que cette étude a été subventionnée par l'industrie de l'acrylamide (American Cyanamide Company) qui a publié dès 1989 un rapport relatant les résultats partiels de l'étude.

En termes de résultats, la mortalité chez les mâles était faible jusqu'à la 60^{ème} semaine puis a augmenté entre la 68^{ème} et 72^{ème} semaine et jusqu'à la fin de l'étude (75 % de mortalité à la fin de l'étude comparé à 44 % et 53 % dans les deux groupes témoin). Une augmentation des mésothéliomes testiculaires est jugée significative à la dose de $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Tableau 5 : Nombre et localisation des tumeurs retrouvées chez les rats ayant été exposés à l'acrylamide par l'eau de boisson pendant 2 ans (D'après Friedman et al. 1995)

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

* $p < 0,001$

Une benchmark-dose pour une prévalence de 10 % du mésothéliome testiculaire (BMD_{10}) chez le rat et la limite inférieure à 10 % ($\text{BMD}_{10L_{10}}$) de cette dose a été calculée à partir des résultats de cette étude. Ainsi, pour cet effet critique, une BMDL chez le rat mâle de $0,628 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminée.

Ajustement allométrique

Pour pouvoir extrapoler cette $\text{BMD}_{10L_{10}}$ à l'homme en prenant en compte la même voie d'exposition (orale), il a été décidé d'appliquer un facteur d'ajustement allométrique. L'objectif est de déterminer une dose équivalente humaine à partir de la dose retenue chez le rat. Cet ajustement allométrique peut être réalisé selon les recommandations de l'US EPA (US EPA, 2006) et permet d'estimer une dose journalière par voie orale chez l'homme ($\text{DJ}_{\text{AA,voie orale}}$) :

$$\text{DJ}_{\text{AA,voie orale}} \text{ homme} = \text{BMD}_{10L_{10}} \text{ animal} \times \left(\frac{\text{poids animal}}{\text{poids homme}} \right)^{\frac{1}{4}}$$

Le poids moyen du rat a été déterminé d'après les données décrites dans l'étude soit 350 g, celui de l'homme est estimé à 70 kg.

$$\text{DJ}_{\text{AA,voie orale}} \text{ homme} = 0,628 \times \left(\frac{0,350}{70} \right)^{\frac{1}{4}}$$

Soit, une dose équivalente chez l'homme, par voie orale, égale à $0,17 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Ajustement temporel

Les rats ayant été exposés toute leur vie (24 h/j, 7 j/sem pendant 104 semaines, soit la durée de vie moyenne d'un rat), cette dose doit être ajustée à une exposition professionnelle. Le scénario d'exposition retenu et celui classiquement pris en compte chez le travailleur : une durée de vie de 75 ans, avec une exposition 8h/j, 5 j/sem, 48 sem/an pendant 40 ans. La dose quotidienne totale ajustée (DJ_{ajust}) se calcule comme suit :

$$DJ_{\text{ajust}} = DJ_{\text{AA,voie orale}} \times 24/8 \times 52/48 \times 7/5 \times 75/40$$

La dose quotidienne ajustée (DJ_{ajust}) est égale à 1,7 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Calcul de l'excès de risque unitaire

Il est à noter que le CES a retenu l'hypothèse que la fraction d'absorption par inhalation était identique à celle par voie orale.

Considérant une extrapolation linéaire, l'ordonnée à l'origine correspond au risque additionnel de cancer vie entière :

- ER additionnel vie entière (unitaire) = $ERU = 0,1/DJ_{\text{ajust}} = 0,1/1,7$
- $ERU = 0,06 [\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}]^{-1}$
- $ERI = ERU \times \text{dose} = ERU \times DJ_{\text{ajust}}$
- $DJ_{\text{ajust}} = ERI/ERU$

Pour un excès de risque individuel égal à 10^{-4} :

$$DJ_{\text{ajust}} = 10^{-4}/0,06 = 0,0017 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$$

La dose journalière chez l'homme correspondant à un ERI de 10^{-4} est égale à 0,0017 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Calcul des concentrations d'AAVal

L'étude de Fennell et al. (2005) rapporte des paramètres cinétiques calculés chez l'homme pour la formation des adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine.

Sous l'hypothèse que l'absorption pulmonaire est équivalente à l'absorption orale, pour une exposition chronique, il est possible d'extrapoler les concentrations d'adduits à l'hémoglobine (valine terminale) avec une doses quotidienne d'acrylamide en fonction du taux d'adduits pouvant être formés par jour, telles que (Fennell et al., 2005) :

$$\text{Dose ingérée } (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}) = \frac{[\text{AAVal}] \times M(\text{AA})}{(T_{\text{eryth}}/2) \times Fr_{\text{AAVal}}}$$

- [AAVal] : concentration d'adduits AAVal ($\text{mmol.g}^{-1} \text{ gb}$)
- $M(\text{AA})$: poids moléculaire de l'acrylamide 71
- T_{eryth} : durée de vie moyenne des érythrocytes (j) 120
- Fr_{AAVal} : incrémentation quotidienne des adduits AAVal $74,7 \times 10^{-6}$
($\text{mmol}(\text{AAVal}).\text{g}^{-1} \text{ gb} . (\text{mmol}(\text{AA}).\text{kg}^{-1})^{-1}$)

Ainsi pour 3 doses d'acrylamide correspondant aux ERI 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} calculées pour établir la VLEP, les concentrations d'AAVal peuvent être calculées comme suit (exemple pour un ERI 10^{-4}) :

$$[\text{AAVal}] = \frac{0,0017 \times (120/2) \times 74,7 \times 10^{-6}}{71}$$

Ce qui donne pour les excès de risque individuel 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} :

- 10^{-4} pour 40 ans avec une concentration de 107 pmol d'AAVal.g⁻¹ de globine
- 10^{-5} pour 40 ans avec une concentration de 10,7 pmol d'AAVal.g⁻¹ de globine
- 10^{-6} pour 40 ans avec une concentration de 1,07 pmol d'AAVal.g⁻¹ de globine

Les calculs de ces concentrations intègrent de nombreuses incertitudes (cf 6.1).

4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des dosages d'AAVal

Traitement médicamenteux	Les médicaments inducteurs du CYP peuvent influencer la formation du GA et par suite des adduits AAVal
Prise alimentaire	Aliments riches en amidon, cuits à haute température : chips, frites, céréales, café (imprégnation de la population générale)
Tabac	Oui
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	NR
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	N-méthylolacrylamide
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	Absorption cutanée importante
Activité physique, effort, ...	NR
Fréquence et durée de l'exposition	Les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine sont stables pendant toute la durée de vie des érythrocytes. Les concentrations augmentent dans le temps.

Le méthylolacrylamide forme les même adduits à hémoglobine que l'acrylamide, mais à exposition équivalente, la concentration d'adduits formés par le méthylolacrylamide est 3 fois inférieure à la concentration d'adduits formés par l'acrylamide (Kjuus et al., 2004).

D'après l'enquête publiée par le CDC en 2009 dans la population générale américaine, les concentrations d'adduits AAVal sont trois à quatre fois supérieures chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (CDC, 2009).

4.4 Modalités de prélèvement

4.4.1 Moment du prélèvement

Les prélèvements sont indépendants du moment de la journée ou de la semaine dans la mesure où les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine sont stables et durent toute la durée de vie des érythrocytes. Il faut cependant qu'ils soient réalisés après un minimum de 120 jours d'exposition.

4.4.2 Méthodes de prélèvement

Bergmark et al. (1993) ont utilisé des tubes contenant de l'EDTA pour les prélèvements sanguins mais Hagmar et al. en 2001 recommandent l'utilisation de tubes en verre héparinés et un prélèvement d'au moins 10 mL.

4.4.3 Conservation, transport des prélèvements

Hagmar et al. (2001) indiquent que les tubes peuvent être gardés à 5°C jusqu'à centrifugation, sans indiquer de durée maximale. La fraction érythrocytaire, séparée par centrifugation, est lavée 3 fois avec une solution saline. Elle peut être stockée à -70° dans des tubes en plastique jusqu'à analyse.

5 Biométrie

AAVal sanguin		
Méthodes analytiques		
	Méthode 1	Méthode 2
Technique d'analyse Références bibliographiques	Chromatographie gazeuse – détection en spectrométrie de masse (GC – MS)	Chromatographie gazeuse – détection en spectrométrie de masse en tandem (GC – MS/MS)
Limite de détection	3,5 pmol/g globine	0,2 pmol/g globine
Limite de quantification	11,7 pmol/g globine	0,7 pmol/g globine
Fidélité	NR	NR
Justesse	NR	NR
Etalon de référence	Existence d'un étalon de référence commercial <i>N</i> -2-Carbamoyléthylvaline- leucide-anilide	
Existence d'un programme de contrôle qualité inter- laboratoire	NR	NR
Références	Bergmark et al., 1993 Schettgen et al., 2002 Schettgen et al., 2003 Paulsson 2003 Schettgen et al., 2004 Boettcher et Angerer 2005 Jones et al., 2006 Urban et al., 2006	Bergmark 1997 Perez et al., 1999 Paulsson et al., 2003 Hagmar et al., 2005 Bjellaas et al., 2007a Chevolleau et al., 2007 Hartmann et al., 2008

6 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues

Limites des études de terrain

Deux études rapportent des concentrations d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine en fonction des effets neurotoxiques de l'acrylamide (NOAEL et LOAEL), dans des études de terrain (Calleman et al. 1996 ; Hagmar et al. 2001). Ces études présentent cependant certaines limites :

- Dans l'étude de Calleman et al. (1996), quelques soient les symptômes de neuropathie étudiés les NOAEL sont égaux à 2000 pmol d'AAVal.g⁻¹ gb et les LOAEL sont égaux à 6000 pmol d'AAVal.g⁻¹ gb. Cette relation dose-réponse étant la même malgré des effets plus ou moins précoces, cela limite l'interprétation de ces doses repère pour établir une relation dose-réponse ;
- Dans l'étude de Hagmar et al. (2001), le décalage temporel entre la fin des expositions, la mesure des concentrations d'adduits et l'étude des effets sanitaires rend l'interprétation et l'extrapolation délicate.

Dans l'étude de Jones et al. (2006), la limite de détection de l'acrylamide dans l'air est égale à 5 µg.m⁻³, inférieure à la concentration atmosphérique d'acrylamide calculée pour un ERI de 10⁻⁴. De plus la corrélation rapportée a été calculée pour des expositions allant de 5 à 200 µg.m⁻³ (déterminées graphiquement), concentrations supérieures aux concentrations atmosphériques d'acrylamide calculée pour des ERI de 10⁻⁵ (0,4 µg.m⁻³) et 10⁻⁶ (0,04 µg.m⁻³).

Il n'est donc pas possible de connaître la validité de la corrélation rapportée pour une exposition aux concentrations atmosphériques inférieures à la LD de cette étude (1/10^{ème} à 1/100^{ème} de la LD).

Limites des méthodes d'extrapolation de concentrations d'AAVal à partir des données toxicocinétiques chez l'homme

Des concentrations ont pu être calculées pour 3 ERI pour le mésothéliome testiculaire à partir des données chez l'animal en introduisant de nombreuses incertitudes.

Les paramètres cinétiques de l'acrylamide et des adduits ont été mesurés pour une absorption par voie orale d'une dose unique d'acrylamide. La constante de formation des adduits n'est pas déterminée :

- dans le cas d'une exposition continue, avec une concentration d'adduits à l'équilibre ;
- pour une exposition par inhalation.

En conclusion, les calculs des concentrations d'AAVal en fonction soit de l'étude, chez le rat, retenue pour construire la VLEP, soit des concentrations atmosphériques d'acrylamide présentent de nombreuses incertitudes. Ces deux méthodes ne sont pas suffisamment robustes pour prédire avec certitude des concentrations d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine associées à trois ERI (10⁻⁴, 10⁻⁵ et 10⁻⁶).

Les études rapportant des doses repères pour les effets neurotoxiques de l'acrylamide ont également été écartées dans la mesure où elles présentaient certaines limites. Ainsi, il n'a pas

été jugé pertinent de recommander de valeur limite biologique sur la base d'un autre effet que le cancer.

De plus, le CES tient à rappeler que le principe ALARA⁴ (aussi bas que techniquement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil. Ainsi, à défaut de pouvoir calculer des concentrations de biomarqueurs sur la base d'une évaluation quantitative de risque ou de recommander une valeur limite biologique pragmatique, des valeurs biologiques de référence pourront être proposées.

Proposition d'une valeur biologique de référence

Ces valeurs n'ont pas pour objectif de protéger des effets sanitaires mais permettent d'évaluer les niveaux d'exposition des travailleurs.

Ainsi les concentrations retrouvées dans la population européenne dans l'étude de Vesper et al. (2008) permettent de proposer des valeurs biologiques de référence pour l'AAVal (95^{ème} percentile dans la population générale (entre 40 et 60 ans)) telles que :

- Non-Fumeurs : 88,3 pmol.g⁻¹ gb
- Fumeurs : 285 pmol.g⁻¹ gb
- Sans-distinction du statut tabagique : 244 pmol.g⁻¹ gb

Les valeurs, en distinguant les fumeurs des non-fumeurs peuvent être arrondies respectivement à 285 et 85 pmol.g⁻¹gb.

6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques

Les prélèvements sont indépendants du moment de la journée ou de la semaine dans la mesure où les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine sont stables et durent toute la durée de vie des érythrocytes. Il faut cependant qu'ils soient réalisés après un minimum de 120 jours d'exposition.

Certaines études (Hagmar et al., 2001) recommandent l'utilisation de tubes en verre héparinés et un prélèvement d'au moins 10 mL.

Les tubes sont gardés à 5°C jusqu'à centrifugation. A défaut d'information concernant la stabilité des échantillons, il est recommandé de réaliser la centrifugation le plus rapidement possible. La fraction érythrocytaire, séparée par centrifugation peut être stockée à -70° dans des tubes en plastique jusqu'à analyse.

6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des dosages d'AAVal

Une alimentation riche en chips, frites, céréales, café peut être à l'origine de grandes différences dans les concentrations d'AAVal au sein de la population générale.

La consommation tabagique peut multiplier par 3 ou 4 les concentrations d'adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine.

Les médicaments inducteurs du CYP2E1 peuvent influencer la formation du GA et par suite des adduits AAVal.

⁴ As Low As Reasonably Achievable

7 Conclusions de l'expertise collective

Indicateurs biologiques d'exposition retenus : AAVal mesuré dans le sang

VLB basée sur un effet sanitaire : Aucune

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : Aucune

Valeurs biologiques de référence :

- Fumeurs : 285 pmol.g⁻¹ gb
- Non-fumeurs : 85 pmol.g⁻¹ gb

8 Références bibliographiques

- Anses. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour l'acrylamide. 2011. 131 p.
- Bergmark E. Hemoglobin adducts of acrylamide and acrylonitrile in laboratory workers, smokers and nonsmokers. *Chem Res Toxicol*. 1997;10(1):78-84.
- Bergmark E, Calleman CJ, He F, Costa LG. Determination of hemoglobin adducts in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993;120(1):45-54.
- Bjellaas T, Olesen PT, Frandsen H, Haugen M, Stølen LH, Paulsen JE, Alexander J, Lundanes E, Becher G. Comparison of estimated dietary intake of acrylamide with hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide. *Toxicol Sci*. 2007a;98(1):110-7.
- Bjellaas T, Stølen LH, Haugen M, Paulsen JE, Alexander J, Lundanes E, Becher G. Urinary acrylamide metabolites as biomarkers for short-term dietary exposure to acrylamide. *Food Chem Toxicol*. 2007b;45(6):1020-6.
- Bjellaas T, Janák K, Lundanes E, Kronberg L, Becher G. Determination and quantification of urinary metabolites after dietary exposure to acrylamide. *Xenobiotica*. 2005 Oct-Nov;35(10-11):1003-18.
- Boettcher MI, Bolt HM, Drexler H, Angerer J. Excretion of mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of deuterium-labelled acrylamide. *Arch Toxicol*. 2006;80(2):55-61.
- Boettcher MI, Angerer J. Determination of the major mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine by LC-ESI-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005;824(1-2):283-94.
- Boettcher MI, Schettgen T, Kütting B, Pischetsrieder M, Angerer J. Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. *Mutat Res*. 2005;580(1-2):167-76.
- Bull PJ, Brooke RK, Cocker J, Jones K, Warren N. An occupational hygiene investigation of exposure to acrylamide and the role for urinary S-carboxyethyl-cysteine (CEC) as a biological marker. *Ann Occup Hyg*. 2005;49(8):683-90.
- Calleman CJ. The metabolism and pharmacokinetics of acrylamide: implications for mechanisms of toxicity and human risk estimation. *Drug Metab Rev*. 1996;28(4):527-90.
- Calleman CJ, Wu Y, He F, Tian G, Bergmark E, Zhang S, Deng H, Wang Y, Crofton KM, Fennell T, et al. Relationships between biomarkers of exposure and neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994;126(2):361-71.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 521 p. Disponible sur le site internet <http://www.cdc.gov/exposurereport>.
- Chevolleau S, Jacques C, Canlet C, Tulliez J, Debrauwer L. Analysis of hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry, as exposure biomarkers in French population. *J Chromatogr A*. 2007;1167(2):125-34.
- Fennell TR, Sumner SC, Snyder RW, Burgess J, Spicer R, Bridson WE, Friedman MA. Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicol Sci*. 2005;85(1):447-59.
- Fennell TR, Sumner SC, Snyder RW, Burgess J, Friedman MA. Kinetics of elimination of urinary metabolites of acrylamide in humans. *Toxicol Sciences*. 2006;93(2):256-67.
- Friedman MA, Dulak LH, Stedham MA. A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fundam Appl Toxicol*. 1995;27(1):95-105.

- Fuhr U, Boettcher MI, Kinzig-Schippers M, Weyer A, Jetter A, Lazar A, Taubert D, Tomalik-Scharte D, Pournara P, Jakob V, Harlfinger S, Klaassen T, Berkessel A, Angerer J, Sörgel F, Schömig E. 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.
- Gamboa da Costa G, Churchwell MI, Hamilton LP, Von Tungeln LS, Beland FA, Marques MM, Doerge DR. DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. *Chem Res Toxicol.* 2003;16(10):1328-37.
- Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C, Rosén I, Bruze M, Kautiainen A, Magnusson AL, Malmberg B, Aprea P, Granath F, Axmon A. Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scand J Work Environ Health.* 2001;27(4):219-26.
- Hagmar L, Wirfält E, Paulsson B, Törnqvist M. Differences in haemoglobin adduct levels of acrylamide in the general population with respect to dietary intake, smoking habits and gender. *Mutat Res.* 2005;580(1-2):157-65.
- Hartmann EC, Latzin JM, Schindler BK, Koch HM, Angerer J. Excretion of 2,3-dihydroxypropionamide (OH-PA), the hydrolysis product of glycidamide, in human urine after single oral dose of deuterium-labeled acrylamide. *Arch Toxicol.* 2011;85(6):601-6.
- Hartmann EC, Boettcher MI, Schettgen T, Fromme H, Drexler H, Angerer J. Hemoglobin adducts and mercapturic acid excretion of acrylamide and glycidamide in one study population. *J Agric Food Chem.* 2008;56(15):6061-8.
- Huang CC, Li CM, Wu CF, Jao SP, Wu KY. Analysis of urinary N-acetyl-S-(propionamide)-cysteine as a biomarker for the assessment of acrylamide exposure in smokers. *Environ Res.* 2007;104(3):346-51.
- Huang YF, Wu KY, Liou SH, Uang SN, Chen CC, Shih WC, et al. Biological monitoring for occupational acrylamide exposure from acrylamide production workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2011;84(3):303-13.
- Jones K, Garfitt S, Emms V, Warren N, Cocker J, Farmer P. Correlation of haemoglobin-acrylamide adducts with airborne exposure: an occupational survey. *Toxicol Lett.* 2006;162(2-3):174-80.
- Kjuus H, Goffeng LO, Heier MS, Sjöholm H, Ovrebø S, Skaug V, Paulsson B, Törnqvist M, Brudal S. Effects on the peripheral nervous system of tunnel workers exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand J Work Environ Health.* 2004;30(1):21-9.
- Paulsson B, Athanassiadis I, Rydberg P, Törnqvist M. Hemoglobin adducts from glycidamide: acetonization of hydrophilic groups for reproducible gas chromatography/tandem mass spectrometric analysis. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2003;17(16):1859-65.
- Pelucchi C, La Vecchia C, Bosetti C, Boyle P, Boffetta P. Exposure to acrylamide and human cancer—a review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Ann Oncol.* 2011;22(7):1487-99.
- Pérez HL, Cheong HK, Yang JS, Osterman-Golkar S. Simultaneous analysis of hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide by gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Biochem.* 1999;274(1):59-68.
- Scherer G, Engl J, Urban M, Gilch G, Janket D, Riedel K. Relationship between machine-derived smoke yields and biomarkers in cigarette smokers in Germany. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2007;47(2):171-83.
- Schettgen T, Rossbach B, Kütting B, Letzel S, Drexler H, Angerer J. Determination of haemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide in smoking and non-smoking persons of the general population. *Int J Hyg Environ Health.* 2004;207(6):531-9.

Schettgen T, Weiss T, Drexler H, Angerer J. A first approach to estimate the internal exposure to acrylamide in smoking and non-smoking adults from Germany. *Int J Hyg Environ Health*. 2003;206(1):9-14.

Schettgen T, Broding HC, Angerer J, Drexler H. Hemoglobin adducts of ethylene oxide, propylene oxide, acrylonitrile and acrylamide-biomarkers in occupational and environmental medicine. *Toxicol Lett*. 2002;134(1-3):65-70.

Segeberäck D, Calleman CJ, Schroeder JL, Costa LG, Faustman EM. Formation of N-7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)guanine in DNA of the mouse and the rat following intraperitoneal administration of [¹⁴C]acrylamide. *Carcinogenesis*. 1995;16(5):1161-5.

Sweeney L, Kirman C, Gargas M, Carson L, Tardiff R. Development of a physiologically-based toxicokinetic model of acrylamide and glycidamide in rats and humans. *Food Chem Toxicol*. 2010;48:668-85.

Urban M, Kavvadias D, Riedel K, Scherer G, Tricker AR. Urinary mercapturic acids and a hemoglobin adduct for the dosimetry of acrylamide exposure in smokers and nonsmokers. *Inhal Toxicol*. 2006;18(10):831-9.

US-EPA (2006) Harmonization in Interspecies Extrapolation: Use of BW^{3/4} as a Default Method in Derivation of the Oral RfD. Risk Assessment Forum Technical Panel External review draft, EPA/630/R-06/001. Washington DC. 34 p.

Vesper HW, Slimani N, Hallmans G, Tjønneland A, Agudo A, Benetou V, et al. Cross-sectional study on acrylamide hemoglobin adducts in subpopulations from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *J Agric Food Chem*. 2008;56(15):6046-53.

Vesper H, Caudill S, Osterloh J, Meyers T, Scott D, Myers G. Exposure of the U.S. Population to Acrylamide in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Environ Health Perspect*. 2010;118(2):278-83.

Young JF, Luecke RH, Doerge DR. Physiologically based pharmacokinetic/ pharmacodynamic model for acrylamide and its metabolites in mice, rats, and humans. *Chem Res Toxicol*. 2007;20(3):388-99.

Au nom des experts du CES

M. François Paquet

le président du CES

ANNEXES

Annexe 1 – Acides mercapturiques

Pour rappel, la dose journalière, chez l'homme correspondant à un ERI de 10^{-4} est égale à $0,0017 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour les adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine

Aucune donnée chez l'homme reliant les effets cancérigènes (effet critique retenu) de l'acrylamide et des concentrations urinaires d'acides mercapturiques n'ont été identifiées dans la littérature.

Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié

Etudes expérimentales

L'étude de Fennell et al. (2006) rapporte des paramètres cinétiques calculés chez l'homme pour l'élimination des acides mercapturiques.

Sous l'hypothèse que l'absorption pulmonaire est équivalente à l'absorption orale, pour une exposition chronique, il est possible d'extrapoler les concentrations d'AAMA et de GAMA avec une dose quotidienne d'acrylamide telles que (Fennell et al., 2006) :

$$\text{Dose ingérée (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}) = \frac{[\text{AAMA}] \times \text{CE} \times \text{M}(\text{AA})}{\text{M}(\text{AAMA}) \times \text{F}}$$

- | | |
|---|-------|
| - [AAMA] : concentration d'AAMA (mg.g ⁻¹ cr) | |
| - CE : taux d'excrétion de créatinine normalisé sur le poids corporel (g cr.kg ⁻¹ .j ⁻¹) (Hays et al., 2008) | 0,02 |
| - M(AA) : poids moléculaire de l'acrylamide | 71 |
| - M(AAMA) : poids moléculaire de l'AAMA | 234 |
| - M(GAMA) : poids moléculaire du GAMA | 250 |
| - F : fraction d'excrétion molaire (voie orale, 24 heures) | |
| o AAMA | 0,31 |
| o GAMA | 0,006 |

Ainsi pour 3 doses d'acrylamide correspondant aux ERI 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} calculées pour établir la VLEP, les concentrations d'AAMA et de GAMA peuvent être calculées comme suit (exemple pour un ERI 10^{-4}) :

$$[\text{AAMA}] = \frac{0,0017 \times 234 \times 0,31}{0,02 \times 71}$$

Ce qui donne pour les excès de risque individuel 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} :

- 10^{-4} pour 40 ans avec une concentration de $87 \mu\text{g d'AAMA.g}^{-1}$ de créatinine

- 10^{-5} pour 40 ans avec une concentration de $8,7 \mu\text{g d'AAMA.g}^{-1}$ de créatinine
- 10^{-6} pour 40 ans avec une concentration de $0,87 \mu\text{g d'AAMA.g}^{-1}$ de créatinine

$$[\text{GAMA}] = \frac{0,0017 \times 250 \times 0,0062}{0,02 \times 71}$$

Ce qui donne pour les excès de risque individuel 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} :

- 10^{-4} pour 40 ans avec une concentration de $1,86 \mu\text{g de GAMA.g}^{-1}$ de créatinine
- 10^{-5} pour 40 ans avec une concentration de $0,186 \mu\text{g de GAMA.g}^{-1}$ de créatinine
- 10^{-6} pour 40 ans avec une concentration de $0,0186 \mu\text{g de GAMA.g}^{-1}$ de créatinine

Etudes de terrain

L'étude de Bull et al. (2005), porte sur 62 travailleurs (et 6 témoins non professionnellement exposés) d'une industrie indéterminée, mais selon les auteurs représentative des activités exposant à l'acrylamide (synthèse, polymérisation, manipulation des produits). Des prélèvements urinaires ont été effectués en début (275 échantillons) et fin de poste (245 échantillons) et des prélèvements atmosphériques d'acrylamide ont été réalisés individuellement (240 échantillons pour les exposés et 20 pour les non exposés). Des mesures d'exposition cutanée sont réalisées sur des prélèvements de surface et sur les gants des travailleurs (protection cutanée pour tous les travailleurs). Les concentrations urinaires d'AAMA sont mesurées après hydrolyse acide et corrigées sur la créatinine. Les concentrations atmosphériques d'acrylamide et les concentrations urinaires d'AAMA en fin de poste sont présentées dans le Tableau 6. La consommation tabagique influence significativement les concentrations urinaires d'AAMA mesurées en fin de poste. La moyenne des concentrations urinaires d'AAMA, en fin de poste, chez les professionnels exposés (sans distinction du profil tabagique) n'est pas significativement différente de celle des témoins non professionnellement exposés (sans distinction du profil tabagique).

Tableau 6 : concentrations atmosphériques d'acrylamide (mg.m^{-3}) et urinaires d'AAMA en fin de poste ($\text{mg.g}^{-1} \text{ cr}$)

		Concentrations atmosphériques d'acrylamide			Concentrations urinaires d'AAMA			
		n	Moyenne géométrique	Moyenne arithmétique	n (n < LD*)	Médiane	Moyenne	90 ^{ème} percentile
Non exposés	F*				10 (4)	2,79	3,60	6,64
	NF*				10 (5)	1,45	2,21	3,77
	Total	20		< 0,004	20 (9)	2,09	2,90	5,61
Exposés	F				103 (27)	4,10	4,35	8,18
	NF				124 (72)	1,04	2,59	5,26
	Total	240	0,014	0,028	227 (99)	2,25	3,39	7,04

n : nombre d'échantillons ; LD : limite de détection ; F : fumeurs ; NF : non fumeurs

* Pour les calculs, les concentrations inférieures à la limite de détection sont renseignées comme la moitié de la limite de détection, soit $0,5 \text{ mmol.mol}^{-1} \text{ créatinine}$ ($1,035 \text{ mg.g}^{-1} \text{ créatinine}$).

L'étude de Calleman et al. (1994) (voir plus haut) a inclus le dosage des acides mercapturiques (après hydrolyse des urines, formation de S-(2 carboxyéthylcystéine)) en fonction des postes de travail. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : concentrations atmosphériques d'acrylamide (mg.m^{-3}) et urinaires d'AAMA en fin de poste (mg. 24 h^{-1})

Poste	n	AAMA Moyenne \pm SD	n	Concentration d'acrylamide Moyenne [min - max]
Contrôle	10	0,7 \pm 0,42		
Emballage	5	21,7 \pm 16,8		
Polymérisation	12	13,6 \pm 17,55	12	1,52 [0,19 - 8,8]
Ambulatoire	8	12,4 \pm 8,2		
Synthèse	14	15,0 \pm 10,8	18	0,73 [0,11 - 3,01]

L'étude de Huang et al. (2011) réalisée à Taiwan porte sur 8 travailleurs exposés et 36 contrôles possédant les mêmes caractéristiques. L'exposition des travailleurs à l'acrylamide varie en fonction des jours et des postes de travail, mais la valeur moyenne se situe autour de $20 \mu\text{g.m}^{-3}$. Les métabolites urinaires (AAMA, GAMA et iso GAMA) ont été mesurés pour chacun des travailleurs exposés. Globalement, les niveaux urinaires ne sont pas statistiquement plus élevés en fin de poste ($2,58 \text{ mg.g}^{-1}$ cr en DP et $2,97 \text{ mg.g}^{-1}$ cr en FP pour l'AAMA et $0,12 \text{ mg.g}^{-1}$ cr en DP et $0,094 \text{ mg.g}^{-1}$ cr en FP pour le GAMA). De façon générale, les niveaux d'AAMA et de GAMA mesurés dans les urines sont peu corrélés avec les niveaux d'exposition des travailleurs. Les concentrations d'AAMA chez les fumeurs sont statistiquement plus élevées que chez les non fumeurs ($3,00 \text{ mg.g}^{-1}$ cr chez les fumeurs et $2,7 \text{ mg.g}^{-1}$ cr chez les non-fumeurs). Les auteurs en concluent qu'à $30 \mu\text{g.m}^{-3}$, les concentrations urinaires d'AAMA seraient de $3,73 \text{ mg d'AAMA.g}^{-1}$ cr chez les fumeurs et $2,98 \text{ mg.g}^{-1}$ cr chez les non-fumeurs.

Facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats pour l'AAMA et le GAMA

Traitement médicamenteux	Les médicaments inducteurs du CYP2E1 peuvent influencer la formation du GA et donc les concentrations de GAMA et d'AAMA
Prise alimentaire	Aliments riches en amidon, cuits à haute température : chips, frites, céréales, café (imprégnation de la population générale)
Tabac	Oui
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	De la même manière qu'il est difficile d'évaluer l'influence de la variabilité du CYP2E1 sur la formation du glycidamide, il est difficile d'avoir une idée de la variabilité dans la formation du GAMA
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	L'hydrolyse acide forme le S-(2-carboxyéthyl)-L-cystéine, métabolite commun avec l'acrylonitrile en présence de peroxyde d'hydrogène
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	Absorption cutanée importante
Activité physique, effort, ...	NR
Fréquence et durée de l'exposition	NR

Biométrie

L'AAMA urinaire peut être dosé, après hydrolyse acide, sous forme de CEC (S-carboxyéthyl-cystéine) (Wu, 1993 ; Calleman, 1994 ; Bull, 2006). L'inconvénient de cette méthode est de ne pas pouvoir discriminer l'exposition à l'acrylamide et une autre co-exposition, puisque l'acrylonitrile donne aussi le métabolite CEC.

Il est donc préférable de doser l'AAMA directement, puisque c'est un métabolite spécifique de l'acrylamide. Il est à noter que le CEC peut être aussi le produit de dégradation des adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine après hydrolyse acide de celle-ci.

Méthodes analytiques			
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse Références bibliographiques	Chromatographie liquide – détection en spectrométrie de masse LC – MS	Chromatographie liquide – détection en spectrométrie de masse en tandem LC – MS/MS	Chromatographie liquide – détection en spectrométrie de masse (électrospray) en tandem LC –MS/MS (ESI)
Limite détection		AAMA 0,003 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ GAMA 0,006 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	AAMA et GAMA 0,004 $\mu\text{mol.L}^{-1}$
Limite de quantification	AAMA et GAMA 0,02 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	AAMA 0,01 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ GAMA 0,006 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	AAMA 0,008 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ GAMA NR
Fidélité	NR		
Justesse	NR		
Etalon de référence	Pas d'étalon de référence commercial pour l'AAMA Existence d'un étalon de référence commercial pour le GAMA		
Existence d'un programme de contrôle qualité inter-laboratoire	NR	NR	NR
Référence	Boettcher et Angerer 2005 Fuhr et al., 2006	Urban et al. 2006 Fennell et al., 2006 Huang et al., 2007	Bjellaas et al. 2005 Boettcher et Angerer 2005 Boettcher et al., 2005 Bjellaas et al., 2007b Hartmann et al., 2008

Annexe 2 – Adduits du glycidamide à l'hémoglobine

Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour les adduits du glycidamide à l'hémoglobine

Aucune donnée chez l'homme reliant les effets cancérigènes (effet critique retenu) de l'acrylamide et des concentrations sanguines de GAVal n'ont été identifiées dans la littérature.

Les études portant sur la relation entre les concentrations d'AAVal et la neurotoxicité ne rapportent pas de concentrations de GAVal.

Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour les adduits du glycidamide à l'hémoglobine

L'étude de Fennell et al. (2005) rapporte des paramètres cinétiques calculés chez l'homme pour la formation des adduits du glycidamide à l'hémoglobine.

Sous l'hypothèse que l'absorption pulmonaire est équivalente à l'absorption orale, pour une exposition chronique, il est possible d'extrapoler les concentrations d'adduits à l'hémoglobine (valine terminale) avec une dose quotidienne d'acrylamide en fonction du taux d'adduits pouvant être formés par jour, telles que (Fennell et al., 2005) :

$$\text{Dose ingérée (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}) = \frac{[\text{GAVal}] \times \text{M(AA)}}{(\text{T}_{\text{eryth}}/2) \times \text{Fr}_{\text{GAVal}}}$$

- [GAVal] : concentration d'adduits GAVal (mmol.g⁻¹ gb)
- M(AA) : poids moléculaire de l'acrylamide 71
- T_{eryth} : durée de vie moyenne des érythrocytes (j) 120
- Fr_{GAVal} : incrémentation quotidienne des adduits GAVal 28,9 x 10⁻⁶
(mmol(GAVal).g⁻¹ gb.(mmol(AA).kg⁻¹)⁻¹)

Ainsi pour 3 doses d'acrylamide correspondant aux ERI 10⁻⁴, 10⁻⁵ et 10⁻⁶ calculées pour établir la VLEP, les concentrations d'AAVal peuvent être calculées comme suit (exemple pour un ERI 10⁻⁴) :

$$[\text{GAVal}] = \frac{0,0017 \times (120/2) \times 28,9 \times 10^{-6}}{71}$$

Ce qui donne pour les excès de risque individuel 10⁻⁴, 10⁻⁵ et 10⁻⁶ :

- 10⁻⁴ pour 40 ans avec une concentration de 41 pmol de GAVal.g⁻¹ de globine
- 10⁻⁵ pour 40 ans avec une concentration de 4,1 pmol de GAVal.g⁻¹ de globine
- 10⁻⁶ pour 40 ans avec une concentration de 0,41 pmol de GAVal.g⁻¹ de globine

Facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats de GAVal

Traitement médicamenteux	Les médicaments inducteurs du CYP2E1 peuvent influencer la formation du GA et par suite des adduits GAVal
Prise alimentaire	Aliments riches en amidon, cuits à haute température : chips, frites, céréales, café (imprégnation de la population générale)
Tabac	Oui
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	De la même manière qu'il est difficile d'évaluer l'influence de la variabilité du CYP2E1 sur la formation du glycidamide, il est difficile d'avoir une idée de la variabilité dans la formation des adduits GAVal
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	NR
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	Absorption cutanée importante
Activité physique, effort, ...	NR
Fréquence et durée de l'exposition	Les adduits du glycidamide à l'hémoglobine sont stables pendant toute la durée de vie des érythrocytes. Les concentrations augmentent dans le temps.

Biométrie

La difficulté de mesurer le GAVal réside dans sa forte polarité, d'où en résulte un pauvre rendement à l'issue de la séparation chromatographique.

Bergmark et al. en 1993 ont utilisé la méthode modifiée d'Edman mais les résultats obtenus étaient peu reproductibles et donnaient des valeurs faibles.

Perez et al. en 1999 ont tenté d'analyser le GAVal en acétylant son groupement hydroxyl (avant GC – MS/MS), ce qui lui a permis d'obtenir une limite de détection très basse ($1 \text{ pmol.g}^{-1} \text{ gb}$) mais les valeurs d'adduits étaient elles-aussi très faibles par rapport à Bergmark et al.

Paulsson et al. en 2003 ont mis au point une technique d'acétylation du dérivé du GAVal pour diminuer la polarité de cette molécule. Il a obtenu des résultats relativement satisfaisants.

Annexe 3 - Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 18/10/2012 au 20/12/2012.

Aucun commentaire n'a été reçu.



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)