

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 001

Formule

CH₂CHCONH₂

Acrylamide

Numéro CAS

79-06-1

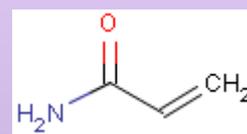
SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

Famille chimique

Amides

Attention : produit génotoxique

Formule éclatée



	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité (atteinte testiculaire)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité chez la mère
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet aux doses non toxiques pour les mères
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas d'effet notable aux doses non toxiques pour les mères
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes

Synonymes

2-Propénamide

Names / Synonyms

Acrylamide ;
Prop-2-enamide

Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : cat. 2 (R46) : doit être assimilé à une substance mutagène pour l'homme et pouvant causer des altérations génétiques héréditaires.
Classification Cancérogène	UE : cat. 2 (R45) : substance devant être assimilée à une substance cancérogène pour l'homme (ATP août 2001). IARC : groupe 2A, l'agent est probablement cancérogène pour l'homme (1994). EPA : groupe 2B, l'agent est supposé cancérogène pour l'homme (1988).
Classification Reproduction	UE : cat. 3 : substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine (phrase de risque R62 : risque possible d'altération de la fertilité) (ATP août 2001). (CLP : cat. 2 - phrase de risque H 361)
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 0,1 ppm (0,3 mg/m ³) (valeur française).

FT INRS

N° 119

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

Pas de fiche

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : cristaux pailletés blancs (pur) ou solutions aqueuses (30 ou 50 %).
	Solubilité : soluble dans l'eau et les solvants organiques.
	Volatilité : assez volatil (tension de vapeur de 0,93 Pa à 25 °C).
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 3 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive.
	<p>Métabolisme : absorption rapide et complète par voie orale ; par voie cutanée, seule 25 % de la dose est absorbée après 24 heures.</p> <p>L'acrylamide se distribue rapidement dans le sang (sous forme libre ou d'adduits formés avec les protéines), puis dans tout l'organisme.</p> <p>Chez le rat, ou l'homme, l'acrylamide est métabolisé principalement par conjugaison en présence de glutathion, pour former un acide prémercaptique éliminé dans les urines sous forme de N-acétyl-S-(2-carbamoyléthyl)cystéine (métabolite urinaire majoritaire). Une seconde voie oxydative conduit à la formation d'un époxyde, le glycidamide, éliminé directement par les urines (moins de 3 %) ou plus majoritairement sous forme d'isomères de l'acide mercapturique. Seuls 6 % de l'acrylamide sont oxydés en CO₂ pour être éliminés dans l'air exhalé.</p> <p>La demi-vie d'élimination est de 8 jours chez le rat, cinq fois plus rapide que chez l'homme.</p> <p>L'acrylamide ou le glycidamine peuvent se fixer sur les organes reproducteurs mâles (association avec les protéines de développement des spermatides ou directement sur l'ADN) et franchir la barrière placentaire chez l'animal.</p>
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines	Pas de donnée disponible.
-------------------------------------	---------------------------

Principales données animales	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Acrylamide. EUR 19835 EN. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities ; 2002 : 221 p.	<p>Conclusions : il n'existe pas de donnée disponible chez l'homme concernant les effets de l'acrylamide sur la reproduction et le développement.</p> <p>Chez l'animal, une baisse de la fertilité a été démontrée sur des rats mâles exposés pendant 5 jours à des doses minimales de 15 mg/kg/j. La baisse de fertilité est associée à une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes ; aux fortes doses, la toxicité systémique pourrait contribuer à altérer la fertilité des animaux. Une dégénérescence des spermatides et des spermatocytes a pu être observée dans une étude de toxicité à doses répétées, au cours de laquelle les animaux ont reçu par voie orale des doses de 36 mg/kg/j pendant 8 semaines. Dans d'autres études chez le rat, les effets de l'acrylamide sur la fertilité sont moins clairs, dans la mesure où la baisse de l'activité sexuelle des mâles (copulation) est considérée comme secondaire aux effets neurotoxiques (tels que des difficultés de l'usage des pattes postérieures). Néanmoins, ces études ont également indiqué une diminution du nombre de spermatozoïdes, qui permet de suggérer une atteinte de la fertilité chez les mâles.</p> <p>Chez la souris, une étude mentionne également une atteinte de la fertilité (pour une exposition supérieure à 12 mg/kg/j pendant 4 semaines) avec des effets marqués sur les paramètres de la spermatogenèse. Comme dans le cas des études chez le rat, l'influence des effets neurotoxiques sur la fertilité n'est pas écartée.</p> <p>Il a été possible d'identifier des valeurs de DSENO dans certaines études. L'absence d'effet sur la fertilité chez le rat a été déterminée dans une étude de reproduction sur deux générations dans laquelle les mâles et les femelles ont reçu à chaque génération 5 mg/kg/j d'acrylamide administré dans l'eau de boisson pendant 10 à 11 semaines (DSENO de 5 mg/kg/j pour la fertilité). Chez la souris, les effets sur la fertilité n'ont pas pu clairement être établis au cours d'une étude de toxicité pour la reproduction, où les animaux ont été exposés via l'eau de boisson pendant plus de 27 semaines à une dose d'environ 9 mg/kg/j.</p> <p>Seuls des signes mineurs de toxicité sur le développement (augmentation de l'incidence d'anomalies au niveau du squelette et faible diminution de la prise de poids corporel) ont pu être identifiés chez le rat et la souris pour des niveaux d'expositions associés à une toxicité maternelle visible en grande partie au cours de la période d'organogenèse (exposition d'environ 15 mg/kg/j ou plus chez le rat et environ 45 mg/kg/j chez la souris). Ces effets sont considérés comme secondaires à la toxicité maternelle, et ont donc une faible valeur toxicologique. Aucune étude chez le rat ou la souris n'a pu mettre en évidence un effet spécifiquement associé à une toxicité sur le développement, pour des niveaux d'expositions excluant une toxicité maternelle.</p> <p>Plusieurs études ont tenté de déterminer si l'acrylamide, via l'allaitement, pouvait entraîner chez les jeunes animaux un effet toxique. Cependant, aux doses testées, les effets de l'acrylamide sur les mères étant tels, jusqu'à parfois compromettre la lactation, qu'il est impossible de conclure quant aux effets spécifiques de l'acrylamide transmis par le lait maternel.</p> <p>Concernant les effets neurotoxiques de l'acrylamide, une DSENO de 0,5 mg /kg/j a clairement été identifiée. Elle correspond à une valeur <i>dix fois inférieure à celle attribuée pour les effets sur la reproduction</i>, d'où le rôle prépondérant des effets neurotoxiques sur ceux de la reproduction. Toutefois, l'acrylamide agissant <i>in vivo</i> comme un génotoxique direct aussi bien sur les cellules somatiques que sur les cellules germinales (capable sur ces dernières d'induire des mutations héréditaires), il n'est pas possible, au regard de cet effet, d'établir une valeur seuil fiable.</p>

Données animales postérieures au document de synthèse

Références bibliographiques	Protocole
Garey J, Ferguson SA, Paule MG – Developmental and behavioral effects of acrylamide in Fischer 344 rats. <i>Neurotoxicol Teratol.</i> 2005 ; 27 (4) : 553-63.	<p><i>Étude</i> : développement post-natal</p> <p><i>Doses</i> : 0,1 ; 0,3 ; 1 et 5 mg/kg/j</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage/eau de boisson)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : à partir de J6 jusqu'au 6^{ème} mois</p> <p><i>Sexe</i> : femelle/mâle</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : acrylamide</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Le traitement a été administré par gavage au cours de la gestation, puis directement aux petits 1 jour après la naissance. À partir du sevrage des animaux, les mêmes doses d'acrylamide ont ensuite été distribuées dans l'eau de boisson.</p> <p>Des tests d'apprentissage (Morris water maze) ont été réalisés sur un mâle et une femelle de chaque portée, entre les 157 et 161 jours après leur naissance, à raison de 3 fois par jour, pendant 5 jours consécutifs.</p> <p>Les auteurs n'ont observé aucun effet du traitement sur la capacité d'apprentissage des animaux. Ces mêmes animaux ont à nouveau été testés (test d'agrippement des pattes antérieures et propulsion des pattes postérieures) à environ 6 mois. Les résultats aux tests n'ont pas été modifiés par le traitement.</p> <p>Les auteurs ont néanmoins observé chez les animaux exposés à la plus forte dose un écartement des pattes arrières de 11 % supérieur en moyenne à celui des animaux exposés à la dose de 0,1 mg/kg/j d'acrylamide. Les auteurs ont attribué cet effet au développement d'une neuropathie des pattes postérieures, classiquement observée pour ce niveau de dose d'exposition chez des animaux d'environ 6 mois.</p> <p>Les auteurs ont conclu que l'acrylamide n'entraînait pas d'effet sur l'apprentissage spatial des animaux chroniquement exposés à de faibles doses d'acrylamide.</p>

Autres données pertinentes	L'acrylamide est un génotoxique direct, capable d'entraîner chez l'animal des mutations héréditaires et doit être considéré comme mutagène pour l'homme. Son pouvoir mutagène prédomine sur les effets neurotoxique ou toxique pour la reproduction.
-----------------------------------	--

COMMENTAIRES

- L'acrylamide est un neurotoxique puissant : les effets sur la fertilité apparaissent à des doses 10 fois supérieures à celles entraînant une neurotoxicité. Les mesures, destinées à protéger des effets neurotoxiques, garantissent une protection vis-à-vis des effets sur la reproduction.
- Les effets sur le développement prénatal (baisse du poids des fœtus) ou post-natal (mortalité néonatale, retard de croissance) sont observés uniquement à des doses toxiques pour les mères. De même, des effets neurotoxiques (diminution du poids absolu de cerveau sans modification histologique), baisse de performance à certains tests neuro-comportementaux sont observés uniquement à des doses fortement toxiques pour les mères.
- Aux doses testées, les effets de l'acrylamide sur la lactation sont tels qu'il est impossible de discerner les conséquences de la malnutrition chez les petits, d'un éventuel effet toxique de l'acrylamide présent dans le lait maternel.
- À noter que le NTP a publié une monographie sur les effets de l'acrylamide sur la reproduction et le développement en 2005. Elle ne modifie pas les conclusions de la synthèse de l'évaluation des risques européenne (NTP – CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of acrylamides. NIH Publication n°05-4472. Alexandria : NTP CERHR ; 2005 : 267 p.).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Chez l'homme, une exposition peut entraîner des anomalies des spermatozoïdes (atteinte mutagène, diminution). On doit donc éviter l'exposition et le sensibiliser à travailler en vase clos. En cas d'exposition accidentelle, il est conseillé de ne pas concevoir d'enfant dans les trois mois suivants.

Les études réalisées ne mettent pas en évidence d'effet sur la fertilité féminine.

Exposition durant la grossesse

L'acrylamide est un génotoxique. L'effet génotoxique est un effet sans seuil. L'exposition à l'acrylamide doit donc être interdite durant toute la grossesse.

Si une exposition accidentelle survenait, et en l'absence de signe de toxicité chez la mère, il n'y aurait pas de raison de craindre de malformations chez l'enfant. Si la mère présentait des signes d'intoxication, notamment de neurotoxicité, on ne pourrait exclure une atteinte du type neurotoxique de l'embryon.

En cas d'exposition malgré tout durant la grossesse, il est nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

Il est conseillé de ne pas exposer une femme allaitant. Si malgré tout une exposition devait se produire, une consultation auprès d'un pédiatre est conseillée en lui signalant cette exposition et le risque d'effets neurotoxiques. L'allaitement doit bien entendu être arrêté.

L'acrylamide est assimilé à une substance mutagène chez l'homme. Sa génotoxicité a été démontrée *in vivo* sur les cellules germinales.

Ce produit est classé cancérigène catégorie 2 par l'Union européenne, il est donc concerné par le décret n° 2001-97 du 1^{er} février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (*J Off Répub Fr.* 2001 ; 3 février 2001 : 1866-68). Ce décret précise que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du Travail). Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du Travail).

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Acrylamide (2002, actualisation en 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB	10/2000
Risk assessment	2002
Summary risk assessment report	10/2000
CERHR	2005
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
Medline	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	1998

Les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.