

**CONSULTATIONS SUR LA SALUBRITE DES ALIMENTS**

---

---

---

---

# **Conséquences sanitaires de la présence d'acrylamide dans les denrées alimentaires**

**Rapport d'une consultation conjointe FAO/OMS  
réunie au Siège de l'OMS, Genève, Suisse,  
du 25 au 27 juin 2002**



Diffusé par l'Organisation mondiale de la Santé en collaboration avec  
l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture

---

---

**PROGRAMME SALUBRITE DES ALIMENTS  
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**

## Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

### Consultation conjointe FAO/OMS sur les Conséquences sanitaires de la présence d'acrylamide dans les denrées alimentaires (2002 : Genève, Suisse)

Conséquences sanitaires de la présence d'acrylamide dans les denrées alimentaires : rapport d'une consultation conjointe FAO/OMS, réunie au Siège de l'OMS, Genève, Suisse, du 25 au 27 juin 2002.

(Consultations sur la salubrité des aliments)

1. Acrylamides – pharmacologie 2. Contamination alimentaire – analyse 3. Traitement aliments 4. Chaleur - effets indésirables 5. Evaluation risque I. Titre

ISBN 92 4 256218 1

(Classification NLM : QD 305.A7)

© Organisation mondiale de la Santé 2002

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès de l'équipe Marketing et diffusion, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 2476 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées à l'unité Publications, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé ne garantit pas l'exhaustivité et l'exactitude des informations contenues dans la présente publication et ne saurait être tenue responsable de tout préjudice subi à la suite de leur utilisation.

Département Salubrité des aliments  
Organisation mondiale de la Santé  
Genève, Suisse  
E-mail: [foodsafety@who.int](mailto:foodsafety@who.int)  
Fax: +41 22 791 48 07  
<http://www.who.int/fsf>



## TABLE DES MATIERES

RESUME D'ORIENTATION .....	1
1. RAPPEL DES FAITS .....	3
2. OBJECTIFS DE LA CONSULTATION.....	3
3. METHODES D'ANALYSE .....	4
4. FORMATION ET DEVENIR DE L'ACRYLAMIDE DANS LES PRODUITS ALIMENTAIRES .....	6
5. EXPOSITION PAR VOIE ALIMENTAIRE .....	8
6. ABSORPTION, METABOLISME, DISTRIBUTION ET EXCRETION .....	14
7. TOXICITE NON NEOPLASIQUE .....	15
8. CANCEROGENICITE (Y COMPRIS LA GENOTOXICITE ET LE MECANISME DE LA CANCEROGENESE ) .....	17
9. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	20
ANNEXE 1 LISTE DES PARTICIPANTS .....	27
ANNEXE 2 ORDRE DU JOUR.....	29
ANNEXE 3 LISTE DES PRINCIPAUX DOCUMENTS UTILISES PAR LA CONSULTATION.....	30

## **RESUME D'ORIENTATION**

La Consultation FAO/OMS sur les conséquences sanitaires de la présence d'acrylamide dans les denrées alimentaires a procédé à une évaluation préliminaire des données existantes et des données nouvelles et fait le point des recherches sur l'acrylamide. Les principales conclusions auxquelles elle est parvenue sont les suivantes :

### **Méthodes d'analyse relatives à l'acrylamide**

Les récentes observations concernant l'acrylamide peuvent être considérées comme fiables au regard des critères actuels de la chimie analytique. S'il est vrai qu' aucune des méthodes utilisées pour le dosage de ce composé dans les denrées alimentaires n'a fait l'objet d'une validation en bonne et due forme par des essais collectifs interlaboratoires, il n'en demeure pas moins que la plupart d'entre elles satisfont aux exigences de tout laboratoire pour une validation et une habilitation "en interne".

### **Formation et devenir de l'acrylamide dans les denrées alimentaires**

La présence d'acrylamide a été constatée dans certains produits alimentaires transformés ayant subi une cuisson à haute température, la teneur augmentant avec la durée du traitement thermique. Le mode de formation de l'acrylamide dans ces produits n'est cependant pas encore parfaitement élucidé.

### **Evaluation de l'exposition**

Les données disponibles montrent que l'exposition d'origine alimentaire représente une part importante de l'exposition totale de la population à l'acrylamide. On estime que la dose journalière moyenne d'acrylamide absorbée par la population dans son ensemble se situe entre 0,3 et 0,8 microgramme par kg de poids corporel. On estime en outre que rapportée au poids corporel, la dose absorbée dans une population donnée est deux à trois fois plus forte chez l'enfant que chez l'adulte. Il est d'ailleurs possible que pour certains consommateurs, la dose d'acrylamide ingérée par voie alimentaire soit plusieurs fois supérieure à la moyenne.

### **Effets toxiques non néoplasiques**

Indépendamment de tout effet cancérigène ou génotoxique, le principal effet indésirable de l'acrylamide tient à la neurotoxicité qu'il présente pour l'Homme et l'animal. Cela étant, l'acrylamide ne devrait comporter aucune neurotoxicité aux concentrations auxquelles il est présent dans les denrées alimentaires.

### **Génotoxicité**

L'acrylamide est susceptible de provoquer des lésions héréditaires.

## **Cancérogénicité**

Chez le rat, l'acrylamide manifeste une cancérogénicité semblable à celle d'autres composés cancérogènes présents dans les denrées alimentaires, mais les doses ingérées sont probablement plus élevées. Dans le cas de l'être humain, on ne connaît pas le pouvoir cancérogène relatif des divers agents cancérogènes susceptibles d'être présents dans les produits alimentaires. On ne dispose, au sujet de la cancérogénicité de l'acrylamide pour les populations humaines, que de données limitées et ces dernières montrent qu'il n'existe aucun risque de cancer imputable à l'exposition professionnelle à ce composé. Il est vrai que dans leur ensemble, les études effectuées ne sont guère capables de mettre en évidence une faible augmentation de l'incidence des tumeurs. La Consultation admet que la présence d'acrylamide dans certaines denrées alimentaires constitue un grave sujet de préoccupation pour la santé humaine, en raison de l'aptitude que possède cette molécule à provoquer des cancers et des mutations héréditaires chez les animaux de laboratoire.

### **Nécessité de recueillir davantage d'informations et de donner des conseils à titre provisoire**

La Consultation a émis une série de recommandations en vue de recueillir davantage d'informations et de procéder à de nouvelles études afin de mieux cerner le risque que la présence d'acrylamide dans les produits alimentaires représente pour la santé humaine. Elle a également donné un certain nombre de conseils destinés à réduire les risques éventuels, et notamment d'éviter une cuisson excessive des aliments\*, d'avoir une alimentation saine, de s'efforcer de réduire la teneur des produits alimentaires en acrylamide et de créer un réseau international d'information sur la présence d'acrylamide dans les denrées alimentaires.

---

\* Il faut cependant que tous les aliments soient suffisamment cuits – notamment la viande et les produits carnés – pour détruire les germes pathogènes qu'ils pourraient contenir.

## 1. RAPPEL DES FAITS

En avril 2002, l'Administration nationale suédoise de l'alimentation (ANSA) ainsi que des chercheurs de l'Université de Stockholm ont annoncé avoir découvert que de l'acrylamide, un composé chimique toxique et potentiellement cancérigène, pouvait se former dans de nombreux produits alimentaires préparés ou cuisinés à haute température. L'ANSA a communiqué ces résultats aux autorités et organisations régionales et internationales afin que s'organise sans délai une collaboration internationale sur ce problème. On a en effet considéré que des initiatives devaient être prises de toute urgence au niveau international en vue d'entreprendre des études pluridisciplinaires car il est apparu que la formation d'acrylamide au cours de la cuisson était probablement un phénomène général.

Devant l'inquiétude manifestée par les pays membres, l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ont décidé d'organiser conjointement une consultation sur le sujet. Cette Consultation s'est réunie au Siège de l'OMS à Genève (Suisse) du 25 au 27 juin 2002. La liste des participants et l'ordre du jour adopté figurent respectivement aux Annexes 1 et 2 du présent document. Le Dr Dieter Arnold, Directeur par intérim de l'Institut fédéral pour la Protection des consommateurs et la Médecine vétérinaire de Berlin (Allemagne), a été désigné comme président. Le Dr Marvin Friedman, un spécialiste de la toxicologie de l'acrylamide qui a également travaillé à la production industrielle de ce composé, n'a pas participé aux séances au cours desquelles ont été élaborées les conclusions et les recommandations de la Consultation. Cette façon de procéder a été décidée avec l'accord de l'OMS avant la tenue de la Consultation.

La réunion a été ouverte par le Dr David Nabarro, Directeur exécutif du Groupe *Développement durable et Milieux favorables à la santé* et Conseiller principal en politique auprès du Directeur général de l'OMS. Le Dr Nabarro a souligné qu'outre l'évaluation des données scientifiques relatives à la présence d'acrylamide dans les produits alimentaires, les gouvernements, l'industrie et les consommateurs attendaient avec intérêt les avis que la Consultation pourrait émettre dans l'état actuel des choses, en particulier du fait de la rareté des données et de l'insuffisance des connaissances concernant nombre des processus en cause.

## 2. OBJECTIFS DE LA CONSULTATION

La Consultation avait pour objectifs :

1. D'examiner et d'évaluer les données existantes et les données nouvelles et de faire le point des recherches sur l'acrylamide dans les domaines suivants:
  - toxicologie et plus particulièrement cancérogénicité et neurotoxicité;
  - épidémiologie,

- évaluation de l'exposition;
  - méthodes d'analyse;
  - formation, devenir et biodisponibilité de l'acrylamide dans les denrées alimentaires.
2. De définir les informations à obtenir et les futures études à entreprendre; et
  3. D'émettre des avis à l'intention des gouvernements, de l'industrie et des consommateurs sur la conduite à tenir dans l'état actuel des choses.

Les participants à la Consultation ont examiné les conséquences que la présence d'acrylamide dans les denrées alimentaires pouvait avoir pour la santé humaine en s'appuyant sur les rapports d'évaluation internationaux dont ils avaient connaissance, sur les documents de travail rédigés spécialement pour la réunion par des experts invités et sur les données et publications nouvelles.

La liste des principaux documents est donnée à l'Annexe 3 (en anglais seulement). A noter qu'il n'est pas fait spécifiquement référence à ces documents dans le texte et qu'ils ne sont pas non plus repris intégralement dans le corps du rapport.

### **3. METHODES D'ANALYSE**

#### **3.1 Introduction**

La Consultation a passé en revue les méthodes d'analyse utilisables pour la recherche et le dosage soit de l'acrylamide lui-même dans les produits et ingrédients alimentaires, soit de l'acrylamide ou de ses métabolites dans le sang sous la forme d'adduits avec l'hémoglobine.

#### **3.2 Produits et ingrédients alimentaires**

##### **3.2.1 Echantillonnage**

La teneur des produits alimentaires en acrylamide varie dans d'importantes proportions, en fonction semble-t-il des conditions de préparation et de la température de cuisson. La concentration de l'acrylamide varie donc dans d'importantes proportions d'une denrée à l'autre ou même d'un point à l'autre d'une même denrée. Tout le produit ou son emballage doivent donc être homogénéisés avant prélèvement de manière à ce que l'analyse porte sur un échantillon représentatif. Dans le cas des produits alimentaires examinés à ce jour, on n'a pas constaté de pertes importantes pendant le stockage ou l'homogénéisation précédant l'analyse.

##### **3.2.2 Extraction**

L'extraction de l'acrylamide présent dans la prise d'essai s'effectue à l'eau froide ou chaude. L'addition de quantités connues d'acrylamide étalon à l'échantillon préalablement à l'extraction a montré que la méthode utilisée permettait de récupérer la totalité de l'analyte. Pour de nombreux



échantillons, l'analyse peut être effectuée directement sur l'extrait, mais dans certains cas, il est préférable de pousser la purification de l'échantillon et la concentration de l'extrait. On a également intérêt à ajouter un étalon interne dès le départ, car cela permet de compenser les pertes d'analyte au cours de ces opérations et de vérifier la fiabilité des résultats.

### **3.2.3 Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse ( GC-MS)**

L'analyse peut être pratiquée directement sur le produit initial, mais la procédure normale consiste cependant à opérer sur un dérivé bromé, plus facile à chromatographier. Ce dérivé est identifié par son temps de rétention et le rapport des ions caractéristiques obtenus en MS. Une fois que la présence d'acrylamide a été reconnue dans une denrée donnée, on peut recourir à la chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons (ECD) ou tout autre technique sélective de détection pour la surveillance systématique de la teneur en acrylamide, sachant qu'avec cette méthode d'analyse, l'identification ne repose que sur la détermination du temps de rétention. La limite inférieure de dosage au moyen de la GC-MS se situe aux alentours de 5-10 µg/kg.

### **3.2.4 Chromatographie en phase liquide/ spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)**

La crainte de voir se former des artefacts lors de la bromation de l'acrylamide a conduit à la mise au point d'une technique d'analyse directe au moyen de la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem, technique qui rend superflu le passage par un dérivé bromé. La molécule est identifiée par son temps de rétention et l'intensité relative des pics représentatifs des ions-fragments. La limite de validité de cette méthode se situe aux alentours de 20-50 µg/kg.

### **3.2.5 Recherche de l'acrylamide**

Lorsqu'on procède à l'extraction et à l'analyse sur un même échantillon en utilisant les deux méthodes décrites ci-dessus, on constate qu'en général l'accord est excellent entre les résultats et que l'acrylamide supposé être présent dans l'échantillon satisfait aux critères d'identification de l'une et de l'autre. Selon les critères de la chimie analytique moderne, les méthodes de recherche de l'acrylamide dans les denrées alimentaires sont extrêmement fiables.

### **3.2.6 Qualité des données**

Aucune des méthodes utilisées pour le dosage de l'acrylamide dans les denrées alimentaires n'a fait l'objet d'une validation en bonne et due forme au moyens d'essais interlaboratoires. Il n'en reste pas moins que certaines de ces méthodes satisfont aux exigences de tout laboratoire pour une validation et une habilitation "en interne". D'ailleurs, un certain nombre d'échantillons ont été analysés soit par la même méthode dans différents laboratoires, soit dans un même laboratoire par des méthodes différentes et les résultats obtenus sont généralement en bon accord. On estime que l'incertitude sur les résultats des dosages est faible en regard des variations importantes de teneur constatées entre différents lots d'un même produit. Aucune des données limitées concernant la

teneur des denrées alimentaires en acrylamide ne saurait donc être rejetée au stade actuel, ni être exclue d'une évaluation préliminaire de l'exposition.

### **3.3 Détermination des marqueurs biologiques de l'exposition**

L'acrylamide et son métabolite, le glycidamide, réagissent spontanément avec un certain nombre de biomolécules, notamment avec l'hémoglobine. On a décrit des méthodes de dosage des adduits de l'acrylamide et du glycidamide à l'hémoglobine par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Ces méthodes sont suffisamment sensibles pour permettre de doser ces adduits aux concentrations sanguines pouvant résulter d'une exposition à l'acrylamide par voie alimentaire. Ces adduits sont donc utilisables comme marqueurs biologiques de l'exposition. De fait, c'est en constatant la présence inexplicée d'adduits à l'hémoglobine qu'on a soupçonné pour la première fois l'existence d'une source d'exposition inconnue, désormais généralement considérée comme provenant de l'acrylamide formée par chauffage de certains produits alimentaires. Ces biomarqueurs sont susceptibles de fournir une estimation moyenne de l'exposition pondérée par rapport au temps et sont complémentaires des estimations de l'exposition obtenues par l'analyse bromatologique et les statistiques de consommation alimentaire. On a constaté que les résultats obtenus par l'une et l'autre méthode étaient comparables. Cela n'en donne d'ailleurs que plus de poids à l'emploi des biomarqueurs. Toutefois, l'utilisation générale de cette méthode se heurte au fait que l'on ne dispose pas encore partout de moyens d'étalonnage. On pourrait également envisager d'autres méthodes, par exemple des biomarqueurs urinaires.

## **4. FORMATION ET DEVENIR DE L'ACRYLAMIDE DANS LES PRODUITS ALIMENTAIRES**

### **4.1 Introduction**

Parmi le petit nombre de produits analysés jusqu'à présent, ce sont les pommes de terre et les produits à base de céréales frits, grillés ou cuits au four qui présentent les plus fortes teneurs en acrylamide. On en a également trouvé à faible concentration dans d'autres aliments cuits. Jusqu'ici toutefois, on n'a pas expertisé une grande variété de produits et ceux qui l'ont été sont utilisés dans l'alimentation occidentale.

### **4.2 Processus chimique de formation**

L'acrylamide est une molécule simple de petite dimension. Elle pourrait se former lors du chauffage des aliments selon divers mécanismes réactionnels à partir de glucides, de protéines, d'acides aminés, de lipides et éventuellement d'autres constituants mineurs des denrées

alimentaires. Parmi les mécanismes possibles les plus couramment proposés, on peut retenir les suivants :

- Formation à partir de l'acroléine ou de l'acide acrylique provenant de la décomposition de lipides, de glucides ou d'acides aminés libres;
- Formation passant par la déshydratation /décarboxylation de certains acides organiques courants tels que l'acide malique, l'acide lactique et l'acide citrique; et
- Formation directe à partir d'acides aminés.

Dans les deux premiers cas, l'azote nécessaire à la formation de la molécule d'acrylamide pourrait provenir de l'ammoniac libéré lors des réactions de désamination.

Aucune étude systématique n'ayant été publiée, on ne possède pas d'éléments qui permettrait d'identifier une ou plusieurs voies de formation ni d'exclure telle ou telle hypothèse. L'acrylamide pourrait également être d'origine non alimentaire. Il est très probable que de multiples mécanismes réactionnels sont à l'oeuvre, selon la composition de la denrée et son mode de préparation. Il est donc difficile, au stade actuel, de tirer des conclusions quant à l'influence des divers modes de préparation des produits alimentaires ou d'émettre des recommandations sur la manière de réduire leur teneur en acrylamide.

Les quelques observations qui ont été faites tendent fortement à montrer que la température et la durée du traitement thermique ont une grande importance. Par exemple, la teneur en acrylamide des pommes de terre frites augmente fortement lorsque le temps de friture se prolonge. De même, on a constaté une multiplication par 10 à 20 de la concentration d'acrylamide dans les pommes rissolées selon que la cuisson était normale ou excessive. En revanche, on n'observe pas de formation d'acrylamide lorsque la température reste au dessous de 120°C.

Il semble que la formation d'acrylamide soit un phénomène de surface dans lequel la teneur en eau joue également un rôle important. A ces deux égards, cela rappelle le brunissement qui se produit lors de la cuisson de certains aliments (qui est dû à la réaction dite de Maillard) et il faudrait rechercher s'il y a effectivement un lien entre les deux phénomènes.

### **4.3 Devenir dans les denrées alimentaires**

On sait que la molécule d'acrylamide présente une forte réactivité chimique. Elle peut réagir selon des mécanismes ioniques ou radicalaires et c'est pourquoi sa présence à l'état libre dans certains produits alimentaires est surprenante. La mise en évidence de concentrations relativement élevées dans certaines denrées riches en glucides alors que la concentration reste faible dans les produits riches en protéines peut traduire soit une formation relativement facile dans le premier cas, soit une volatilisation ou la poursuite des réactions chimiques entre l'acrylamide et certains constituants dans le second. L'acrylamide devrait être capable de réagir sur tout constituant majeur ou mineur d'une denrée alimentaire contenant des groupements thiol, amino ou dans une bien moindre mesure, hydroxyle. L'existence de telles voies de disparition de l'acrylamide susceptibles d'en compenser la formation, constitue une complication qui pourrait rendre très difficile, sinon impossible, l'élucidation du ou des mécanismes de formation en se basant

uniquement sur l'étude de sa concentration dans les produits alimentaires. Il faudra donc étudier différents modèles reposant sur un certain nombre d'hypothèses tout en examinant systématiquement la relation entre la concentration d'acrylamide et les conditions de préparation et de cuisson.

## **5. EXPOSITION PAR VOIE ALIMENTAIRE**

### **5.1 Introduction**

Il existe sans doute de multiples sources d'exposition à l'acrylamide, mais la présente évaluation porte essentiellement sur l'absorption d'acrylamide due à sa présence dans certaines denrées alimentaires. Depuis qu'en avril 2002, l'Administration nationale suédoise de l'alimentation a annoncé avoir mis en évidence, à des concentrations encore jamais constatées, la présence d'acrylamide dans divers produits alimentaires amyliques frites, cuits au four ou soumis à tout autre traitement thermique, une intense activité s'est déployée dans les deux mois qui ont suivi. D'autres chercheurs ont vérifié la véracité de ces résultats et obtenu des données supplémentaires sur la concentration d'acrylamide dans divers types de produits.

Toutefois les informations dont on dispose restent peu nombreuses – seulement 250 points d'obtention de données – et de portée limitée. On n'a pour l'instant analysé qu'un nombre restreint d'échantillons de produits alimentaires amyliques qui ne sont en aucun cas représentatifs de denrées proposées à la consommation. Il y a encore beaucoup de pays pour lesquels on ne possède aucune donnée. La teneur des divers produits analysés en acrylamide (chips, céréales pour le petit déjeuner, etc.) varie dans d'importantes limites et on ne sait pas trop ce qui détermine ces variations. Dans les pays développés, ces produits alimentaires ne représentent qu'une fraction de l'apport énergétique moyen et les informations recueillies au sujet de la présence d'acrylamide dans d'autres types de denrées sont très limitées. Du fait de ce manque de données, les valeurs de l'exposition totale à long terme d'origine alimentaire obtenues jusqu'ici sont probablement sous-estimées dans une proportion qui reste à déterminer et qui doit varier d'un pays à l'autre. En outre, il se pourrait que les produits non encore analysés contribuent de manière importante à l'exposition à l'acrylamide par voie alimentaire. C'est pourquoi les participants à la Consultation reprennent à leur compte les avertissements lancés dans divers pays par les chercheurs et les organismes nationaux chargés de la sécurité sanitaire des aliments et qu'ils mettent en garde contre toute conclusion hâtive qui pourrait être tirée de l'évaluation tout à fait provisoire exposée dans ce qui suit.

Jusqu'à présent, on n'a procédé à des prélèvements sélectifs que sur quelques types de produits et les données attribuées à des groupes complets d'aliments peuvent ne pas être suffisantes pour permettre une évaluation exacte de l'exposition. On s'est cependant efforcé de tirer le maximum des données disponibles.

Les futures recherches devront avoir pour premier objectif de compléter les données de manière structurée et en respectant leurs priorités respectives (notamment dans les pays en développement où il y a pénurie de données) et de trouver les causes de variation de la concentration d'acrylamide dans les produits alimentaires.

## **5.2 Exposé des données soumises ou disponibles**

### **5.2.1 Teneur des produits alimentaires en acrylamide**

Des données relatives à la concentration de l'acrylamide dans divers produits alimentaires ont été communiquées au Secrétariat avant la réunion de la Consultation. Dans un certain nombre de cas les produits alimentaires sont bien caractérisés, mais dans d'autres les résultats ont été attribués à un groupe de produits sans donner plus de détails sur tel ou tel des produits en cause. La répartition des produits alimentaires par groupes diffère d'un pays à l'autre. Le tableau 1 donne un aperçu de la fourchette des concentrations en acrylamide mesurées (la répartition par groupes des produits alimentaires a été effectuée lors de la réunion en s'appuyant sur les conseils de spécialistes). Des renseignements complémentaires sur les méthodes d'analyse utilisées pour obtenir ces valeurs sont donnés au chapitre 3.

On a trouvé de l'acrylamide dans la presque totalité des produits analysés jusqu'ici (tableau 1), ce qui pose la question de savoir si ce composé pourrait être également présent dans des produits non encore analysés. C'est dans les frites et les chips que l'on a relevé les concentrations les plus élevées en acrylamide, mais dans une fourchette très large allant de "non décelable" à 3,5 mg/kg de produit.

D'autres produits alimentaires qui sont soumis au même type de préparation pourraient également contenir de l'acrylamide. Toutefois les données font défaut pour nombre de produits, comme la viande (sauf en tant qu'ingrédient dans d'autres produits), le lait, le riz (à part un résultat négatif dans le cas du riz bouilli), le manioc et les produits à base de soja. On ne sait rien non plus des préparations à base de fruits (à part un résultat négatif pour les fruits secs) ou de légumes (sauf pour un petit nombre de plats préparés au restaurant).

**Tableau 1.** Teneur en acrylamide de différents produits alimentaires et groupes de produits consommés aux Etats-Unis d’Amérique, en Norvège, au Royaume-Uni, en Suède et en Suisse

Produit ou groupe de produits	Teneur en acrylamide ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) <sup>1</sup>			
	Moyenne <sup>2</sup>	Médiane <sup>2</sup>	Minimum – Maximum	Nombre d’échantillons
Chips, pommes de terre/ patates douces <sup>3</sup>	1312	1343	170 – 2287	38
Pommes frites <sup>4</sup>	537	330	<50 – 3500	39
Produits en beignets	36	36	<30 – 42	2
Produits de boulangerie-pâtisserie	112	<50	<50 – 450	19
Biscuits, crackers, toasts, pains grillés suédois	423	142	<30 – 3200	58
Céréales de petit déjeuner	298	150	<30 – 1346	29
Pétales de maïs	218	167	34 – 416	7
Pain	50	30	<30 – 162	41
Poissons et fruits de mer panés ou en beignets	35	35	30 – 39	4
Volaille ou gibier panés ou en beignets	52	52	39 – 64	2
Boissons maltées instantanées	50	50	<50 – 70	3
Chocolat en poudre	75	75	<50 – 100	2
Café en poudre	200	200	170 – 230	3
Bière	<30	<30	<30	1

<sup>1</sup> Les limites de détection et de dosage varient d’un laboratoire à l’autre; l’indication “inférieure à telle ou telle valeur” signifie que la teneur est inférieure à la limite indiquée par le laboratoire.

<sup>2</sup> La moyenne et la médiane ont été calculées lorsque on disposait de données individuelles; la taille des échantillons était extrêmement faible, notamment pour certaines catégories de produits. Lorsque la moyenne et la médiane ne sont pas identiques, cela signifie que la distribution des données collectées dans les divers pays est asymétrique et pourrait correspondre à des produits différents d’une vaste catégorie.

<sup>3</sup> Produits coupés en tranches très minces puis frits (comprennent les produits appelés “potato chips” dans certains pays, notamment en Amérique du Nord).

<sup>4</sup> Produits coupés en tranches plus épaisses (comprennent les produits appelés “French fries” dans certains pays, notamment en Amérique du Nord).

### 5.2.2 Données relatives à la consommation

Plusieurs organismes nationaux ainsi que le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) ont communiqué des estimations de l'exposition basées sur différentes valeurs de la teneur en acrylamide (voir tableau 1). Ces estimations prenaient également en compte les données relatives à la consommation des divers produits dans le cas de l'Australie, des Etats-Unis, de la Norvège et des Pays-Bas. En outre l'enquête EPIC menée par le CIRC<sup>5</sup> a utilisé les données de consommation obtenues dans 10 pays européens. Les produits alimentaires pour lesquels on a communiqué des données sur la présence de résidus ne correspondaient pas directement aux aliments effectivement consommés. On s'est basé sur les avis des spécialistes pour faire correspondre les données concernant les résidus avec les données de consommation disponibles. Il pourrait en résulter des incertitudes sur les estimations de l'exposition qui en ont été tirées. Ultérieurement, lorsqu'on disposera de données supplémentaires, il serait utile de procéder à une normalisation selon un système international de codage des produits alimentaires afin de faciliter l'évaluation au niveau international.

Des produits alimentaires d'origine animale ou végétales sont consommés quotidiennement dans le monde. Dans la plupart des pays occidentaux et asiatiques, un grand nombre de ces produits sont consommés après avoir déjà subi une préparation complète ou partielle. Dans d'autres régions du monde, en particulier en Afrique, il est fréquent que les aliments soient préparés de façon traditionnelle selon des méthodes qui varient d'une communauté et d'un pays à l'autre. Dans la plupart des régions d'Afrique par exemple, le manioc, les ignames et le maïs sont consommés tels quels ou semi-transformés. Dans un certain nombre de pays ou de communautés ces produits constituent la base de l'alimentation et sont consommés quotidiennement. Il est donc nécessaire de déterminer comment se présente le problème de l'acrylamide éventuellement présent dans les aliments de base (effets du mode de préparation, des conditions de stockage et de la décomposition) d'une région à l'autre afin de pouvoir disposer de données plus nombreuses sur ce point à l'échelle mondiale.

L'interrogatoire des ménages au sujet des repas pris au domicile au cours des 24 h précédentes permet la collecte systématique de renseignements sur la manière de cuisiner. Les traitements thermiques subis par les produits alimentaires lors de la préparation de ces produits par l'industrie alimentaire ne peuvent être connus que de manière indirecte d'après la catégorie à laquelle ces produits appartiennent (céréales pour petit déjeuner, pain etc.). On pourrait envisager d'autres types d'enquêtes basées sur un classement différent des produits alimentaires en fonction de leur mode de cuisson, une fois que l'on aura déterminé avec plus de précision quelles modes de préparation ont effectivement pour conséquence la présence ou la formation d'acrylamide dans les aliments.

---

<sup>5</sup> L'enquête EPIC ou European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition porte sur une vaste cohorte représentant un demi-million d'hommes et de femmes recrutés dans 23 centres de 10 pays d'Europe occidentale (Allemagne, Danemark, Espagne, France, Grèce, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède). Elle a pour but d'étudier la relation entre le régime alimentaire et le risque de maladie chronique, notamment le cancer.

### **5.3 Incertitudes au sujet de l'exposition totale à l'acrylamide**

Chez les personnes qui ne sont pas professionnellement exposées à l'acrylamide, la fumée de tabac contribue sensiblement à l'exposition non alimentaire à ce composé. Le tabagisme passif constitue peut-être une autre source d'exposition. Chez les non fumeurs, l'exposition non alimentaire n'explique pas le taux d'adduits acrylamide-hémoglobine observé. Cependant, même si d'autres enquêtes alimentaires permettent de mieux rendre compte du taux d'adduits mesuré, il semble, sur la base des données limitées disponibles, que l'exposition non alimentaire à l'acrylamide soit importante, tout du moins chez certaines populations. D'après les évaluations de l'exposition à l'acrylamide qui sont effectuées du fait de l'utilisation de polyacrylamide dans les cosmétiques, les emballages de produits alimentaires et pour le traitement de l'eau, il semblerait que le niveau d'exposition imputable à ces sources potentielles d'acrylamide soit largement inférieur aux doses ingérées avec les aliments ainsi qu'au niveau total d'exposition révélé par les marqueurs biologiques. On a pensé, entre autres hypothèses, que la formation endogène d'acrylamide (c'est-à-dire à l'intérieur de l'organisme) pourrait constituer une autre source potentielle d'exposition.

Seules quelques études font état de l'utilisation de biomarqueurs et comme on ne connaît guère d'autres sources d'exposition que les produits alimentaires et la fumée de tabac, on ignore quelle est la contribution relative de l'acrylamide d'origine alimentaire à l'exposition totale à ce composé dans l'ensemble du monde.

Il faudrait utiliser des biomarqueurs pour déterminer l'exposition de fond à l'acrylamide, qu'elle soit d'origine alimentaire ou autre. Etant donné qu'on ignore si les doses d'acrylamide ingérées avec les aliments sont suffisantes pour rendre compte de l'exposition totale à ce composé et compte tenu du fait que les autres sources d'exposition connues ne semblent pas expliquer les teneurs totales observées dans l'organisme, il serait extrêmement utile à ce stade de procéder à des études générales au niveau de la population afin d'identifier d'autres sources éventuelles d'exposition non professionnelle et non alimentaire.

### **5.4 Doses d'acrylamide ingérées par voie alimentaire**

L'analyse préliminaire des données limitées existantes indique que les pommes de terre et les produits à base de pommes de terre comme les chips, les frites et autres, qui sont cuits à haute température (par exemple à la casserole ou au four) sont ceux qui contribueraient le plus à la dose moyenne totale d'acrylamide ingérée, en particulier si on considère l'ensemble de ces produits. C'est ce qui ressort des données recueillies dans les pays nordiques, les pays d'Europe centrale et les pays méditerranéens (par exemple en Espagne et en France (données de l'EPIC)) et dans d'autres régions du monde (comme l'Australie et les Etats-Unis). Cela étant, d'autres catégories d'aliments de teneur plus faible en acrylamide mais qui sont consommés quotidiennement ou en tout cas plus régulièrement (comme le pain ordinaire ou les pains grillés suédois), de même que d'autres produits dont on ignore pour l'instant la teneur en acrylamide, pourraient également contribuer sensiblement à la dose totale ingérée, dans une proportion variable d'un pays ou d'une population à l'autre.



#### **5.4.1 Estimation de la dose ingérée à court terme**

On a appliqué la méthodes statistiques de Monte Carlo aux données de consommation alimentaire obtenues dans deux populations (Etats-Unis et Pays-Bas) afin d'avoir une estimation de la dose ingérée probable à court terme sur la base des données relatives aux résidus d'acrylamide fournies par la Suède. La correspondance entre les données relatives aux résidus et les produits consommés de même que les méthodes de modélisation présentaient de légères variations, mais l'exposition estimative était similaire. La dose journalière ingérée estimative tirée de ces études allait de 0,8 µg/kg pc pour un consommateur moyen, à 3 µg/kg pc (poids corporel) pour un consommateur appartenant au 95ème centile et à 6,0 µg/kg pc pour un consommateur du 98ème centile.

#### **5.4.2 Estimation de la dose ingérée à long terme**

Les participants se sont posé la question de savoir s'il était possible d'obtenir, dans l'état actuel des connaissances sur l'acrylamide, une estimation de l'exposition sur une longue période, par exemple dans le cas d'une exposition chronique ou à vie. Il a été convenu que les données ni abondantes ni représentatives dont on disposait sur la présence d'acrylamide dans les aliments, limitaient les possibilités d'extrapolation applicables à certains sous-groupes de population se différenciant par des caractéristiques biologiques (par ex. le sexe, l'âge ou l'origine ethnique) ou par la consommation de nourriture. Les données permettent néanmoins une estimation de l'incertitude de l'exposition typique ou médiane à l'acrylamide présent dans les produits qui constituent le régime alimentaire en Europe occidentale, en Australie et aux Etats-Unis. Les diverses méthodes utilisées pour évaluer l'exposition sur la base de données de consommation correctement détaillées en provenance d'Australie, des Etats-Unis, de Norvège, des Pays-Bas et de Suède ou tirées de l'enquête EPIC du CIRC, s'accordent à indiquer que la limite inférieure de l'exposition typique estimative est de l'ordre de 0,3 à 0,8 µg/kg pc par jour, selon que l'estimation porte sur l'exposition moyenne ou médiane et en fonction de la tranche d'âge étudiée.

Dans une population, on peut s'attendre à ce que l'exposition, exprimée par rapport au poids corporel, soit deux à trois fois plus importante chez l'enfant que chez l'adulte. On ne dispose pas de données suffisantes pour estimer de manière fiable l'exposition des gros consommateurs, mais on peut penser qu'elle est plusieurs fois supérieure à l'exposition moyenne.

On ne possède pratiquement aucune donnée sur l'acrylamide chez les populations dont l'alimentation de base ou les méthodes culinaires diffèrent sensiblement de ce qui existe ou se pratique en Europe occidentale et en Amérique du Nord. De plus, comme on connaît mal les mécanismes de formation de l'acrylamide dans les produits alimentaires, il est impossible d'émettre des hypothèses sur la présence de ce composé dans des produits dont on n'a pas analysé d'échantillons.

## **6. ABSORPTION, METABOLISME, DISTRIBUTION ET EXCRETION**

### **6.1 Absorption**

Toutes les voies d'exposition conduisent à l'absorption de l'acrylamide. Les données relatives à la biodisponibilité du composé à partir des matrices alimentaires sont limitées, mais on estime cependant que par la voie orale, l'absorption est rapide et totale chez toutes les espèces.

### **6.2 Métabolisme et distribution**

L'expérimentation animale montre que l'acrylamide et le glycidamide sont très largement répartis dans l'ensemble de tissus de l'organisme ainsi que dans le lait. Le glycidamide, principal métabolite de l'acrylamide, est un époxyde qui pourrait être toxicologiquement plus important que le composé initial du fait des propriétés cancérogènes et génotoxiques dont il fait preuve chez l'animal. En revanche, les propriétés neurotoxiques de l'acrylamide sont sans doute davantage le fait de l'acrylamide lui-même que du glycidamide.

Sur le plan qualitatif, la principale voie métabolique de l'acrylamide est analogue chez l'Homme et les animaux de laboratoire, mais l'évaluation du risque pour la santé humaine doit prendre en compte les différences quantitatives. On a constaté que dans la fourchette de dose utilisée lors des études toxicologiques sur l'animal, le taux de conversion de l'acrylamide en glycidamide varie en raison inverse de la quantité d'acrylamide présente dans l'organisme – autrement dit que plus la dose est faible, plus la proportion d'acrylamide métabolisée en glycidamide est importante. La variabilité génétique des voies de métabolisation et d'élimination (par ex. la conjugaison et la métabolisation par le canal du P450), peut entraîner des variations dans la sensibilité humaine aux effets de l'acrylamide.

### **6.3 Excrétion**

La demi-vie d'élimination de l'acrylamide et du glycidamine est d'environ deux heures chez le rat. Chez l'Homme, les données pharmacocinétiques sont rares.

## 7. TOXICITE NON NEOPLASIQUE

### 7.1 Introduction

La neurotoxicité est le seul effet toxique qui ait été observé chez l'Homme après exposition à l'acrylamide par la voie orale.<sup>6</sup> On connaît moins bien les effets du composé sur le système nerveux en développement, mais toujours est-il que l'expérimentation animale n'a pas révélé de perturbations structurales ou fonctionnelles persistantes majeures au niveau cérébral, ni de troubles comportementaux importants qui soient imputables à une exposition *in utero* ou à une exposition postnatale. L'expérimentation animale montre que l'acrylamide provoque des lésions testiculaires et qu'il diminue la fécondité. *In vivo*, le composé se révèle génotoxique vis-à-vis des cellules somatiques et germinales et il est donc capable de causer des lésions héréditaires au niveau des chromosomes et des gènes.

### 7.2 Toxicité en dose unique

On sait que les effets toxiques de l'acrylamide sur le système nerveux de l'Homme et de l'animal ou sur l'appareil reproducteur du rat mâle, se produisent après ingestion d'une dose unique supérieure ou égale à  $10^4$  -  $10^5$  fois la dose estimative quotidienne d'acrylamide apportée par les aliments, (1- 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc par jour d'acrylamide d'origine alimentaire contre plus de 100 000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc).

### 7.3 Effets toxiques chroniques

#### 7.3.1 Neurotoxicité

L'OMS avait déjà fait procéder à une évaluation du risque imputable à une exposition humaine chronique à l'acrylamide qui se fondait sur la neuropathie expérimentale observée chez une espèce sensible, le rat en l'occurrence (Critères d'Hygiène de l'Environnement No 49, 1985). Cette évaluation s'appuyait sur les effets observés chez des rats ayant reçu pendant 93 jours une dose quotidienne de 1 mg/kg pc d'acrylamide par voie orale. Le rapport de cette étude concluait en substance qu'en appliquant pour l'Homme un facteur de sécurité de 10 à la dose minimale provoquant un effet neurologique indésirable, la dose journalière acceptable estimative ne devrait

---

<sup>6</sup> L'expérimentation animale et les observations chez l'Homme montrent que l'acrylamide a une action neurotoxique tout au long de la vie postnatale. Le tableau clinique de l'intoxication aiguë par une dose unique importante est dominé par une atteinte centrale, notamment cérébrale. L'atteinte cérébrale peut se traduire par des convulsions (seulement en cas d'intoxication manifeste) ou après une exposition prolongée, par de la somnolence, des troubles de l'affectivité et de la mémoire, des hallucinations et des tremblements. Ces manifestations de l'intoxication par l'acrylamide peuvent précéder ou accompagner des signes de neuropathie périphérique (paresthésie en chaussette ou en gant, transpiration et faiblesse musculaire) avec ou sans l'ataxie qui caractérise une exposition répétée à de faibles doses du composé. La neuropathie périphérique est un effet retardé de l'exposition et selon la dose ingérée, elle peut se manifester dans les semaines ou les mois qui suivent une exposition quotidienne à de faibles doses ou n'apparaître qu'au bout de plusieurs années dans le cas d'une exposition chronique peu intense. Des études sur rongeurs montrent que la neuropathie périphérique apparaît plus rapidement et qu'elle est plus grave et plus lente à régresser chez le sujet âgé.

pas dépasser 0,012 mg/kg pc (pour l'ensemble des sources). Il était également souligné dans le rapport que l'évaluation n'avait pris en considération d'autres effets que les effets neurotoxiques.

Lors de la présente Consultation, les participants ont examiné ces résultats, constaté par ailleurs que l'on ne disposait toujours pas de données dose-réponse concernant l'action du composé au niveau du système nerveux périphérique humain et pris connaissance d'un certain nombre d'autres publications relatives à la neuropathie expérimentale chez les rongeurs (études comportant l'administration sur une longue période d'eau de boisson additionnée d'acrylamide) et les primates. Les participants ont été d'avis que deux des études de chronicité comportant l'administration à des rats d'eau de boisson additionnée d'acrylamide se prêtaient le mieux à une évaluation du risque. Selon ces deux études, la LOAEL (*dose la plus faible sans effet nocif observable*) est égale à 2 mg/kg.j<sup>-1</sup> dans le cas d'une neuropathie périphérique, la NOAEL (*dose sans effet nocif observable*) étant de 0,5 mg/kg.j<sup>-1</sup>. Ils ont noté que chez les primates, la NOAEL était égale à 0,5 - 1,0 mg/kg pc par jour lorsque l'acrylamide était respectivement administré par voie sous-cutanée (6 jours par semaine seulement) et par voie orale.

En République populaire de Chine, on a examiné des travailleurs exposés pendant deux ans ou plus à de l'acrylamide et de l'acrylonitrile à la recherche de signes de neuropathie périphérique et on a dosé leur taux sanguin d'adduits acrylamide-hémoglobine. Une corrélation a été observée entre le taux de ces adduits et la gravité de la neuropathie périphérique. Selon ces études, une exposition supérieure à 1 mg/kg pc par jour entraîne une neuropathie. Ces résultats sont en accord avec ceux qui ont été obtenus sur des rongeurs et des primates.

Pour résumer, les études sur des rongeurs (administration subchronique et chronique par voie orale), des primates (administration par voie sous-cutanée ou par voie orale) et une étude sur l'exposition professionnelle humaine, s'accordent sur la valeur de 0,5 mg/kg pc par jour pour la NOAEL dans le cas de la neuropathie provoquée par l'acrylamide. Comme la dose journalière estimative d'acrylamide apportée par l'alimentation humaine est de l'ordre de 0,001 mg/kg pc, il y a une marge d'un facteur 500 entre l'exposition d'origine alimentaire et la NOAEL.

Cette analyse s'appuie sur une évaluation du déficit sensitif et sensitivo-moteur produit par l'acrylamide. L'évaluation ne prend pas en compte les troubles du système autonome qui constituent une manifestation précoce de la neuropathie induite par l'acrylamide. A mesure qu'il avance en âge, l'être humain et l'animal acquièrent une neuropathie périphérique peu marquée et les animaux âgés sont plus sensibles à la neuropathie provoquée par l'acrylamide. En outre, la NOAEL a été établie sur la base des résultats des études sur la neuropathie acrylamidique sans que soient pris en considération les effets du composé sur l'encéphale, faute de données quantitatives. Or, s'il est clair que cet organe est atteint chez l'Homme comme chez l'animal en cas d'exposition à des concentrations élevées, on ne peut exclure que des doses faibles aient également des effets cérébraux à la longue.

La pathogénèse de la neuropathie périphérique acrylamidique est inconnue, notamment en ce qui concerne la dégénérescence des neurofilaments axonaux. Les données désignent comme cible de l'action toxique les protéines qui interviennent dans le transport axonal et notamment des protéines tubulaires ainsi que des protéines motrices, à savoir la kinésine et la dynéine.

### **7.3.2 Effets sur la fécondité**

On a constaté une diminution de la fertilité chez des rats mâles exposés à une dose quotidienne de 15 mg/kg pc ou davantage pendant 5 jours ainsi que chez des souris exposées pendant quatre semaines à des doses journalières allant jusqu'à 12 mg/kg pc. Cet effet pourrait résulter d'une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes. Lors d'une étude au cours de laquelle les animaux ont été soumis à une exposition répétée à l'acrylamide à la dose d'environ 36 mg/kg pc administrée chaque jour par voie orale pendant 8 semaines, on a observé une dégénérescence des spermatides et des spermatocytes. Dans d'autres études, l'effet sur la fertilité n'apparaît pas aussi clairement, la diminution de l'aptitude copulatoire pouvant s'expliquer par une faiblesse des pattes postérieures imputable à la neuropathie. Globalement, les données sont suffisantes pour qu'on puisse conclure que l'acrylamide entraîne une baisse de la fertilité chez les animaux mâles et un certain nombre d'études permettent de déterminer la NOAEL pour cet effet toxique: selon une étude sur deux générations de rats (10 à 11 semaines de traitement) elle serait égale à 2 mg/kg pc par jour; selon une étude de 27 semaines sur la souris, elle serait de 9 mg/kg pc par jour.

En retenant la valeur tirée de l'étude sur le rat, on peut conclure que la NOAEL relative à la toxicité génésique de l'acrylamide est 4 fois plus forte que celle qui correspond à aux effets neurotoxiques chroniques à type de neuropathie périphérique. La suppression des effets neurotoxiques chroniques devrait donc entraîner celle des effets sur la fertilité. Cela étant, la toxicité testiculaire du composé pourrait également se manifester rapidement en cas d'exposition à de fortes doses et il ne semble pas que l'on ait procédé à une étude détaillée de la vulnérabilité différentielle du système nerveux et du tissu testiculaire.

On ignore quelles sont les cibles moléculaire de l'action toxique de l'acrylamide sur le testicule. On s'intéresse à des cibles protéiques potentielles, notamment les microtubules.

## **8. CANCEROGENICITE (Y COMPRIS LA GENOTOXICITE ET LE MECANISME DE LA CANCEROGENESE )**

### **8.1 Cancérogénicité**

#### **8.1.1 Données tirées de l'expérimentation animale**

Des tests biologiques classiques pratiqués pendant deux ans sur des rats de laboratoire ont montré que l'acrylamide est cancérogène, puisqu'il a entraîné la formation d'un certain nombre de tumeurs bénignes et malignes de diverses localisations (par exemple au niveau de la thyroïde, des surrénales et de la vaginale). Deux autres études effectuées indépendamment ont confirmé ces observations pour une dose journalière de 2 mg/kg pc, administrée dans l'eau de boisson. On a également indiqué que des tumeurs pourraient se former au niveau de l'encéphale et de la moelle épinière ainsi que dans d'autres tissus. Une série d'études de cancérogénicité comportant des tests non classiques a révélé la formation de tumeurs pulmonaires et cutanées.

### **8.1.2 Données sur l'Homme**

Des études épidémiologiques ont été effectuées sur une cohorte composée de plus de 8 000 travailleurs professionnellement exposés à l'acrylamide dans des unités de production de monomère et de polymère entre 1925 et 1976. Une évaluation effectuée en 1963 n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de cancer quelle que soit la localisation et aucune tendance dans la mortalité par cancer n'a été relevée à mesure qu'augmentait l'exposition cumulée.

Les données concernant cette cohorte ayant été ultérieurement mises à jour pour la période 1984-1994, on n'a pas non plus constaté d'augmentation statistiquement significative du risque de cancer, à la seule exception du cancer du pancréas, pour lequel il y avait doublement du risque chez les travailleurs fortement exposés. Cette étude avait une puissance statistique suffisante pour permettre de mettre en évidence une augmentation de 75 % de l'incidence des cancers cérébraux, de 40 % des cancers du pancréas et de 15 % des cancers du poumon ou encore une augmentation de 9 % de l'ensemble des cancers. Toutes les études épidémiologiques sont limitées dans leur capacité de déceler un faible accroissement de l'incidence tumorale. L'absence de résultats positifs dans la plupart des études sur l'acrylamide ne peut donc pas être considérée comme la preuve que ce composé est incapable de provoquer des cancers chez l'Homme.

Les niveaux d'exposition relevés dans cette étude sont exprimés par le produit de la concentration d'acrylamide dans l'air ambiant par la durée d'exposition (exposition inhalatoire). Les travailleurs ont sans doute été également exposée par la voie cutanée, mais il n'en pas été tenu compte. Il est difficile de comparer la dose journalière qui en est résulté aux concentrations mesurées dans les produits alimentaires.

## **8.2 Génotoxicité**

L'acrylamide ne produit pas de mutations géniques chez les bactéries, mais son métabolite époxydique, le glycidamide, se révèle mutagène pour ces microorganismes, même en l'absence d'activation métabolique. La recherche de mutations géniques dues à l'acrylamide dans des cellules mammaliennes a donné des résultats équivoques, négatifs ou faiblement positifs. Ce composé provoque des aberrations chromosomiques, la formation de micronoyaux, des échanges de chromatides soeurs (ECS), une polyploïdie, une aneuploïdie et d'autres perturbations de la mitose (par exemple, une C-mitose) dans les cellules mammaliennes en l'absence d'activation métabolique. Par contre, il s'est révélé incapable de provoquer une synthèse non programmée de l'ADN dans des hépatocytes de rat. Le glycidamide a provoqué une synthèse non programmée de l'ADN dans des cellules mammaliennes, mais dans des hépatocytes de rats, les résultats ont été équivoques. En ce qui concerne la formation de micronoyaux, on a mis en évidence un mécanisme mixte de rupture (prédominant) et d'aneuploïdie.

L'acrylamide donne des résultats positifs dans le spot test sur souris, la recherche d'aberrations chromosomiques médullaires et notamment dans le test des micronoyaux médullaires. Il s'est également révélé capable de provoquer une petite augmentation de la fréquence des mutations sur modèle murin transgénique (MutaMouse).

L'acrylamide provoque des mutations somatiques ainsi que des mutations létales récessives liées au sexe chez la drosophile.

Dans les cellules germinales, l'acrylamide provoque plusieurs effets génétiques tels que des aberrations chromosomiques, la formation de micronoyaux (provenant soit d'une rupture, soit, dans une moindre mesure, d'une aneuploïdie), des échanges de chromatides soeurs, une synthèse non programmée de l'ADN, des ruptures monocaténares dans l'ADN, des mutations létales dominantes, des mutations au niveau de loci déterminés et des translocations héréditaires. Le glycidamide provoque aussi des mutations létales dominantes.

Chez les rongeurs, l'acrylamide a une action mutagène sur les cellules germinales, qui est susceptible de provoquer des lésions héréditaires au niveau des gènes et des chromosomes. L'acrylamide diminue la fertilité des rats mâles, très probablement par un effet toxique direct. On n'a pas pu déterminer avec certitude si le composé pouvait avoir des effets indésirables sur la fertilité qui résulteraient de ces lésions génétiques.

### **8.3 Transformation cellulaire**

Dans quatre tests différents de transformation cellulaire portant sur des cellules mammaliennes, on a obtenu des résultats positifs *in vitro* avec l'acrylamide.

### **8.4 Formation d'adduits**

La molécule d'acrylamide comporte un système électrophile  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé qui peut donner une réaction d'addition de Michael avec les composés nucléophiles. Dans une protéine, le principal site réactif est constitué par le groupement sulfhydryle, mais la réaction peut également se produire dans une moindre mesure au niveau des groupements amino, par exemple ceux qui sont en position N-terminale de la protéine.

Les adduits à l'hémoglobine sont utilisés pour mesurer l'exposition humaine à des composés électrophiles au cours des 4 mois précédents (ce qui représente la durée de vie d'une hématie humaine), mais ce ne sont pas des indicateurs de la toxicité de ces composés. La formation d'adduits au niveau de la valine N-terminale de l'hémoglobine est utilisée comme marqueur de l'exposition *in vivo* à l'acrylamide selon une technique d'analyse basée sur une variante de la dégradation d'Edman. Une méthode analogue est utilisée pour doser les adduits du glycidamide à l'hémoglobine. La mise en évidence de cet adduit à l'hémoglobine humaine et à l'hémoglobine du rat après exposition à l'acrylamide confirme la formation de ce métabolite *in vivo*. Il est possible que l'action toxique de l'acrylamide sur le tissu nerveux et le tissu testiculaire soit liée à la liaison de ce composé à d'autres protéines.

Il y a également formation d'adduits de l'acrylamide à l'ADN, mais la réaction est lente. Parmi les produits qui se forment *in vitro*, on note la présence d'adduits formamidoéthyliques et carboxyéthyliques au niveau des groupements amino exocycliques ou des atomes d'azote intracycliques des bases de l'ADN. On ignore quel rôle ces adduits peuvent jouer dans la mutagénicité du composé ni quelle est leur capacité de réparation. Le seul adduit mis en évidence chez des rats et des souris exposés à l'acrylamide serait un adduit du glycidamide, son métabolite

époxydique, à la guanine. On ne possède actuellement aucune donnée sur la formation d'adduits à l'ADN après exposition humaine à l'acrylamide. On estime qu'en raison de sa structure, le glycidamide joue un rôle plus important que l'acrylamide lui-même dans les effets génotoxiques observés *in vivo*.

### **8.5 Mode d'action cancérigène**

*In vivo*, l'acrylamide est génotoxique pour les cellules somatiques et germinales et on sait qu'il se métabolise en glycidamide, un époxyde chimiquement réactif qui forme des adduits à l'ADN. Le fait que l'acrylamide entraîne la formation de tumeurs de diverses localisations chez le rat et la souris cadre bien avec le mode de l'action génotoxique du composé. La présence d'adduits dans des systèmes expérimentaux appuie l'hypothèse d'une cancérigénicité de l'acrylamide reposant sur un mécanisme génotoxique. On a certes avancé que d'autres modes d'action pourraient être responsables des diverses tumeurs observées chez des rats traités par l'acrylamide, notamment des tumeurs hormono-dépendantes, mais il ne s'agit là que d'hypothèses. La Consultation a par conséquent souscrit au classement de l'acrylamide dans le groupe 2A du CIRC (probablement cancérigène pour l'Homme).

## **9. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS**

### **Méthodes d'analyse**

Il existe des méthodes sensibles et fiables pour la recherche et le dosage de l'acrylamide dans les denrées alimentaires. Les incertitudes de mesure de ces méthodes sont faibles par rapport aux variations de la teneur en acrylamide d'un échantillon à l'autre et à l'intérieur d'un même lot. On dispose également d'autres moyens d'évaluer l'exposition à l'acrylamide, par détermination du taux d'adduits biomarqueurs. Il est souhaitable de procéder à une validation interlaboratoires des méthodes d'analyse et de préparer des substances et des étalons de référence en vue des contrôles de bonne exécution des analyses. Il est également nécessaire de mettre au point une ou plusieurs méthodes simples et bon marché pour le contrôle systématique.

Il faudrait procéder à la validation interlaboratoires des méthodes d'analyses applicables à différents types de produits.

Il serait souhaitable de préparer et de distribuer des substances et étalons de référence en vue des contrôles de bonne exécution des analyses.

Il conviendrait de mettre au point une ou plusieurs méthodes simples et bon marché pour le contrôle systématique de l'acrylamide dans les produits alimentaires.



## **Modes de formation, devenir et concentration de l'acrylamide dans les produits alimentaires**

L'acrylamide se forme lorsque certains produits alimentaires subissent une cuisson ou une préparation à haute température. Il semble que cette formation résulte de la réaction mutuelle de divers constituants des aliments. Il peut s'agir de glucides, de protéines ou d'acides aminés, de lipides ou éventuellement d'autres constituants mineurs. Cette réaction est favorisée par le chauffage et plus le traitement thermique dure, plus elle s'amplifie. On ne sait pas encore exactement quels sont les constituants alimentaires en cause et il se pourrait bien que l'on ait affaire à un phénomène complexe dans lequel interviennent plusieurs mécanismes. Le fait que l'acrylamide soit une substance volatile et réactive susceptible de disparaître en partie une fois formée contribue à compliquer encore le problème. Les données recueillies jusqu'ici sont encore trop limitées pour qu'on puisse établir un quelconque mécanisme de formation et aucune possibilité ne peut être exclue. Pour élucider complètement le mode de formation et le devenir de l'acrylamide dans les produits alimentaires chauffés, il va falloir procéder à des modélisations basées sur certaines hypothèses et examiner systématiquement la relation qui existe entre la teneur en acrylamide et les conditions de préparation et de cuisson. Les résultats de ces études devraient permettre d'optimiser les conditions de formulation, de préparation et de cuisson afin de réduire le plus possible, voire de ramener à zéro, la teneur en acrylamide des aliments soumis à un traitement thermique.

Il faudrait procéder à un examen systématique de la relation entre la teneur en acrylamide et les conditions de préparation et de cuisson.

Il est nécessaire de procéder à une modélisation basée sur un certain nombre d'hypothèses pour déterminer les sources, le ou les mécanismes de formation et le devenir de l'acrylamide dans les produits alimentaires soumis à un traitement thermique.

Il faudrait étudier la possibilité d'optimiser les conditions de formulation, de préparation et de cuisson des produits alimentaires pour réduire le plus possible, voire de ramener à zéro la teneur en acrylamide des aliments préparés industriellement ou dans les ménages.

La gamme de produits à contrôler doit être étendue pour y inclure les aliments de base qui entrent dans la composition des divers régimes alimentaires ou qui sont consommés dans les différents pays.

### **Apport d'origine alimentaire**

Les valeurs de la concentration en acrylamide mesurée dans les produits alimentaires présentent une importante dispersion et on ignore quelle est l'origine de ces variations. Les denrées analysées à ce jour ne représentent qu'une fraction des produits qui entrent dans la composition du régime alimentaire et en outre, elles ne sont pas représentatives des aliments consommés dans les pays en développement (voir le tableau 1). Si l'on se base sur les données disponibles, on constate néanmoins que la part de l'alimentation dans l'exposition totale est importante. Si l'on se base sur les biomarqueurs (les adduits à l'hémoglobine), il paraît probable qu'il existe d'autres sources importantes d'exposition. Il se pourrait que l'on découvre des résidus dans d'autres produits alimentaires. Les données dont disposaient les participants à la Consultation leur ont seulement

permis de déterminer l'ordre de grandeur de l'apport alimentaire à long terme d'acrylamide dans les pays développés, à savoir 0,3 à 0,8 µg /kg pc par jour. On estime que dans une population donnée, l'exposition des enfants est généralement deux à trois fois plus importante que celle des adultes relativement à leur poids corporel. Les données étaient insuffisantes pour estimer l'exposition des gros consommateurs, mais on pense qu'elle est sans doute égale à plusieurs fois la dose moyenne.

Il faudrait obtenir davantage de données sur la concentration de l'acrylamide dans les produits alimentaires, notamment les produits de base consommés dans les pays en développement, afin d'affiner l'estimation de l'apport d'acrylamide d'origine alimentaire.

Il serait utile de connaître les mécanismes de formation et le devenir de l'acrylamide dans les produits alimentaires pour identifier les aliments (en plus des produits amylacés analysés jusqu'ici) qui ont des chances de contribuer de manière importante à l'apport alimentaire d'acrylamide.

Il conviendrait de recueillir des informations sur la manière de faire cuire et de préparer les aliments dans l'industrie alimentaire et dans les ménages, afin de pouvoir procéder à une estimation fiable de l'apport alimentaire d'acrylamide.

La collecte des données doit surtout porter sur les produits alimentaires qui contribuent le plus à l'exposition. Outre les denrées dans lesquelles on trouve les concentrations les plus élevées, il faut également échantillonner les produits dont la teneur est plus faible, mais qui sont consommés en grande quantité. On veillera à ce que les prélèvements soient effectués de manière à obtenir des données représentatives.

Il faudrait utiliser un système méthodique de collecte et de présentation des données. Le GEMS/Food Programme (Programme de surveillance continue de l'environnement / Programme de surveillance de la contamination des produits alimentaires) pourrait fournir une structure pour le recueil des données et les comptes rendus. De son côté, le GEMS/Food Regional Diets (<http://who.int/fsf/GEMS/index.htm>) pourrait donner des indications sur les principaux aliments de base consommés dans chaque région du monde. Les pouvoirs publics pourraient procéder au recueil de données comportant des détails supplémentaires.

Il serait souhaitable que les pays, notamment les pays en développement, qui ne disposent pas d'informations suffisantes pour déterminer l'exposition de leur population à l'acrylamide présent dans les aliments, envisagent la possibilité de recueillir des données provisoires en rapport avec leur situation propre. Il pourrait notamment s'agir d'analyser des échantillons de rations alimentaires totales si l'on peut en obtenir, en vue d'y rechercher et d'y doser l'acrylamide, le but étant d'évaluer l'apport alimentaire de ce composé par habitant; de déterminer la teneur en acrylamide d'une gamme limitée de denrées de base dont le mode de préparation soit conforme à la tradition locale et enfin, de procéder à des analyses de sang et d'urine pour y rechercher des biomarqueurs de l'exposition.

Dans l'état actuel des connaissances sur le mode de formation et la concentration de l'acrylamide dans les produits alimentaires, il est probable que ce sont les biomarqueurs qui constituent le moyen le plus direct d'évaluer l'exposition d'origine alimentaire ou autre à ce composé. Il faudrait

doser et étalonner ces biomarqueurs et étudier leur corrélation avec l'apport d'acrylamide d'origine alimentaire.

Il conviendrait d'examiner les autres sources possibles d'exposition humaine à l'acrylamide afin de mieux définir quelle est la part de l'alimentation, du tabagisme ou autres, sans négliger la possibilité d'une formation endogène de l'acrylamide.

### **Toxicité de l'acrylamide**

L'ensemble des données relatives à l'absorption, au métabolisme, à la distribution et à l'excrétion de l'acrylamide incitent à penser que les résultats des études toxicologiques effectuées sur l'animal sont susceptibles d'être extrapolées à l'Homme.

La Consultation constate qu'en dehors des effets néoplasiques et génotoxiques, la neurotoxicité représente l'effet toxique majeur de l'acrylamide chez l'Homme. Des effets sur la fécondité ont également été constatés chez l'animal. Une seule exposition à une dose importante d'acrylamide entraîne chez l'Homme comme chez l'animal une atteinte du système nerveux central, une exposition prolongée à de faibles doses (ce qui est important pour la présente évaluation) provoquant une neuropathie périphérique avec ou sans atteinte centrale. En raison de l'absence de données sur la relation dose-réponse concernant la neurotoxicité du composé pour l'Homme, le risque a été évalué sur la base des résultats obtenus chez les rongeurs, résultats qui sont corroborés par l'étude de la neuropathie acrylamidique chez les primates. S'appuyant sur ces données, la Consultation a fixé à 0,5 mg/kg pc par jour la NOAEL de l'acrylamide. La NOAEL est quatre fois plus élevée pour les effets sur la fécondité que pour la neuropathie périphérique. Compte tenu de l'état actuel des connaissances, on peut considérer que les mesures visant à combattre la neuropathie sont également efficaces contre les effets sur la fécondité. On estime que la dose journalière moyenne d'acrylamide d'origine alimentaire correspondant à une exposition chronique est, chez l'Homme, de l'ordre de 1 µg/kg de poids corporel. On voit que la marge entre l'exposition et la NOAEL est de 500 fois. La Consultation en a donc conclu qu'aux concentrations d'acrylamide présentes dans les produits alimentaires, aucun effet neurotoxique n'est à craindre.

Une meilleure connaissance de la hiérarchie des organes cibles relativement à la toxicité de l'acrylamide permettrait d'affiner l'évaluation du risque dans le cas des effets non néoplasiques et non génotoxiques du composé. Il serait notamment utile de connaître l'impact relatif de l'acrylamide sur le système nerveux périphérique, le système nerveux central et fertilité. Il serait également justifié d'étudier plus à fond l'action de l'acrylamide sur le système endocrinien.

*In vivo*, l'acrylamide exerce des effets génotoxiques sur les cellules somatiques et germinales. Il est donc capable de provoquer des lésions géniques et chromosomiques héréditaires. On sait qu'il est métabolisé en glycidamide, un époxyde chimiquement réactif qui forme des adduits à l'ADN. Le composé provoque également la formation de tumeurs de diverses localisations chez le rat et la souris, observation qui cadre avec un mode d'action génotoxique. On a avancé que d'autres modes d'actions seraient possibles pour expliquer la diversité des types de tumeurs observés chez des rats traités à l'acrylamide, notamment les tumeurs hormono-dépendantes, mais il ne s'agit que de suppositions. En conclusion, la Consultation a approuvé le classement par le CIRC de l'acrylamide dans le groupe 2A des substances probablement cancérigènes pour l'Homme.

En règle générale, la réglementation interdit l'adjonction de substances génotoxiques ou cancérogènes aux produits alimentaires lors de leur fabrication. Toutefois, certains produits cancérogènes se forment dans les aliments lors de la cuisson, comme le benzo[*a*]pyrène et certaines amines aromatiques hétérocycliques. On ne peut pas toujours empêcher l'apparition de ces composés puisqu'ils se forment dans le cadre domestique. On a récemment découvert que de l'acrylamide se forme également lors de certains types de cuisson. Toutes ces substances sont génotoxiques et cancérogènes et il n'y a pas de seuil à leur action sur l'ADN. On recommande généralement que l'exposition à ces composés soit aussi faible que raisonnablement possible. Une autre méthode consiste à évaluer le risque cancérogène. L'idéal serait que cette évaluation s'appuie sur une somme de données épidémiologiques comportant notamment une détermination précise de l'exposition et de l'incidence tumorale dans la population humaine exposée. Ce genre de données est rare.

Toutes les études épidémiologiques sont limitées dans leur capacité de mettre en évidence de petites augmentations de l'incidence tumorale. Des études dont les résultats sont négatifs ne prouvent donc pas l'absence d'effets cancérogènes, elles indiquent plutôt que ces effets, s'ils existent, se situent en-dessous de la limite de détection des méthodes utilisées. On ne possède que des données limitées au sujet de l'acrylamide et elles n'apportent pas de preuves d'un risque accru de cancer consécutif à une exposition professionnelle. Les études effectuées dans ce domaine n'ont pas pris en compte l'influence de l'exposition de fond par la voie alimentaire car on ignorait alors l'importance de cette source d'exposition.

Si l'on veut utiliser les données de cancérogénicité tirées de l'expérimentation animale pour évaluer le risque de cancer chez l'Homme, l'extrapolation doit généralement se faire en tenant compte du fait que l'exposition humaine d'origine alimentaire est inférieure de plusieurs ordres de grandeur à celle qui a été imposée aux animaux de laboratoire. On fait appel pour cela à des modèles mathématiques. La Consultation a toutefois noté qu'on ignore si ces modèles reflètent vraiment les processus biologiques à la base des effets cancérogènes. L'estimation quantitative du risque est conditionnée par la nature du modèle utilisé. La Consultation a noté que l'on s'était efforcé d'utiliser des modèles de ce genre pour quantifier le risque imputable à la présence d'acrylamide dans les aliments. Les participants ne sont pas parvenus à un consensus sur la manière d'évaluer le risque cancérogène imputable à la présence d'acrylamide dans les aliments en utilisant l'estimation quantitative du risque basée sur les données de l'expérimentation animale.

Chez le rat, l'acrylamide manifeste une activité cancérogène du même ordre que celle des autres composés cancérogènes également présents dans des produits alimentaires, comme indiqué plus haut. Toutefois, la dose d'acrylamide ingérée est probablement plus élevée. La Consultation reconnaît que la présence d'acrylamide dans les produits alimentaires est très préoccupante pour la santé humaine, du fait que ce composé est capable de provoquer des cancers et des mutations héréditaires chez les animaux de laboratoire.

- Il faudrait obtenir davantage de données sur l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'excrétion de l'acrylamide chez l'Homme après exposition par la voie orale afin de pouvoir procéder à une estimation plus fondée du risque.

- Il faudrait déterminer de façon plus précise dans quelle mesure la formation du glycidamide et sa liaison à l'ADN sont susceptibles de servir de marqueur de toxicité et de cancérogénicité.
- Il conviendrait de déterminer la biodisponibilité de l'acrylamide présent dans produits alimentaires.
- Il faudrait caractériser les facteurs de risques relatifs à la sensibilité, par exemple les différences de métabolisme d'origine génétique ainsi que l'effet de l'âge, du sexe et d'autres facteurs qui contribuent au risque.
- Il conviendrait d'étudier l'épidémiologie du cancer et la toxicité testiculaire dans des populations dont on connaît la forte exposition à l'acrylamide, comme les travailleurs professionnellement exposés à ce composé qui présentent des signes de neurotoxicité et un taux élevé d'adduits à l'hémoglobine.
- Il serait souhaitable d'étudier les divers modèles d'évaluation quantitative du risque sur la base de leur intérêt scientifique et de l'incertitude relative aux estimations.
- Il est nécessaire d'étudier la toxicité et la cancérogénicité du glycidamide.
- Il est également nécessaire d'étudier plus à fond la toxicité, le devenir ainsi que la liaison à l'ADN et à d'autres macromolécules de l'acrylamide et du glycidamide afin d'établir les caractéristiques de la relation dose-réponse correspondante.
- Il faudrait étudier par quel mécanisme l'acrylamide et le glycidamide provoquent des lésions dans les cellules germinales et s'efforcer de caractériser la relation dose-réponse correspondante.
- Il faudrait également étudier les effets génotoxiques sur les cellules somatiques et germinales en établissant leur profil d'expression pour l'ensemble du génome.
- Il conviendrait d'étudier les relations entre adduits à l'hémoglobine et à l'ADN dans divers organes.
- Il pourrait être utile de faire appel aux nouvelles méthodes de la recherche biologique pour déterminer s'il existe un seuil d'apparition des effets génotoxiques.

### **Conseils donnés à titre provisoire**

Les données relatives à la teneur des produits alimentaires en acrylamide sont loin d'être complètes. Le risque de cancer imputable à la présence d'acrylamide dans les aliments n'a pas été quantifié, mais quel que soit ce risque, la Consultation a noté qu'un certain nombre de principes sont à observer pour le réduire le plus possible, à savoir:

- Il faut éviter une cuisson excessive des aliments, c'est-à-dire ni trop longtemps ni à trop forte température. Toutefois, tous les aliments, et en particulier la viande et les produits carnés, doivent être bien cuits pour détruire les germes pathogènes qu'ils pourraient contenir.
- Ce que l'on sait actuellement de l'acrylamide vient à l'appui des conseils généraux que l'on peut donner pour une alimentation saine. Il convient donc d'avoir un régime alimentaire équilibré et varié, avec beaucoup de fruits et de légumes et de modérer sa consommation d'aliments frits ou gras.

- Il faudrait étudier la possibilité de réduire la teneur des aliments en acrylamide en modifiant leur formulation et leur préparation ou par d'autres moyens.
- Il serait souhaitable d'établir un réseau mondial sur "l'acrylamide dans les aliments" en invitant toutes les parties intéressées à partager les données utiles et à s'informer mutuellement des recherches en cours.

### **Communication du risque**

La Consultation souhaite que la transparence et l'ouverture soient de mise dans l'évaluation et la gestion de ce risque et elle reconnaît qu'il est important d'associer les parties intéressées (consommateurs, industriels, distributeurs etc.) à certains stades de ces processus. La communication entre ceux qui sont chargés d'évaluer le risque, ceux qui ont mission de le gérer et toutes les parties prenantes est d'une importance capitale et serait facilitée par l'adoption d'une politique à cet égard.

**Consultation FAO/OMS sur les conséquences sanitaires  
de la présence d'acrylamide dans les denrées alimentaires  
25-27 juin 2002, Genève (Suisse)**

**Liste des participants**

- Dr G. O. Adegoke**, Professeur, Department of Food Science and Technology, Université d'Ibadan, Ibadan, Nigéria
- Dr D. Arnold**, Directeur par intérim, Institut fédéral pour la protection des consommateurs et la médecine vétérinaire, Berlin, Allemagne (Président)
- Dr R. A. Canady**, Toxicologue, Hazard Assessment Branch, Division of Risk Assessment, Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Food and Drug Administration, College Park, Maryland, Etats-Unis d'Amérique
- Dr A. Carere**, Istituto Superiore di Sanità, Laboratorio di Tossicologia comparata ed Ecotossicologia, Rome, Italie
- Dr R. Cary**, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit, Bootle, Merseyside, Angleterre
- M. L. Castle**, Food Safety and Quality, Central Science Laboratory, Sand Hutton, York, Angleterre
- Dr G. W. Diachenko**, Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Food and Drug Administration, College Park, Maryland, Etats-Unis d'Amérique
- Dr P. B. Farmer**, Cancer Biomarkers and Prevention Group, Université de Leicester, Leicester, Angleterre
- Dr. M. A. Friedmann**, Consultant en toxicologie, Oviedo, Floride, Etats-Unis d'Amérique. Comme l'OMS l'avait décidé avant la réunion de la Consultation, le Dr Friedmann n'a pas assisté aux séances au cours desquelles les conclusions et recommandations ont été adoptées.
- Dr K.- E. Hellenäs**, Administration nationale de l'alimentation, Uppsala, Suède
- Dr M. Hirose**, Institut national des sciences de l'alimentation, Tokyo, Japon
- Dr A. G. A. C. Knaap**, Centre pour les substances et l'évaluation du risque, Institut national de la santé publique et de l'environnement, Bilthoven, Pays-Bas
- Dr H. Lingnert**, Institut suédois de l'alimentation et des biotechnologies, Göteborg, Suède
- Dr. B. Petersen**, Exponent Inc., Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique
- Dr T. Sanner**, Département de cancérologie environnementale et professionnelle, Institut de recherche sur le cancer, Hôpital norvégien du radium, Oslo, Norvège
- Dr J. Schlatter**, Section de toxicologie alimentaire, Office fédéral suisse de la santé publique, Zurich, Suisse

**Dr B.A. Schwetz**, Office of the Commissioner, US Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, Etats-Unis d'Amérique

**Dr F. Shahidi**, Department of Biochemistry, Memorial University of Newfoundland, St. John's, Terre-Neuve, Canada

**Dr P.S. Spencer**, Center for Research on Occupational and Environmental Toxicology, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, Etats-Unis d'Amérique

**Dr M. Törnqvist**, Département de chimie de l'environnement, Laboratoire Wallenberg, Université de Stockholm, Stockholm, Suède

**Dr J. van Klaveren**, Institut d'Etat pour le contrôle de qualité des produits agricoles, Wageningen, Pays-Bas

**Dr P. Verger**, Direction scientifique de la Nutrition humaine et de la sécurité sanitaire des aliments, Institut national de la recherche agronomique (INRA), Paris, France

**M. S. Wearne**, Head, Chemical Contaminants and Animal Feed Division, Food Standards Agency, Londres, Angleterre (Rapporteur)

#### **Secrétariat**

**Dr J. Herrman**, Sécurité chimique, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

**Dr M. Luetzow**, Service de la qualité et des normes alimentaires, Division de l'alimentation et de la nutrition, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, Rome, Italie (Secrétaire pour la FAO)

**Mme A. Matula**, Sécurité chimique, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

**Dr G. G. Moy**, Salubrité des aliments, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

**Mme H. Odden Reknes**, Directeur du Programme norvégien sur la communication du risque alimentaire, Oslo, Norvège (Conseiller temporaire de l'OMS)

**Dr J. M. Rice**, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France

**Dr J. Schlundt**, Coordinateur, Salubrité alimentaire, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

**Dr N. Slimani**, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France

**Mme C. Vickers**, Sécurité chimique, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (Co-secrétaire pour l'OMS)



**Consultation FAO/OMS sur les conséquences sanitaires  
de la présence d'acrylamide dans les denrées alimentaires  
25-27 juin 2002, Genève, Suisse**

**Ordre du jour**

Mardi 25 juin

9:00 - 12:30

Accueil  
Présentation des participants  
Election du président et nomination du rapporteur  
Informations pratiques  
Adoption de l'ordre du jour  
Présentation des documents de travail  
Séance d'information pour les groupes de travail

14:00 - 17.30 Réunion des Groupes de travail sur:

- La toxicologie, notamment la neurotoxicologie
- La cancérologie, y compris ses aspects épidémiologiques
- Les méthodes d'analyse, la formation et le devenir de l'acrylamide dans les aliments
- L'exposition d'origine alimentaire, y compris la concentration dans les produits alimentaires ainsi que les autres types d'exposition possibles

Mercredi 26 juin

9: 00 - 9:30

Rapport de situation des Groupes de travail en plénière

9: 30 - 12:30

Réunion des Groupes de travail

14: 30 - 17:30

Discussion en plénière des projets de rapport des Groupes de travail et des conseils provisoires pour la gestion du risque à l'intention des gouvernements, de l'industrie et des consommateurs

Jeudi 27 juin

9: 00 - 12:30

Discussion en plénière des recommandations et notamment des besoins de données et des études à effectuer

14: 30 - 15: 30

Adoption du rapport et autres communications  
Prochaines étapes

### Liste des principaux documents utilisés par la Consultation

Pour faciliter le travail de la Consultation, l'OMS a demandé aux organisations et aux particuliers qui détenaient des informations sur la présence d'acrylamide dans les produits alimentaires de bien vouloir les lui communiquer afin qu'elle puisse les soumettre aux participants. Ces informations portaient notamment, mais non exclusivement, sur les points suivants:

- Données toxicologiques, concernant en particulier le pouvoir cancérigène et l'activité neurotoxique de l'acrylamide;
- Données pouvant être utiles à l'élucidation du mode et du mécanisme de l'action toxique de l'acrylamide;
- Données épidémiologiques notamment tirées d'études sur l'exposition professionnelle;
- Informations sur l'exposition d'origine alimentaire, y compris la concentration dans les aliments, ainsi que sur l'exposition par d'autres voies comme les cosmétiques et l'eau de boisson;
- Méthodes d'analyse, portant notamment sur les produits alimentaires
- Données sur la formation et le devenir de l'acrylamide dans les aliments pendant la cuisson (tous types) et autres modes de préparation;
- Données sur la fixation de l'acrylamide et de ses précurseurs aux matrices alimentaires et sur leur biodisponibilité;
- Données relatives à la gestion du risque.

Les tableaux qui font suite au présent rapport contiennent la liste des documents reçus par l'OMS avec d'autres documents importants utilisés pendant la Consultation. Ils sont accessibles sur la page Salubrité des Aliments du site internet de l'OMS: [www.who.int/fsf](http://www.who.int/fsf). Ces tableaux n'existent toutefois qu'en langue anglaise. Les participants à la Consultation ont également pu examiner une collection de documents de référence sur la toxicologie de l'acrylamide.

**Table 1 WHO call for data on acrylamide: Submissions received (up to 24.6.02)**

No.	Date of submission	Sent by	Title of paper/information item	Comments
1	17.05	Joint Research Centre European Commission (Sazan Pakalin)	European Union risk assessment report (final draft)	Available to the Consultation as a final draft
2	29.05	Tapan Chakrabarti National Environmental Engineering Research Institute, India	Data on Acrylamide	Unreferenced and unpublished review.
3	29.05	Peter Ungeheuer Acrylamide Monomer Producers Association, Germany	<p>1. Crump, K. S., 1999. Consideration of the Potency Classification of Acrylamide Based on the Incidence of Tunica Vaginalis Mesotheliomas (TVMs) in Male Fischer 344 Rats. The K. S. Crump Group, 602 East Georgia, Ruston, LA 71270.</p> <p>2. Crump, K. S., 1999. Mechanism of Acrylamide Induction of Benign Mammary Fibroadenomas in the Aging Female Fischer 344 Rat: Relevance to Human Health Risk Assessment. The K. S. Crump Group, 602 East Georgia, Ruston, LA 71270</p> <p>3. Crump, K. S., 2000. The Biological Role of Acrylamide-Induced Astrocytomas in the Aging Fischer 344 Rat to Human Health Outcomes. The K. S. Crump Group, 602 East Georgia, Ruston, LA 71270.</p>	All documents cleared by data provider for use by the Consultation.

			<p>4. Crump, K. S., 2000. The Biological Role of Acrylamide-Induced Thyroid Follicular Cell Tumors in the Aging F344 Rat to Human Health Outcomes. The K.S. Crump Group, 602 East Georgia, Ruston, LA 71270.</p> <p>5. Crump, K. S., 2001. Hazard Analysis and Dose Response Identification for acrylamide. The K.S. Crump Group, 602 East Georgia, Ruston, LA 71270.</p> <p>6. Crump, K. S., 2001. Estimates of Acrylamide Intake from the Use of Personal Care Products Containing Polyacrylamide: A Monte Carlo Analysis. The K.S. Crump Group, 602 East Georgia, Ruston, LA 71270.</p> <p>7. Tyl, R. W., Marr, M. C., Myers, C. B., Ross, W. P. and Friedman, M. A., 2000. Relationship between acrylamide reproductive and neurotoxicity in male rats. <i>Reprod Toxicol</i>: 14(2), 147-157.</p> <p>8. Tyl, R. W., Friedman, M. A., Losco, P. E., Fisher, L. C., Johnson, K. A., Strother, D. E. and Wolf, C. H., 2000. Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking water. <i>Reprod Toxicol</i>: 14(5), 385-401.</p> <p>9. Friedman, M. A., Tyl, R. W., Marr, M. C., Myers, C. B., Gerling, F. S., and Ross, W., 1999. Effects of lactational administration of acrylamide on rat dams and offspring: <i>Reprod Toxicol</i> 13(6), 511-520.</p>	
--	--	--	--	--

			<p>10. Tyl, R. W., and Friedman, M. A., submitted. Review: Effects of Acrylamide on Rodent Reproductive Performance. <i>Reprod Toxicol</i>.</p> <p>11. Sickles, D. W., Stone, J. D., and Friedman, M. A., 2002. Fast Axonal Transport: A Site of Acrylamide Neurotoxicity? <i>Neurotoxicology</i> 122: 1-29.</p> <p>12. Damjanov, I., Friedman, M. A., 1998. Mesotheliomas of tunica vaginalis testis of Fischer 344 (F344) rats treated with acrylamide: a light and electron microscopy study. <i>In vivo</i>: 12(2), 495-502.</p> <p>13. Sumner, S. C. J., Asgharian, B., Williams, C. C. and Fennell, T. R., 2001. Acrylamide: Metabolism, Distribution, and Haemoglobin Adducts in Male F344 Rats and B6C3F1 Mice Following Inhalation Exposure and Distribution and Haemoglobin Adducts Following Dermal Application to F344 Rats. Research Triangle Park, NC</p> <p>14. Sumner, Susan C. J., Williams, Carla C., and Fennell, Timothy R., 1999. Characterization of Urinary Metabolites of [1,2,3-13C]Acrylamide in Male F344 Rats Following Dermal Application and IP Injection. Research Triangle Park, NC CIIT-Center for Health Research</p>	
--	--	--	---	--

			<p>15. Diembeck, W., Dusing, H.-J., and Akhiani, M., 1998. Dermal Absorption and Penetration of Acrylamide ([C14]-Acrylamide as Tracer) in different Cosmetic Formulations and polyacrylamide-solution after Topical Application to Excised Pig Skin. Beiersdorf.</p> <p>16. Marty, J-P, 1998. <i>In Vitro</i> Percutaneous Absorption of Acrylamide Across Human Skin. Faculty of Pharmacy, University of Paris Sud, Paris, France.</p> <p>17. Park, J., Kamendulis, L. M., Friedman, M. A. and Klaunig, J.E., 2002. Acrylamide-induced cellular transformation. <i>Toxicol Sci</i>: 65(2), 177-183.</p> <p>18. Fennell, T. R., Snyder, R. W., Krol, W. K. and Susan C. J. Sumner S. C. J. (in preparation). Comparison of the Haemoglobin Adducts Formed by Administration of N-Methylolacrylamide and Acrylamide to Rats. <i>Tox. Sci</i>.</p>	
4	30.05	Tore Sanner The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway	Opinion of the scientific Committee on Cosmetic Products and non-food products intended for consumers concerning acrylamide residues in cosmetics	Full opinion, cleared by data provider for use by the Consultation.
5	31.05	Anders Tromborg, Matforsk Norway	Suggested plan for further work connected to acrylamide in Norway	.
6	31.05	European Commission Secretariat Scientific Committee on Food (Taina Sateri)	Acrylamide (CAS No. 79-06-1) as a food contact material in the relevant legislation of the European Union (31 May 2002)	Cleared by data provider for use by the Consultation.

			<p>Determination of Acrylamide in food simulants</p> <p>Opinion of the scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers concerning Acrylamide residues in cosmetics (1999)</p> <p>Opinion of the CSTE on the EU Risk Assessment Report on Acrylamide (2001)</p>	<p><a href="http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out95_en.html">http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out95_en.html</a></p> <p><a href="http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out88_en.html">http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out88_en.html</a></p>
7	14 .05	Lars Hagmar University Hospital Lund, Sweden	Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C, Rosén I, Bruze M, Kautiainen A, Magnusson A-L, Malmberg B, Aprea P. and Axmon A. Health effects of occupational exposure to acrylamide using Hb adducts as biomarkers of internal dose. Scand J Work Environ Health 2001;27:219-226.	
	16.05	Lars Hagmar (continued)	Application for research grant: The impact of food habits on haemoglobin adducts of acrylamide.	
8	31.05	Erlend Brathen Marforsk, Norway	Comment on formation of acrylamide in food.	
9	3.06	Margareta Törnqvist, Department of Environmental Chemistry Wallenberg Laboratory Stockholm University Stockholm Sweden	Summary of studies on acrylamide at Dept. of Environmental Chemistry at Stockholm University	

10	5.06	Warholm et al. Sweden	Improved risk assessment of acrylamide and similar compounds by studies on genetic susceptibility, Report to the Swedish Council for Working Life and Social Research, Stockholm, April 25 2002.	
11	7.06	Wendy Matthews UK Food Standards Agency	Acrylamide in Food – June 2002	UK data on acrylamide levels in food.
12	7.06	Rob M.C. Theelen Ministry of Agriculture, Nature Management and Fisheries The Netherlands	First results of a study of the formation of acrylamide in foods by the RIKILT Institute, Wageningen, The Netherlands	Submitted in Dutch.
13	10.06	Peter Spencer, Oregon Health & Science University's Centre for Research on Occupational and Environmental Toxicology	Miller M. S. and Spencer P. S. The Mechanisms of acrylamide axonopathy. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1985. 25.643-66  Schaumburg H. H, Arezzo J. C. and Spencer P. S. Delayed onset of distal axonal neuropathy in primates after prolonged low-level administration of a neurotoxin. Annals of Neurology, 1989; 26: 576-579.  Sabri M. I. et al. Effect of exogenous pyruvate on acrylamide neuropathy in rats. Brain Research, 1989; 483: 1-11.	
14	12.06	NICNAS, Australia	National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme Priority Existing Chemical Report on Acrylamide 2002 (Australian Risk Assessment Report)	



15	7.06	Norwegian Food Control Authority (M Widme)	Results of acrylamide in thirty Norwegian food samples.  Risk Assessment of acrylamide intake from foods with special emphasis on cancer risk. Report from the Scientific Committee of the Norwegian Food Control Authority, 6 June 2002.	
16	14.06	Australian and New Zealand Food Authority (Tracey Hambridge)	Acrylamide Dietary Exposure Assessment Report	Australian dietary exposure assessment based on Swedish and UK analytical data.
17	18.06	Bingheng Chen	Translated abstracts of a number of articles published in the Chinese scientific literature.	

**Table 2 Other Information Collected**

<b>Item</b>	<b>Title of paper/information item</b>	<b>Comments</b>
1	Material from Swedish National Food Administration (NFA) website: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Press Release by NFA</li> <li>• Acrylamide in foodstuffs, consumption and intake</li> <li>• Individuals results for all tested samples</li> <li>• Analytical methodology and survey results for acrylamide in foods</li> <li>• Acrylamide – Cancer studies and comparisons of risk</li> <li>• Recommendations regarding acrylamide in Food</li> <li>• Toxicological aspects of acrylamide</li> </ul>	Source: NFA website  <a href="http://www.slv.se/HeadMenu/livsmedelsverket.asp">http://www.slv.se/HeadMenu/livsmedelsverket.asp</a>

2	Press Release UK Food Standards Agency – Levels of acrylamide in food.	Source: internet  <a href="http://www.foodstandards.gov.uk/news/newsarchive/60581">http://www.foodstandards.gov.uk/news/newsarchive/60581</a>
3	Press Release of Swiss data on levels of acrylamide in food.	Source: internet, select item 13/6 from below site. <a href="http://www.bag.admin.ch/verbrau/aktuell/d/index.htm">http://www.bag.admin.ch/verbrau/aktuell/d/index.htm</a>  In German and French, (English translation of table of data provided).
4	Tareke, E. et al. (2000) Acrylamide: A cooking carcinogen? <i>Chem Res Toxicol</i> 13, 517-522	.
5	Törnqvist M. and Ehrenberg L. (2001) Estimation of cancer risk caused by environmental chemicals based on <i>in vivo</i> dose measurement. <i>J Env Pathol, Toxicol, Oncol</i> , 20(4), 263-271	
6	US Report on Carcinogens Evaluation of Acrylamide	Source: internet <a href="http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/8_RoC/RAC/Acrylamide.html">http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/8_RoC/RAC/Acrylamide.html</a>
7	IPCS INCHEM Pesticide Information Monograph on Acrylamide, 1999	Source: internet <a href="http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm">http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm</a>
8	IARC evaluation of Acrylamide: Summary of data reported and evaluation	Source: internet <a href="http://monographs.iarc.fr">http://monographs.iarc.fr</a> go to 'search IARC agents and summary evaluations'
9	Data on acrylamide levels in food from two Swiss retailers (independently submitted)	
10	Comment on analytical issues from Japan (National Institute of Health Sciences)	

11	Results on acrylamide contents in various foods (Official Food Control Authority of the Canton of Zurich, Switzerland)	
12	Acrylamide in US Foods (Center for Science in the Public Interest, US)	
13	Selected excerpts from <i>Health risk assessment of acrylamide (IMM report February 1998)</i> , Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institut	Translation provided.
14	WHO (1985) Acrylamide. Environmental Health Criteria 49, WHO, Geneva.	