

## ACRYLAMIDE

Avis Sci Com 25-2008 : Acrylamide : exposition de la population belge, contribution de différentes denrées alimentaires et méthodologie pour la détermination de limites d'action (dossier Sci Com 2007/37)

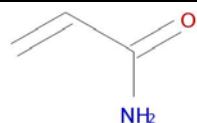


Figure 1.1.1. Structure de l'acrylamide  
AA:  $H_2C=CH-CO-NH_2$ , CAS n° 79-06-1

## Occurrence &amp; formation

L'AA est une substance chimique qui connaît un grand nombre d'applications industrielles, parmi lesquelles essentiellement la production de polyacrylamide, utilisé notamment dans les produits de soin, les pesticides, les peintures, et comme floculant dans le traitement de l'eau et dans l'industrie du papier.<sup>1</sup> L'AA est également présente dans la fumée de cigarettes (ECB, 2002).

L'AA se forme de manière naturelle lorsqu'on chauffe à haute température (> 100°C) certains aliments, principalement les produits végétaux riches en hydrates de carbone, comme c'est le cas pour les aliments sautés, rôtis ou frits. Les aliments qui contribuent généralement dans une large mesure à l'exposition à l'AA sont les frites (16-30%), les chips de pomme de terre (6-46%), le café (13-39%), les pâtisseries et les biscuits sucrés (10-20%), le pain et les petits pains / toasts (10-30%). Les autres aliments pertinents contribuent pour moins de 10% à l'exposition (WHO, 2006; JECFA, 2005). À l'exception des olives noires, l'AA n'est pas présente dans les produits crus ou cuits à l'eau.

Divers mécanismes sous-tendraient la formation de l'AA. La voie de formation principale est la réaction de Maillard (RM) entre l'acide aminé asparagine et un sucre réducteur ou entre différents précurseurs de la RM (tels que les N-glucosides de l'asparagine et les composés  $\alpha$ -dicarbonylés). Le 3-aminopropionamide, susceptible de se former pendant la RM, mais qui peut également se rencontrer dans des produits crus, est également un précurseur potentiel important de l'AA (Yaylayan & Stadler, 2005; Zyzak *et al.*, 2003).

Les teneurs observées en AA sont une conséquence de processus concurrents complexes de formation et d'élimination ou de dégradation. La plus grande quantité d'AA est accumulée pendant les derniers stades de la cuisson, du rôtissage ou de la friture lorsque le taux d'humidité de l'aliment diminue et que la température de surface augmente, à l'exception du café pour lequel la teneur en AA diminue de manière significative durant les derniers stades du processus de torréfaction. L'AA semble être stable dans la grande majorité des denrées alimentaires concernées. Le café en poudre, dans lequel la teneur en AA diminue au cours de la conservation, est de nouveau une exception (Lanz *et al.*, 2006; Hoenicke & Gatermann, 2005).

## Toxicité

Chez les animaux de laboratoire, l'AA est rapidement et extensivement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal après administration orale et largement distribué dans les tissus. L'AA est métabolisé en un époxyde chimiquement réactif, le glycidamide (GA) au cours d'une réaction catalysée par CYP2E1. Une voie alternative de métabolisation de l'AA est la conjugaison avec le glutathion. L'AA et ses métabolites sont rapidement éliminés dans l'urine.

GA est beaucoup plus réactif avec l'ADN que l'AA et plusieurs adduits aux bases purines ont été identifiés *in vitro*. Après administration d'AA ou de GA, des adduits à l'ADN ont été trouvés dans le foie, les poumons, les testicules, les leucocytes et les reins de souris et dans le foie, la thyroïde, les testicules, les glandes mammaires, la moëlle osseuse, les leucocytes et le cerveau de rats. Tant l'AA que le GA se lient de façon covalente aux acides aminés dans l'hémoglobine (N-valine).

Le système nerveux est le site principal de toxicité de l'AA (changements dégénératifs au niveau des nerfs périphériques ainsi qu'au niveau du cerveau dans des zones critiques pour l'apprentissage, la mémoire et autres fonctions cognitives). Le NOAEL pour les changements morphologiques au niveau du système nerveux dans une étude de 90 jours chez le rat est 0,2 mg/kg pc par jour (LOAEL = 1 mg/kg pc par jour). Le NOAEL pour des lésions dégénératives au niveau des nerfs dans des études de 2 ans chez le rat est 0,5 mg/kg pc par jour (LOAEL = 2 mg/kg

<sup>1</sup> Il n'existe pas d'indications que des traces d'AA présentes dans le polyacrylamide contribueraient de manière significative à l'exposition à l'AA.

pc par jour).

L'AA n'a pas été démontré mutagène dans le test de Ames, mais le GA l'est clairement. L'AA est clastogène et mutagène dans les cellules de mammifères *in vitro* et *in vivo*. Des études ont montré que l'AA était mutagène dans les cellules germinales de rongeurs males. La métabolisation de l'AA en GA est nécessaire pour que la génotoxicité de l'AA s'exprime *in vitro* et *in vivo*.

Dans des études de cancérogénicité chez le rat Fischer 344, l'administration d'AA dans l'eau de boisson a induit une augmentation de l'incidence de tumeurs à divers sites : adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde, mésothéliomes péritesticulaires, phéochromocytomes des glandes surrénales chez les rats males et tumeurs mammaires, tumeurs gliales du système nerveux central, adénomes et adénocarcinomes folliculaires de la thyroïde, papillomes squameux de la cavité buccale, adénocarcinomes de l'utérus, adénomes de la glande clitorale et adénomes de l'hypophyse chez les rats femelles.

Le Centre International de Recherche sur le Cancer classe l'AA dans le groupe 2A, "probablement cancérogène pour l'homme" (IARC, 1994). L'AA est classé en Carc. Cat.2 ; R45 et Muta. Cat.2 ; R46 par l'Union européenne.

Le JECFA a établi une BMDL de 0,30 mg/kg pc par jour pour l'induction de tumeurs mammaires chez le rat.

Dans les études de toxicité pour la reproduction, des rongeurs males ont montré une diminution de fertilité, et des effets néfastes sur le comptage et la morphologie spermatique à des doses > 7 mg/kg pc par jour. L'AA est classé en Repr. Cat.3 ; R62 par l'Union européenne. Chez les femelles aucun effet néfaste sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé, à l'exception d'une légère diminution du poids des jeunes à des doses  $\geq$  2,5 mg/kg pc par jour. L'AA est foetotoxique chez la souris uniquement à des doses maternotoxiques de 45 mg/kg pc par jour et n'est pas tératogène chez la souris ou le rat. Dans une étude de neurotoxicité développementale (administration orale du jour 6 de gestation au jour 10 de lactation), le NOAEL pour la neurotoxicité était de 10 mg/kg pc par jour. Le NOAEL global pour les effets sur la reproduction et le développement était de 2 mg/kg pc par jour.

Des études épidémiologiques sur des expositions humaines industrielles ou accidentelles suggèrent également que le système nerveux est le site principal de toxicité de l'AA chez l'homme. Par contre, les études épidémiologiques réalisées sur des travailleurs exposés à l'AA ne permettent pas d'évaluer le risque cancérogène de l'AA pour l'homme. Il n'est pas clair non plus si l'exposition à l'AA via l'alimentation est associée ou non à un risque accru de cancers chez l'homme. Dans des études néerlandaises, une association inverse entre l'apport en AA et le risque de cancer du poumon a été observée chez les femmes, mais pas chez les hommes (Hogervorst *et al.*, 2009a), une association positive a été observée au niveau du cancer de cellules rénales (Hogervorst *et al.*, 2008a) et un risque accru de cancers de l'endomètre et des ovaires a été observé chez des femmes ménopausées (Hogervorst *et al.*, 2007).

Des études récentes, « case control » ou sur des cohortes mettant en relation l'apport en AA calculé à partir d'enquêtes de consommation ('food frequency questionnaires'), n'ont en général pas montré de relation entre l'apport en AA et le risque de cancer colorectal, de l'estomac, du pancréas et de l'œsophage (Hogervorst *et al.*, 2008b), le cancer du sein (Wilson *et al.*, 2009a ; Larsson *et al.*, 2008), le cancer de l'endomètre (Larsson *et al.*, 2009a), le cancer de l'ovaire (Larsson *et al.*, 2009b), le cancer de la prostate (Larsson *et al.*, 2009c; Wilsson *et al.*, 2009b), le cancer de la vessie (Hogervorst *et al.*, 2008a) et les tumeurs du cerveau (Hogervorst *et al.*, 2009b).

Le JECFA a considéré que la génotoxicité et la cancérogénicité étaient les effets les plus importants à prendre en compte pour l'évaluation du risque de l'AA (WHO, 2006; JECFA, 2005).

### Estimation de l'exposition

La littérature mentionne des valeurs comprises entre 0,3 et 2,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc par jour pour l'exposition moyenne des adultes à l'AA. Les percentiles supérieurs de l'exposition (P90 à P97,5) varient de 0,6-3,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc par jour jusqu'à 5,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc par jour pour P99. Des résultats similaires ont été obtenus pour la Belgique (voir tableau 1.1.1.). Le taux de base des adduits d' hémoglobine-AA (GA) dans le sang humain a été estimé à une dose quotidienne de 100  $\mu\text{g}$  AA par jour, correspondant à 1,7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc par jour pour une personne de 60 kg (Bolger *et al.*, 2010). Les

chiffres absolus pour l'exposition ainsi que la contribution relative de chaque groupe d'aliments à l'exposition peuvent différer d'une étude à l'autre, en fonction du nombre et de la nature des groupes d'aliments considérés, de la méthodologie de calcul, du type d'enquête sur la consommation,... Il s'avère que les enfants sont deux à trois fois plus exposés à l'AA lorsque l'exposition est exprimée sur base du poids corporel (Dybing et al., 2005; JECFA, 2005).

**Tableau 1.1.1. Exposition (µg/kg pc par jour) de la population belge à l'acrylamide (Sci Com, 2008)**

	Moyenne	P50	P75	P90	P95	P97,5	P99	P99,9
adultes	0,35	0,20	0,40	0,76	1,13	1,58	2,33	5,64
enfants en bas âge	1,02	0,58	1,22	2,28	3,29	4,52	6,74	16,63

**Caractérisation du risque**

**Tableau 1.1.2. Valeurs MOE pour l'acrylamide**

T25 (mg/kg pc/jour)	BMDL (mg/kg pc/jour)	Ingestion (µg/kg pc/jour)	MOE		Remarques	Réf.
			T25	BMDL <sub>10</sub>		
0,65	0,31	0,41	1600	760	exposition moyenne ♂ (Norvège)	O'Brien <i>et al.</i> (2006)
			1600	740	exposition moyenne ♀ (Norvège)	
			1500	720	exposition moyenne (USA)	
			710	340	exposition 90P (USA)	
			280	130	exposition 90P 2-5 ans (USA)	
0,2 <sup>(1)</sup>	2 <sup>(1)</sup>	1/4	200/50		exposition moyenne/élevée	JECFA (2005)
			2000/500			
			300/75			
0,9	1,00	1/4	900/225	1000/250	exposition moyenne/élevée	Bolger <i>et al.</i> (2010)
			175/44	160/40		
0,7	0,16	1/4	1500/800		exposition P50 / P97,5 adultes (Belgique)	Sci Com (2008)
			500/65			

<sup>(1)</sup> Le calcul de la MOE est basé sur une valeur NOEL au lieu de BMDL.

**Directives / Limites**

Il n'existe jusqu'à présent pas de directives légales concernant la teneur en AA des aliments, tant au niveau national qu'au niveau européen. L'Allemagne est le seul pays qui applique une stratégie systématique de mitigation (Göbel & Kliemant, 2007; BVL, 2005). En Belgique, une limite d'action de 1000 µg/kg est appliquée.

**Mitigation**

La littérature mentionne différentes méthodes en vue de réduire la teneur en AA des aliments, telles que la sélection de variétés de pommes de terre, de céréales et d'autres végétaux qui contiennent des teneurs faibles en asparagine et glucose, précurseurs de l'AA, l'élimination des précurseurs de l'AA (par ex. macération des rondelles de pommes de terre, hydrolyse de l'asparagine à l'aide d'asparaginase en acide aspartique et ammoniac), la sélection des conditions de processus de fabrication et de conservation (température, temps, a<sub>w</sub> et pH), l'ajout d'ingrédients qui inhibent la formation d'AA (acides, acides aminés, antioxydants, sucres non réducteurs, chitosan, composants de l'ail, hydrolysats de protéines, protéines, ions métalliques), l'élimination ou la "capture" de l'AA via chromatographie, évaporation, polymérisation ou réaction avec d'autres ingrédients alimentaires (Friedman & Levin, 2008; Claeys *et al.*, 2005; Stadler & Scholz, 2004; Taeymans *et al.*, 2004).

Dans ce contexte, le CIAA a développé la "AA Toolbox", qui comporte une brève description d'étapes d'intervention évaluées en collaboration avec l'industrie susceptibles de réduire la teneur en AA des aliments (CIAA, 2009). L'effet de ces scénarios de mitigation sur l'exposition à l'AA du consommateur belge ainsi que l'application des valeurs signal (à l'instar du concept allemand de minimisation) ont été développés dans l'avis Sci Com 25-2008 (Sci Com, 2008).

Remarques
<p>Chez les souris, les rats et les hommes, l'AA est métabolisée en époxyde, le glycidamide (GA), qui est critique pour les propriétés génotoxiques de l'AA. Le GA est probablement le mutagène actif (Besaratina &amp; Pfeifer, 2007). Du GA a récemment été découvert dans les chips (1,5 µg/kg) et les frites (0,3 – 0,6 µg/kg) (Granvogl <i>et al.</i>, 2008).</p>
Références
<p>Besaratinia A. &amp; Pfeifer G. (2007) A review of mechanisms of acrylamide carcinogenicity. <i>Carcinogenesis</i> 28, 519-528.</p> <p>Bolger M., Leblanc J.-C. &amp; Setzer W. (2010) Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. Example: Acrylamide (CAS No. 79-06-1). <i>Food and Chemical Toxicology</i> 48, S25-S33.</p> <p>BVL (2005) Minimierungskonzept zur Senkung der Acrylamidgehalte in Lebensmitteln. <a href="http://www.bvl.bund.de/clin_027/nn_592438/DE/01_Lebensmittel/03_UnerwStoffeUndOrganismen/04_Acrylamid/00_Minimierungskonzept/minimierungskonzept_node.html_nnn=true">http://www.bvl.bund.de/clin_027/nn_592438/DE/01_Lebensmittel/03_UnerwStoffeUndOrganismen/04_Acrylamid/00_Minimierungskonzept/minimierungskonzept_node.html_nnn=true</a></p> <p>CIAA (2009) CIAA acrylamide 'toolbox' - Rev. 12 – February 2009. <a href="http://www.ciaa.be/asp/documents/brochures_form.asp?doc_id=65">http://www.ciaa.be/asp/documents/brochures_form.asp?doc_id=65</a></p> <p>Claeys W., De Vleeschouwer K. &amp; Hendrickx M. (2005) Quantifying the formation of carcinogens during food processing: acrylamide. <i>Trends in Food Science &amp; Technology</i> 16, 181-193.</p> <p>Dybing, E., Sanner, T., Roelfzema, H., Kroese, D. &amp; Tennant, R.W. (1997) T25: A simplified carcinogenic potency index: Description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. <i>Pharmacol. Toxicol.</i> 80, 272-279.</p> <p>ECB (European Chemicals Bureau) (2002) European risk assessment report: acrylamide. 1<sup>st</sup> priority list, vol.24.</p> <p>Friedman M. &amp; Levin C. (2008) Review of methods for the reduction of dietary content and toxicity of acrylamide. <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> 56, 6113-6140.</p> <p>Göbel A. &amp; Kliemant A. (2007) The German minimization concept for acrylamide. <i>Food Additives and Contaminants</i> 24 (S1), 82-90</p> <p>Granvogl M., Koehler P., Latzer L. &amp; Schieberle P. (2008) Development of a stable isotope dilution assay for the quantitation of glycidamide and its application to foods and model systems. <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> 56, 6087-6092.</p> <p>Hoenicke K. &amp; Gattermann R. (2005) Studies on the stability of acrylamide in food during storage. <i>Journal of AOAC International</i> 88, 268-273.</p> <p>Hogervorst J., Schouten L., Konings E., Goldbohm A. &amp; van den Brandt P. (2009a) Lung cancer risk in relation to dietary acrylamide intake. <i>J. Natl. Cancer Inst.</i> 101, 651-662.</p> <p>Hogervorst J., Schouten L., Konings E., Goldbohm A. &amp; van den Brandt P. (2009b) Dietary acrylamide intake and brain cancer risk. <i>Cancer epidemiol biomarkers prev</i> 2009, 18 (5), 1663-1666.</p> <p>Hogervorst J., Schouten L., Konings E., Goldbohm A. &amp; van den Brandt P. (2008a) Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder and prostate cancer. <i>Am. J. Clin. Nutr.</i> 87, 1428-1438.</p> <p>Hogervorst J., Schouten L., Konings E., Goldbohm A. &amp; van den Brandt P. (2008b) Dietary acrylamide intake is not associated with gastrointestinal cancer risk. <i>The Journal of Nutrition</i> 138, 2229-2236.</p> <p>Hogervorst J., Schouten L., Konings E., Goldbohm A. &amp; van den Brandt P. (2007) A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 16 (11), 2304-2313.</p> <p>IARC (1994) International Agency for Research on Cancer - Summaries &amp; Evaluations: Acrylamide (Group 2A). Vol. 60, p. 389. <a href="http://www.inchem.org/documents/iarc/vol60/m60-11.html">http://www.inchem.org/documents/iarc/vol60/m60-11.html</a></p> <p>JECFA (2005) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 8-17 February 2005. <a href="http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf">http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf</a></p> <p>Lanz I., Ternité R., Wilkens J., Hoenicke K., Guenther H. &amp; van der Stegen G. (2006) Studies on acrylamide levels in roasting, storage and brewing of coffee. <i>Mol. Nutr. Food Res.</i> 50, 1039-1046.</p> <p>Larsson S., Åkesson A. &amp; Wolk A. (2009a) Long-term dietary acrylamide intake and risk of endometrial cancer in a prospective cohort of Swedish women. <i>International Journal of Cancer</i> 124(5), 1196-1199.</p> <p>Larsson S., Åkesson A. &amp; Wolk A. (2009b) Long-term dietary acrylamide intake and risk of</p>

- epithelial ovarian cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18(3), 994-997.
- Larsson S., Åkesson A. & Wolk A. (2009c) Long-term dietary acrylamide intake and prostate cancer risk in a prospective cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18(6), 1939-1941.
- Larsson S., Åkesson A. & Wolk A. (2008) Long-term dietary acrylamide intake and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. *Am. J. Epidemiol.* 169, 376-381.
- O'Brien, J., Renwick, A., Constable, A., Dybing, E., Müller, D., Schlatter, J., Slob, W., Tueting, W., van Benthem, J., Williams, G. & Wolfreys, A. (2006) Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1613-1635.
- Sci Com (2008) Avis 25-2008 : Acrylamide : exposition de la population belge, contribution de différentes denrées alimentaires et méthodologie pour la détermination de limites d'action (dossier Sci Com 2007/37). <http://www.favv-afsca.fgov.be/comitescientifique/avis/2008.asp>
- Stadler R. & Goldmann T. (2008) Acrylamide, chloropropanols and chloropropanol esters, furan. In: *Comprehensive Analytical Chemistry*. Volume 51. Food Contaminants and Residue Analysis. Pico Y. (Ed.), Wilson and Wilson's, Elsevier, p. 705-714.
- Stadler R. & Scholz G. (2004) Acrylamide: an update on current knowledge in analysis, levels in food, mechanisms of formation, and potential strategies of control. *Nutrition Reviews* 62, 449-467.
- Taeymans D., Wood J., Ashby P., Blank I., Studer A., Stadler R., Gonde´ P., Van Eijck P., Lalljie S., Lingnert H., Lindblom M., Matissek R., Müller D., Tallmadge D., O'Brien J., Thompson S. & Silvani D. (2004) Whitmore, T. A review of acrylamide: An industry perspective on research, analysis, formation, and control. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 44, 323-347.
- WHO (2006) Evaluation of certain food contaminants. Sixty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Technical Report Series 930, pp.8-26.
- Wilson K., Mucci L., Cho E., Hunter D., Chen W. & Willett W. (2009a) Dietary acrylamide intake and risk of premenopausal breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 169(8), 954-961.
- Wilson K., Balter K., Adami H., Gronberg H., Vikstrom A., Paulsson B., Tornqvist M. & Mucci L. (2009b) Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and haemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the Cancer of the Prostate in Sweden Study. *International Journal of Cancer* 124(10), 2384-2390.
- Yaylayan V. & Stadler R. (2005) Acrylamide formation in food: A mechanistic perspective. *Journal of AOAC International* 88, 262-267.
- Zyzak D., Sanders R., Stojanovic M., Tallmadge D., Eberhart B., Ewald D., Gruber D., Morsch T., Strothers M., Rizzi G. & Villagran M. (2003) Acrylamide formation mechanism in heated foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51, 4782-4787.