

Le présent rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, l'Organisation internationale du Travail ou l'Organisation mondiale de la Santé.

Critères d'hygiène de l'environnement 28

ACRYLONITRILE

Publié sous la triple égide
du Programme des Nations Unies pour l'Environnement,
de l'Organisation internationale du Travail et de
l'Organisation mondiale de la Santé.



Organisation mondiale de la Santé
Genève, 1985

Le *Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS)* est un organisme qui relève à la fois du Programme des Nations Unies pour l'Environnement, de l'Organisation internationale du Travail et de l'Organisation mondiale de la Santé. Son principal objectif est d'effectuer et de diffuser des évaluations relatives aux effets des produits chimiques sur la santé de l'homme et sur la qualité de l'environnement. Comme activités annexes, il faut citer la mise au point de méthodes épidémiologiques, de méthodes expérimentales de laboratoire et de méthodes d'évaluation des risques dont l'utilisation permettrait d'obtenir des résultats comparables au plan international, ainsi que le développement des personnels en matière de toxicologie. Par ailleurs, l'IPCS travaille à l'élaboration de méthodes pratiques permettant de faire face aux accidents associés aux produits chimiques, assure la coordination des essais de laboratoire et des études épidémiologiques et s'emploie à promouvoir les recherches sur les mécanismes de l'action biologique des produits chimiques.

ISBN 92 4 254088 9

© Organisation mondiale de la Santé, 1985

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection de Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. L'Organisation mondiale de la Santé sera toujours très heureuse de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat 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 leurs frontières ou limites.

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

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT POUR L'ACRYLONITRILE	
1. RESUME ET RECOMMANDATIONS EN VUE DES RECHERCHES ULTERIEURES	11
1.1 Résumé	11
1.1.1 Propriétés et méthodes d'analyse	11
1.1.2 Sources d'exposition	11
1.1.3 Niveaux d'exposition dans l'industrie et dans l'environnement.	12
1.1.4 Surveillance de l'apport d'acrylonitrile	12
1.1.5 Absorption, distribution, biotransformation et élimination	12
1.1.6 Effets sur les animaux d'expérience.	13
1.1.7 Effets sur l'homme	14
1.2 Recommandations en vue des recherches ultérieures.	14
2. PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE.	16
2.1 Propriétés physico-chimiques de l'acrylonitrile	16
2.1.1 Propriétés physiques	16
2.1.2 Propriétés chimiques	16
2.2 Méthodes d'analyse	18
2.2.1 Méthodes d'échantillonnage	19
2.2.2 Méthodes d'analyse applicables au dosage de l'acrylonitrile	22
2.2.2.1 Dosage de l'acrylonitrile et de ses métabolites dans les produits biologiques.	27
3. SOURCES D'EXPOSITION A L'ACRYLONITRILE DANS L'INDUSTRIE ET DANS L'ENVIRONNEMENT	29
3.1 Sources naturelles	29
3.2 Techniques industrielles, statistiques de production et projections.	29
3.3 Utilisations	30
3.4 Élimination des déchets.	32
3.5 Déversements accidentels	33
3.6 Persistance dans l'environnement	34

	<u>Page</u>
4. SOURCES INDUSTRIELLES ET ENVIRONNEMENTALES ET NIVEAUX D'EXPOSITION.	35
4.1 Exposition de la population générale	35
4.1.1 Air.	35
4.1.2 Eau.	35
4.1.3 Denrées alimentaires	36
4.1.4 Autres sources d'exposition.	37
4.2 Exposition professionnelle	37
4.3 Estimation de l'exposition humaine à tous les compartiments de l'environnement	40
5. CHIMIOBIOCINETIQUE ET METABOLISME	41
5.1 Absorption	41
5.1.1 Etudes sur l'homme	41
5.1.1.1 Apport par inhalation.	41
5.1.1.2 Absorption percutanée.	41
5.1.1.3 Apport par d'autres voies.	41
5.1.2 Expérimentation animale.	41
5.1.2.1 Apport par inhalation.	41
5.1.2.2 Absorption percutanée.	41
5.1.2.3 Apport par d'autres voies.	42
5.2 Distribution et toxicocinétique.	42
5.2.1 Etudes sur l'homme	42
5.2.2 Expérimentation animale.	42
5.3 Biotransformation et élimination	45
5.3.1 Etudes sur l'homme	45
5.3.2 Expérimentation animale.	46
5.3.2.1 La voie oxydative du métabolisme de l'acrylonitrile	48
5.3.2.2 Acides mercapturiques formés dans la biotransformation de l'acrylonitrile.	49
5.3.2.3 Métabolisme des conjugués de l'acrylonitrile avec l'acide glucuronique	52
5.3.2.4 Aspects quantitatifs de la biotransformation de l'acrylonitrile et de l'élimination de ses métabolites.	52
6. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'APPORT D'ACRYLONITRILE	57

	<u>Page</u>
7. EFFETS SUR LES ANIMAUX D'EXPERIENCE ET LES SYSTEMES CELLULAIRES	60
7.1 Toxicité aiguë	60
7.1.1 Doses et concentrations létales.	60
7.1.1.1 Doses létales.	60
7.1.1.2 Concentrations létales dans l'air	60
7.1.1.3 Concentrations létales dans l'eau	66
7.1.2 Observations cliniques	66
7.1.3 Transformations biochimiques et mécanismes de toxicité de l'acrylonitrile.	72
7.1.3.1 Effet sur la cytochrome-oxydase.	72
7.1.3.2 Effets sur les groupements sulfhydryles	73
7.1.3.3 Un mécanisme possible de toxicité : l'interaction avec le système d'oxydation des microsomes	75
7.1.3.4 Observations sur l'intervention possible de la peroxydation des lipides membranaires dans le mécanisme de la toxicité	76
7.1.3.5 Etudes sur les antidotes	77
7.2 Toxicité subaiguë.	77
7.2.1 Exposition par inhalation.	77
7.2.2 Administration orale	78
7.2.3 Administration sous-cutanée et intrapéritonéale.	79
7.2.4 Observations cliniques sur les animaux d'expérience	79
7.2.4.1 Poids corporel, consommation de nourriture et d'eau.	80
7.2.4.2 Poids des organes et anatomopathologie	80
7.2.4.3 Sang	81
7.2.4.4 Système immunitaire.	82
7.2.4.5 Système nerveux.	83
7.2.4.6 Urine.	83
7.2.4.7 Glandes surrénales	83
7.2.4.8 Métabolisme.	84
7.3 Toxicité chronique	84
7.3.1 Poids corporel, consommation de nourriture et d'eau.	85
7.3.2 Poids des organes.	85

	<u>Page</u>
7.3.3 Anatomopathologie et histologie	86
7.3.4 Hématologie et chimie clinique	87
7.3.5 Système nerveux.	88
7.3.6 Fonction rénale.	88
7.4. Tératogénicité et embryotoxicité	89
7.5 Mutagénicité	90
7.5.1 Systèmes bactériens.	90
7.5.2 Épreuves en levure	92
7.5.3 <u>Drosophila melanogaster</u>	92
7.5.4 Épreuves <u>in vitro</u> en cellules mammaliennes	92
7.5.5 Épreuves <u>in vivo</u> chez des mammifères . .	93
7.6 Cancérogénicité.	93
8. EFFETS SUR L'HOMME.	96
8.1 Acrylonitrile.	96
8.1.1 Toxicité aiguë	96
8.1.1.1 Exposition par inhalation.	96
8.1.1.2 Exposition cutanée	97
8.1.2 Toxicité chronique - exposition professionnelle.	98
8.1.2.1 Observations cliniques	98
8.1.2.2 Hématologie.	99
8.1.2.3 Autres organes	100
8.1.2.4 Système nerveux.	101
8.1.2.5 Effets cutanés	101
8.2 Mutagénicité	101
8.3 Cancérogénicité	102
8.4 Exposition simultanée à l'acrylonitrile et à d'autres produits chimiques.	105
8.4.1 Toxicité aiguë	105
8.4.2 Toxicité chronique	106
9. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE HUMAINE DE L'EXPOSITION A L'ACRYLONITRILE.	108
9.1 Sources et niveaux d'exposition.	108
9.2 Toxicité de l'acrylonitrile.	108
BIBLIOGRAPHIE	112

AVERTISSEMENT AUX LECTEURS DES DOCUMENTS SUR LES CRITERES

Bien que tout ait été mis en oeuvre pour que les renseignements contenus dans les documents de critères soient présentés avec le plus d'exactitude possible sans en retarder indûment la publication, il est possible que des erreurs se soient glissées dans les textes déjà publiés ou apparaissent dans des publications ultérieures. Dans l'intérêt de tous les utilisateurs des documents de critères relatifs à l'hygiène de l'environnement, les lecteurs sont priés de bien vouloir indiquer à l'Administrateur du Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, les erreurs qu'ils ont pu relever afin qu'elles puissent faire l'objet de rectificatifs qui seront joints aux volumes ultérieurs.

En outre, tous les spécialistes des questions abordées dans les présents documents de critères sont priés de bien vouloir communiquer au Secrétariat de l'OMS toutes les données publiées importantes qui auraient pu être omises par inadvertance et dont la publication serait de nature à modifier l'évaluation des risques pour la santé résultant de l'exposition à l'agent en cause. Ces données pourront ainsi être prises en considération lors de la mise à jour et du réexamen des conclusions exprimées dans les présents documents.

GRUPE DE TRAVAIL OMS DES CRITERES D'HYGIENE DE
L'ENVIRONNEMENT POUR L'ACRYLONITRILE

Membres

- Dr I. Gut, Institut d'hygiène et d'épidémiologie, Prague,
Tchécoslovaquie
- Dr V. V. Ivanov, Institut médical d'Etat, Krasnoyarsk, URSS
- Dr J. Kopecky, Institut d'hygiène et d'épidémiologie, Prague,
Tchécoslovaquie
- Dr W. N. Rom, Rocky Mountain Center for Occupational &
Environmental Health, School of Medicine, University of
Utah, Salt Lake City, Utah, Etats-Unis d'Amérique
- Dr M. Sharratt, BP Group Occupational Health Centre, Sunbury-
on-Thames, Angleterre (Président)
- Dr J. Sokal, Institut de médecine du travail, Lodz, Pologne
(Rapporteur)
- Dr L. Zisser, Département de médecine du travail, Kupat Holin -
District Yehuda, Rehovoth, Israël (Vice-Président)

Représentants d'autres Organisations

- Dr A. Berlin, Direction santé et sécurité, Commission des
Communautés européennes, Luxembourg
- M. R. A. Baxter, Monsanto Europe, Bruxelles (représentant
l'Association des fabricants de matières plastiques en
Europe - APME)

Secrétariat

- Dr M. H. Draper, Médecin-toxicologue, Programme international
sur la sécurité des substances chimiques (Secrétaire)
- Dr K. W. Jager, Consultant, Programme international sur la
sécurité des substances chimiques

CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT POUR L'ACRYLONITRILE

— Pour donner suite aux recommandations de la Conférence des Nations Unies sur l'environnement humain, tenue à Stockholm en 1972 et à un certain nombre de Résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé (WHA23.60, WHA24.47, WHA25.58, WHA26.68) et du Conseil d'administration du Programme des Nations Unies pour l'environnement (UNEP/GC/10, 3 juillet 1973), on a lancé en 1973 un Programme sur l'évaluation intégrée des effets qu'exerce sur la santé la pollution de l'environnement. Sous le nom de Programme OMS des Critères d'hygiène de l'environnement, ce Programme est mis en oeuvre avec l'appui du Fonds du PNUE pour l'Environnement. En 1980, le Programme des Critères d'hygiène de l'environnement a été incorporé dans le Programme international sur la sécurité des substances chimiques et il a abouti à la publication d'une série de documents portant sur les Critères d'hygiène de l'environnement.

En sa qualité d'institution pilote de l'IPCS, l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie de Prague (dirigé par le Professeur Bohumír Rosický) s'est chargé de la préparation de deux avant-projets, qui ont été rédigés et coordonnés par le Dr I. Gut et le Dr J. Kopecky, membres de l'Institut.

— Le Groupe de travail des critères d'hygiène de l'environnement pour l'acrylonitrile s'est réuni à Prague, à l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie, du 4 au 8 juillet 1983. La réunion a été ouverte par le Professeur B. Rosický, auquel a succédé le Dr M. H. Draper pour souhaiter la bienvenue aux participants et aux représentants des Organisations au nom des trois Organisations qui assurent le patronage conjoint de l'ICPS (PNUE/OIT/OMS). Après avoir examiné et révisé le second avant-projet, le Groupe a procédé à l'évaluation des dangers pour la santé de l'exposition à l'acrylonitrile.

Que tous ceux qui ont participé à la préparation et à la mise au point définitive du document soient remerciés ici comme il convient.

* * *

— Un soutien financier partiel a été aimablement accordé en vue de la publication du présent document de critères par le Department of Health and Human Services (Etats-Unis d'Amérique), sur la base d'un contrat conclu avec le National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park (Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique), Centre collaborateur OMS pour les effets de l'environnement sur la santé.

1. RESUME ET RECOMMANDATIONS EN VUE DES
RECHERCHES ULTERIEURES

1.1 Résumé

1.1.1 Propriétés et méthodes d'analyse

L'acrylonitrile ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N}$) est un liquide volatil, incolore, inflammable, possédant une odeur douceâtre caractéristique. Il entre dans la production des fibres acryliques et modacryliques, des résines et des caoutchoucs et sert de produit intermédiaire dans les synthèses chimiques. Il a été employé comme fumigant. L'exposition tant à la vapeur qu'au liquide peut se produire sur les lieux de travail, la concentration atmosphérique atteignant son maximum dans la production des fibres acryliques.

Pour contrôler l'exposition à l'acrylonitrile en milieu professionnel, il convient, de préférence, de prélever des échantillons au niveau de la zone de respiration des ouvriers; on dispose pour ce faire de techniques d'échantillonnage actives et passives.

De toutes les techniques d'analyses, la plus largement utilisée est la chromatographie en phase gazeuse, particulièrement sensible quand on se sert de capteurs spécifiques de l'azote. A défaut de ce procédé, on peut faire appel à la chromatographie en phase liquide sous haute pression, à la spectrométrie infra-rouge et à la colorimétrie. Il existe des méthodes permettant de doser l'acrylonitrile dans le sang, les aliments, l'eau, etc. La mesure de la concentration urinaire des acides mercapturiques dérivés de l'acrylonitrile peut présenter un intérêt pour la surveillance biologique de l'exposition.

1.1.2 Sources d'exposition

De l'acrylonitrile se dégage des installations industrielles sous forme de vapeurs et d'effluents aqueux; on ne peut donc pas exclure le risque d'exposition de la population avoisinante. On estime les émissions totales des usines d'acrylonitrile à environ 2,2 % de la production totale, mais la proportion a récemment diminué. Les polymères contiennent de l'acrylonitrile libre à des concentrations variables; quand ils sont utilisés pour l'emballage dans l'industrie alimentaire, des quantités infimes de monomère peuvent passer dans

les aliments. L'acrylonitrile peut en outre pénétrer accidentellement dans l'environnement pendant son stockage ou son transport.

1.1.3 Niveaux d'exposition dans l'industrie et dans l'environnement

La contamination de l'eau et des produits alimentaires est possible mais, à l'exception de la contamination des réserves d'eau à la suite d'un déversement accidentel, le niveau d'exposition devrait être faible. Le risque le plus important d'exposition se situe sur les lieux de travail où il peut y avoir inhalation de vapeurs ou contamination de la peau par de l'acrylonitrile liquide.

1.1.4 Surveillance de l'apport d'acrylonitrile

L'entrée dans l'organisme d'acrylonitrile sous forme de vapeurs se fait essentiellement par la voie respiratoire. On surveille couramment l'exposition en déterminant la concentration atmosphérique moyenne pondérée par rapport au temps.

Le dosage dans les urines des acides mercapturiques dérivés de l'acrylonitrile constitue une méthode prometteuse pour la surveillance biologique de l'exposition, mais la validation de la méthode exige des études complémentaires.

1.1.5 Absorption, distribution, biotransformation et élimination

Chez les animaux, l'acrylonitrile est facilement absorbé tant par voie percutanée que par inhalation. Par ces deux voies, des effets généraux, voire mortels sont possibles.

La distribution de l'acrylonitrile dans l'organisme de l'animal est relativement uniforme. Rien ne semble indiquer qu'il y ait accumulation dans les tissus animaux après exposition prolongée.

On a identifié au moins 10 métabolites différents. In vivo, les principaux sont les acides mercapturiques. L'excrétion urinaire d'acide mercapturique est proportionnelle à la concentration de l'acrylonitrile dans l'organisme.

La proportion d'acrylonitrile inchangé est négligeable dans l'air expiré et faible dans les urines.

1.1.6 Effets sur les animaux d'expérience

L'acrylonitrile détermine toute une série d'effets toxiques. Les effets dus à une exposition excessive ne sont pas spécifiques et affectent principalement les voies digestives et respiratoires, le système nerveux central et les reins. Après exposition à doses létales ou quasi létales (7500 mg/m³ par inhalation), il peut y avoir détresse respiratoire, léthargie, convulsions et coma. Le chien est l'animal le plus sensible à l'acrylonitrile et le rat le moins sensible, tandis que la souris, le cobaye, le chat et le singe occupent une position intermédiaire à cet égard. Cependant, les données provenant de l'expérimentation animale sont trop fragmentaires pour qu'on puisse fixer de façon nette des doses sans effet nocif apparent.

Une exposition cutanée intense au liquide peut être mortelle. Quand l'exposition est moins importante, il peut y avoir irritation de la peau et des muqueuses.

Les transformations biochimiques les plus caractéristiques provoquées par l'acrylonitrile sont l'inhibition des enzymes sulfhydrylo-dépendantes (lactate-déshydrogénase, LDH (EC 1.1.1.27), la sorbitol-déshydrogénase, la SDH (EC 1.1.1.14), la pyruvate-oxydase (EC 1.2.3.3) et une baisse de concentration des groupements sulfhydryles du glutathion et des protéines dans le sang et divers organes, avec, pour résultat, des troubles de l'utilisation du glucose. Le cyanure engendré entraîne l'inhibition de la cytochrome-oxydase (EC 1.9.3.1), mais ce phénomène semble moins important que les troubles métaboliques indiqués ci-dessus, à un faible niveau d'exposition.

Quand l'exposition à l'acrylonitrile se double d'une exposition à certains solvants organiques, les effets toxiques peuvent être notablement aggravés.

L'acrylonitrile peut avoir des effets embryotoxiques et tératogènes, mais seulement à des niveaux proches de la dose toxique pour l'animal d'expérience en cause.

Il est probable que l'acrylonitrile n'est pas mutagène en soi mais que ses métabolites sont responsables des effets de ce type observés dans divers systèmes d'épreuve. Il est mutagène sur divers systèmes in vitro (systèmes bactériens et cultures cellulaires), mais il ne l'est pas in vivo (par exemple dans l'épreuve de létalité dominante).

Les résultats de plusieurs études effectuées sur l'animal à des doses extrêmement variées sont suffisants pour qu'on puisse soupçonner l'acrylonitrile d'être cancérigène vis-à-vis du rat.

1.1.7 Effets sur l'homme

Chez l'homme, les symptômes d'une surexposition ne sont pas spécifiques. Ils intéressent les voies digestives et respiratoires ainsi que le système nerveux central où l'on observe les symptômes suivants : céphalées, insomnie, nausées, vomissements, diarrhée, fatigue, ictère modéré et irritation et inflammation des voies respiratoires et des muqueuses. Dans les cas les plus graves, il peut y avoir perte de conscience et convulsions. On a enregistré des cas de mortalité après exposition à l'acrylonitrile, spécialement quand il est employé comme fumigant. Une exposition cutanée, spécialement à l'acrylonitrile liquide, peut déterminer de l'irritation, un érythème et des cloques. Une dermatite toxique et allergique est possible.

Les études épidémiologiques n'ont pas pu réellement démontrer l'existence chez l'homme d'une corrélation entre l'exposition à l'acrylonitrile et l'incidence des cancers, encore que cette corrélation ne soit pas incompatible avec les observations. Dans ces conditions, rien ne justifierait qu'on néglige les éléments de preuve qu'ont apportés les études faites sur les animaux.

Il convient donc de limiter l'exposition à l'acrylonitrile au minimum possible sur les lieux de travail et dans l'environnement général et d'éviter les contacts cutanés avec l'acrylonitrile liquide.

1.2 Recommandations en vue des recherches ultérieures

Le Groupe de travail a noté que des données intéressantes émanant de l'industrie n'ont pas été publiées encore qu'elles soient à la disposition des organismes nationaux et internationaux. L'intérêt de ces études s'en trouve grandement réduit puisque les milieux scientifiques en général et d'autres chercheurs de même spécialité ne sont pas en mesure d'en faire un examen critique.

Le Groupe a recommandé qu'il soit procédé aux études suivantes :

a) Amélioration et validation des techniques d'échantillonnage passif, eu égard plus spécialement aux substances gênantes;

b) Validation du dosage urinaire de l'acrylonitrile et des acides mercapturiques dérivés, en tant que méthode de

surveillance biologique d'exposition sur les lieux de travail, du point de vue des aspects analytiques et des conditions d'échantillonnage;

c) Etude du destin de l'acrylonitrile dans l'environnement y compris sa dégradation photochimique;

d) Poursuite de l'étude des mécanismes d'action et de la nature des effets toxiques aigus et chroniques dans des conditions correspondant à celles de l'exposition humaine;

e) Etudes relatives à la cancérogénicité de l'acrylonitrile chez d'autres espèces animales que le rat;

f) Poursuite de l'étude du métabolisme et de la toxicocinétique de l'acrylonitrile chez différentes espèces animales, en vue d'obtenir des données facilitant l'interprétation des résultats de la surveillance biologique chez l'homme;

g) Poursuite de l'examen des aspects immunitaires de l'action de l'acrylonitrile chez l'homme et les animaux;

h) Etudes complémentaires relatives aux effets de l'acrylonitrile sur la reproduction;

i) Etude des effets sur la reproduction et de la mutagénicité chez les personnes professionnellement exposées à l'acrylonitrile.

Pour effectuer une évaluation correcte des dangers de l'acrylonitrile sur la santé, il faudrait disposer de données épidémiologiques comportant des précisions suffisantes sur les niveaux d'exposition passés et actuels.

2. PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE

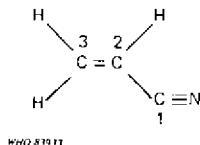
2.1 Propriétés physico-chimiques de l'acrylonitrile

2.1.1 Propriétés physiques

L'acrylonitrile ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N}$) est un liquide volatil, incolore et inflammable d'odeur douceâtre caractéristique. Il est légèrement soluble dans l'eau et miscible avec la plupart des solvants organiques (American Cyanamid, 1959). Les vapeurs sont explosives avec production de cyanure gazeux. Dans l'air à 25°C, les limites d'explosivité correspondent, en volume, à des concentrations de 3,05 % et de 17,0 % (Patty, 1963). Le seuil olfactif se situe en moyenne à 40,4 mg/m³ (18,6 ppm), avec pour valeurs extrêmes 0,007 et 109,4 mg/m³ (0,0031 à 50,4 ppm) (Baker, 1963). Les principales constantes physiques et propriétés de l'acrylonitrile sont récapitulées au tableau 1.

2.1.2 Propriétés chimiques

Formule développée :



Synonymes : cyanoéthylène, propène-nitrile, cyanure de vinyle.

Numéro d'enregistrement au CAS : 107-13-11.

Les réactions de l'acrylonitrile font intervenir la double liaison ($\text{C}=\text{C}$) et/ou le radical cyano (CN) (American Cyanamid, 1959). Les réactions de polymérisation aboutissent au polyacrylonitrile et les réactions de copolymérisation avec, par exemple, le styrène, le butadiène, les esters de l'acide acrylique ou de l'acide méthacrylique, donnent naissance à

Tableau 1. Propriétés physiques de l'acrylonitrile^a

aspect	liquide incolore
point d'ébullition	77,3°C sous 760 mm Hg
masse volumique	0,8060 (20°C), 0,8004 (25°C)
point d'éclair (en coupe ouverte tag) (en coupe fermée)	0°C -4,4°C
point de congélation	-83,55 + 0,05°C
température d'inflammation	481°C
masse moléculaire relative	53,06
coefficient de partage octanol/H ₂ O	0,12 ^b
odeur	légèrement âcre
indice de réfraction	$n_D^{25} = 1,3888$
solubilité dans l'eau ^c	7,2% (0°C) 7,35% (20°C) 7,9% (40°C)
tension de vapeur (mm Hg)	50 (8,7°C) 100 (23,5°C) 250 (45,5°C) 500 (64,7°C) 760 (77,3°C)
pression de vapeur partielle de l'azéotrope avec l'eau	$\log P = 7,518 - \frac{1644,7}{TK}$
coefficients de conversion pour la vapeur (25°C; 760 mm Hg)	1 mg/m ³ = 0,4605 ppm 1 ppm = 2,17 mg/m ³ 1 mg/litre d'eau = 1 ppm

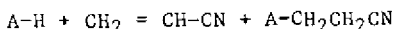
^a D'après American Cyanamid (1959, 1974).

^b D'après Dorigan et al. (1976); antilog de -0,92.

^c L'acrylonitrile est miscible à la plupart des solvants organiques.

diverses résines, au nitrile-caoutchouc et aux fibres acryliques ou modacryliques. L'hydratation aboutit à l'acide acrylique ou à l'acrylamide tandis que l'estérification donne naissance aux esters acryliques correspondants. Le couplage réducteur produit l'adiponitrile. Avec des composés contenant un ou plusieurs hydrogènes mobiles (molécules du type AH comme

on en rencontre dans les composés d'importance biologique qui renferment les groupements nucléophiles -CH, -NH et -SH), il se produit une cyanoéthylation :



(American Cyanamid, 1959). Cette réaction est particulièrement importante pour le sort de l'acrylonitrile dans les systèmes biologiques; on a montré que l'acrylonitrile se fixait sur les constituants tissulaires par liaison covalente (section 7.1.3.3). L'oxydation directe de l'acrylonitrile par les composés hydroperoxydés intéresse le groupement cyano de l'acrylonitrile encore que, dans les systèmes biologiques, il y ait probablement oxydation de la double liaison en nitrilo-oxyranne ($CH_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} CH-CN$) (Kopecky et al., 1980a,b).

Bien qu'aucune étude expérimentale n'ait été effectuée sur ce point, il est vraisemblable qu'une oléfine réactive comme l'acrylonitrile est oxydée dans l'atmosphère sous l'influence des rayons ultraviolets (UVR) ou d'espèces oxygénées actives (oxygène atomique, radicaux OH, ozone). La demi-vie de l'acrylonitrile dans l'atmosphère est estimée à 9-10 h (Suta, 1979).

La pureté de l'acrylonitrile technique dépasse 99 %. Sauf dans le cas de l'eau, la teneur en impuretés et stabilisants est de l'ordre du milligramme par kilogramme tout au plus. Les contaminants éventuels sont indiqués au tableau 2. L'acrylonitrile pur peut se polymériser spontanément selon un régime explosif en l'absence d'oxygène lorsqu'il est exposé à la lumière visible ou en présence d'alcalis (DuPont, 1977). Quand on le laisse reposer, il peut se colorer lentement en jaune, en particulier après exposition excessive à la lumière. L'eau améliorant la stabilité de l'acrylonitrile, le produit de qualité technique est protégé contre la polymérisation spontanée et le jaunissement par addition d'eau et d'éther monométhyle d'hydroquinone.

2.2 Méthodes d'analyse

La présente section est consacrée aux méthodes d'échantillonnage, à la conservation des échantillons et aux méthodes d'analyse de l'acrylonitrile et de ses métabolites. Les seuls produits de décomposition dont il est tenu compte sont ceux qui apparaissent in vivo puisqu'ils sont les seuls à avoir de l'importance pour l'évaluation du niveau d'exposition à l'acrylonitrile.

Tableau 2. Spécifications pour l'acrylonitrile
fournies par deux fabricants^a

Spécifications	DuPont	Monsanto
acétone, mg/kg max.	n.i. ^b	300
acétonitrile, mg/kg max.	500	500
aldéhyde, en acétaldéhyde, mg/kg max.	50	50
fer, mg/kg max.	0,1	0,2
acide cyanhydrique, mg/kg max.	10	5
peroxydes, en peroxyde d'hydrogène, mg/kg max.	0,3	1,0
eau, %	2,5-4,5	2,5-4,5
inhibiteur MEHQ ^c , mg/kg	35-50	35-50
acidité, en acide acétique, mg/kg max.	35	20
pH, solution aqueuse à 5%	5,5-7,5	n.i. ^b
matières non volatiles, mg/kg max.	100	100
indice de réfraction à 25°C	1,3880 - 1,3892	1,3880 - 1,3892
aspect	clair et fluide	clair et fluide

^a D'après DuPont (1977) et Monsanto (1977a).

^b n.i. = non indiqué.

^c MEHQ = écher monométhyle d'hydroquinone (méthylhydroquinone).

2.2.1 Méthodes d'échantillonnage

On utilise beaucoup des tubes à sorption pour le prélèvement de l'acrylonitrile présent dans l'air car il est ainsi possible d'obtenir des échantillons pendant une durée prolongée au niveau de la zone de respiration des travailleurs. Les échantillonneurs de gaz à adsorbants solides ont fait l'objet d'une étude critique de la part de Crisp (1980). Parmi ces adsorbants solides, les plus couramment utilisés sont le charbon actif, les polymères poreux ou le gel de silice. L'acrylonitrile ainsi capturé est ensuite désorbé,

généralement à l'aide d'un solvant (méthanol ou sulfure de carbone) ou par chauffage, puis dosé par chromatographie en phase gazeuse. On a mis au point divers dispositifs pour l'échantillonnage de l'air sur les lieux de travail. On peut par exemple porter pendant toute la durée du poste de travail, sans gêne excessive, un tube d'échantillonnage à sorption attaché à l'épaule et une pompe fixée à la ceinture. Muhtarova (1977) a rapporté des différences importantes entre les résultats d'un échantillonnage statique et ceux de la surveillance individuelle en milieu professionnel. L'échantillonnage individuel donne des résultats plus exacts. Les tubes détecteurs permettent de déterminer la concentration sectorielle, qui donne immédiatement une idée du niveau d'exposition (CIA, 1978; Grote et al., 1978).

Dans la méthode S156, très utilisée, du NIOSH (NIOSH, 1976), on fait passer un volume d'air connu dans un tube à charbon actif (comportant deux compartiments de façon qu'on puisse vérifier que la capacité d'adsorption n'a pas été saturée), la désorption à partir du charbon actif s'opérant ensuite sous l'action du méthanol pendant 30 min. La méthode a été validée par le NIOSH pour des concentrations allant de 17,5 à 70,0 mg/m³ (8,1-32,3 ppm) à 22°C et 760 mm Hg, en utilisant un échantillon de 20 litres; le coefficient de variation s'est montré égal à 0,073. Cependant, dès lors qu'on a soupçonné l'acrylonitrile d'être cancérigène pour l'homme (NIOSH, 1978), il a fallu doser ce composé à de plus faibles concentrations dans l'air. Moyennant une modification simple de la méthode S156 - emploi comme solvant de désorption d'une solution d'acétone à 2 % v/v dans le sulfure de carbone, Gagnon & Posner (1979) ont obtenu une sensibilité de 1,1 mg/m³ (0,5 ppm), en travaillant sur un échantillon d'air de 15 litres. Les échantillons sont stables pendant au moins une semaine, même en l'absence de stabilisant. Une méthode analogue, mise au point par le Midwest Research Institute pour l'échantillonnage de l'air à proximité des unités de production d'acrylonitrile (Going et al., 1979), comporte l'utilisation de tubes à charbon actif, le prélèvement d'air à raison de 1 litre/min, la désorption de l'échantillon par le sulfure de carbone et l'analyse par chromatographie en phase gazeuse. Cependant, une forte teneur en eau et la présence d'autres substances gênantes peuvent réduire le rendement de la capture sur charbon actif; ces problèmes peuvent être résolus par l'emploi comme adsorbant de polymères poreux et le recours à des techniques de désorption thermique (Campbell & Moore, 1979; United Kingdom Health and Safety Executive, 1981).

Si bon nombre des mesures de surveillance individuelle effectuées au titre de l'hygiène industrielle l'ont été à l'aide de ces méthodes, on a mis au point au cours des 3 ou 4 dernières années un nombre croissant d'échantillonneurs "passifs" (dosimètres de gaz) (Silverstein, 1977). Ces dispositifs ont l'avantage de ne pas comporter de pièces mobiles risquant de casser, de rendre inutile un étalonnage régulier du débit et de ne pas nécessiter de pompes coûteuses et encombrantes.

Benson & Boyce (1981) ainsi que Benson et al. (1981) ont décrit un dosimètre passif dans lequel l'acrylonitrile est adsorbé sur un polymère poreux (Porapak[®]N) logé dans une cartouche amovible puis dosé, après désorption thermique par chromatographie en phase gazeuse. Cet appareil donne de bons résultats pour la mesure de la concentration atmosphérique de l'acrylonitrile tant que la concentration de ce dernier ne tombe pas au-dessous de 8,7 mg/m³ (4 ppm) tandis que, à une concentration de 4,4 mg/m³ (2 ppm) on a enregistré une erreur de 40 %. Ces appareils sont aujourd'hui considérés comme aussi fiables que les méthodes plus traditionnelles utilisant un tube et une pompe (Rose & Perkins, 1982).

La méthode d'échantillonnage de l'espace de tête est utile pour doser l'acrylonitrile monomère résiduel dans les copolymères et les sous-produits, car elle est plus sensible (seuil de détection égal à 1,1 mg/m³ (0,5 ppm)) que l'injection directe (seuil de détection : 21,7 mg/m³ (10 ppm)) (Steichen, 1976). Elle repose sur l'établissement de l'équilibre entre un polymère solide et l'air, dans un récipient clos. Le monomère libre se répartit entre les deux phases, le polymère et l'air de l'"espace de tête", et l'on dose ensuite le monomère dans l'espace de tête (Steichen, 1976). Oomens (1980) indique comme seuil de détection de l'acrylonitrile la valeur de 0,02 mg/m³ (0,01 ppm) à l'aide d'une méthode analogue utilisant un détecteur phosphore-azote plus sensible et spécifique. La méthode a été appliquée au dosage de l'acrylonitrile monomère dans des solutions de copolymère (McNeal & Breder, 1981), des emballages en matière plastique et des boissons (Gawell, 1979). La méthode de Gawell convient pour le dosage de l'acrylonitrile à des concentrations pouvant descendre à 0,1 mg/kg dans les matières plastiques et à 0,005 mg/kg dans les boissons. La méthode a également été utilisée pour déterminer la concentration de l'acrylonitrile dans des solvants simulant un aliment (US FDA, 1977a) et, avec un seuil de détection de 0,5 mg/kg, dans des copolymères dérivés de l'acrylonitrile (Steichen, 1976).

Des méthodes de chromatographie en phase gazeuse avec enregistrement continu ont été mises au point pour la surveillance atmosphérique de l'acrylonitrile.

Les échantillons d'eau renfermant de l'acrylonitrile peuvent être acidifiés par l'acide sulfurique jusqu'à pH \leq à 4, puis conservés à 0°C jusqu'au moment de l'analyse (Going et al., 1979).

2.2.2 Méthodes d'analyse applicables au dosage de l'acrylonitrile

Le dosage de l'acrylonitrile peut se faire par diverses méthodes instrumentales : chromatographie en phase gazeuse, éventuellement chromatographie en phase liquide sous haute pression, spectroscopie infrarouge, polarographie et méthodes chimiques (titrimétrie et colorimétrie).

a) Chromatographie en phase gazeuse

C'est la méthode la plus souvent utilisée pour le dosage de l'acrylonitrile, particulièrement en liaison avec la méthode d'échantillonnage sur charbon actif. On a mis au point diverses techniques applicables aux différents types d'échantillons. Jusqu'à une époque récente, la quasi-totalité comportait une détection par ionisation de flammes, mais on s'intéresse aujourd'hui, pour le dosage de l'acrylonitrile, aux détecteurs thermo-ioniques spécifiques de l'azote (Shevchik, 1976) (par exemple, Etats-Unis FDA, 1977a; Gawell, 1979; McNeal & Breder, 1981).

Divers types de garnissages ont été évalués pour le dosage de l'acrylonitrile par chromatographie en phase gazeuse, par exemple dans l'air (Parsons & Mitzner, 1975; Russell, 1975) (tableau 3). Les garnissages en polymère poreux ont l'avantage de séparer l'acrylonitrile du méthanol (fréquemment utilisé pour désorber l'acrylonitrile du charbon actif) et d'être utiles pour l'injection directe des échantillons d'acrylonitrile aqueux.

On trouvera au tableau 4 des exemples de méthodes de chromatographie gazeuse applicables au dosage de l'acrylonitrile dans toute une série de produits et d'échantillons, avec l'indication du seuil de détection.

Tableau 3. Conditions d'utilisation de la chromatographie en phase gazeuse pour le dosage de l'acrylonitrile

Garnissage	Conditions ^a	Remarques	Références
Ténax	80°C, 15 ml/min N ₂ , -, 60 x 0,3 cm, Téflon	Utilisé par l'American Cyanamid pour l'analyse de l'eau	
0,4% de Carbowax 1500 sur Carbowax A	100°C, 30 ml/min He, -, 80 x 0,3 cm, acier inoxydable	Analyse du monomère résiduel dans l'espace de tête	Steichen (1976)
Porapak Q, granulométrie 50/80	155°C, 50 ml/min N ₂ , -, 120 x 0,6 cm, acier inoxydable	Méthode du NIOSH pour le dosage de l'acrylonitrile atmosphérique	NIOSH (1976)
Porapak Q, granulométrie 50/80	160°C, 30 ml/min N ₂ , 3,2 min, 150 x 0,3 cm, acier inoxydable	Mauvaise résolution par rapport au méthanol	Barrett (1974)
Porapak N, granulométrie 50/80	170°C, 40 ml/min N ₂ , 10,5 min, 270 x 0,3 cm, acier inoxydable	Séparé du pic du méthanol	Barrett (1974)
Chromosorb 101, granulométrie 50/60 ou polymère poreux styrène/divinylbenzène	110 à 200°C à 10°C/min, 2,5 ml/min He, 240 x 0,3 cm, acier inoxydable	Méthode approuvée par l'ASTM pour le dosage des nitriles dans l'eau	ASTM (1981)
Porapak Q, granulométrie 50/80	155°C, 50 ml/min He, 11,8 min, 360 x 0,3 cm, acier inoxydable	Utilisé avec piègeage sur colonne des produits de combustion	Bellar & Sigsby (1980)
Supelcoplex 10% Sp - 1000, granulométrie 60/80	150°C, 45 ml/min	Acrylonitrile plus divers produits organiques à l'état de vapeurs	Marano et al. (1978)

^a Température de la colonne, gaz vecteur et débit, temps de rétention, paramètres de la colonne.

Tableau 4. Dosage de l'acrylonitrile dans différents échantillons et produits

Source de l'échantillon	Seuil de détection	Références
solution aqueuse/ polyacrylonitrile	10 mg/kg	Rawatad & Nicholson (1982)
film enduit de chlorure de vinylidène et d'acrylonitrile	10 - 100 mg/kg	Reichle & Tengler (1968)
échantillon de denrées alimentaires	10 mg/kg	UK Ministry of Agriculture, Fisheries & Food (1982)
copolymères acryliques	0,01 - 0,02 mg/kg	UK Ministry of Agriculture, Fisheries & Food (1982)
boisson gazéifiée (simulée)	0,5 mg/kg 70 mg/kg	Streichen (1976) McNeal & Breder (1981)
résidus de fumigant dans des céréales et d'autres denrées alimentaires	1 mg/kg	McNeal & Breder (1982)
atmosphère d'usine de production d'acrylonitrile	0,1 mg/kg	Heuser & Scudmore (1969)
extrait par l'acétone de résines styrène-acrylonitriles	n.i.	Cincoella et al. (1981)
	1 mg/kg	US Consumer Product Safety Commission (1978)

n.i. = non indiqué.

La firme Borg-Warner Chemicals (1977) a mis au point un chromatographe à gaz à enregistrement continu qui permettrait de détecter la présence d'acrylonitrile à une concentration inférieure à $1,1 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm). Un chromatographe en phase gazeuse portatif utilisable pour doser l'acrylonitrile dans l'air a été mis au point par Vistron (communication personnelle, 1978) et un chromatographe à injection directe a été expérimenté par l'Union Carbide Corporation (1977); les premiers résultats indiquent un seuil de détection inférieur à $2,2 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm).

b) Chromatographie en phase liquide sous haute pression

Une méthode de chromatographie en phase liquide sous haute pression a été mise au point pour le dosage des résidus d'acrylonitrile monomère dans le polymère ou les fibres acryliques (US Consumer Product Safety Commission, 1978). Le polymère ou les fibres acryliques sont portés à une température supérieure à leur température de transition vitreuse et chauffés à reflux sous circulation d'eau continue. L'extrait est distillé puis analysé. Aucun contaminant gênant n'a été observé.

c) Spectrométrie infrarouge

Le dosage direct de l'acrylonitrile dans l'air par spectrométrie infrarouge, à la longueur d'onde de $10,49 \mu\text{m}$ (à 20°C et sous 760 mg Hg) dans une cellule à gaz de 250 cm , comporte un seuil de détection voisin de $0,5 \text{ ppm (v/v)}$. L'équipement est coûteux, fragile et son utilisation nécessite une main-d'oeuvre qualifiée. Jacobs & Syrjala (1978) ont recommandé l'emploi d'un analyseur infrarouge portatif pour la détection de l'acrylonitrile dans l'air "sur place", qui a un seuil de détection de $0,4 \text{ mg/m}^3$ (0,2 ppm).

d) Polarographie

La première description d'une méthode polarographique applicable au dosage de l'acrylonitrile est celle de Bird & Hale (1952). Berck (1960) a appliqué la méthode de Daues et Hamner (1957) pour doser des résidus d'acrylonitrile dans les noix. On s'est également servi de la polarographie pour analyser les extraits aqueux de copolymère styrène-acrylonitrile (Petrova et al., 1972), les fractions volatiles de ce même copolymère (Uhde & Koehler, 1967) et les eaux usées

industrielles (Ponomarev et al., 1974). La méthode mise au point par Rogaczewska (1964) avait une sensibilité de 10 mg/litre et de 40 mg/m³ pour le dosage de l'acrylonitrile en solution et dans l'air respectivement.

e) Méthodes colorimétriques

Dans une de ces méthodes, l'échantillon contenant de l'acrylonitrile est hydrolysé par une base forte à l'état d'ammoniaque, celle-ci étant ensuite dosée au moyen du réactif de Nessler (Rogaczewska, 1965; Aarato & Bittera, 1972). Cette méthode a un seuil de détection de l'ordre de 6 mg/m³ (3 ppm) dans l'air. La variante utilisant l'hypochlorite et le salicylate de sodium a un seuil de détection de 0,5 mg/m³ (Rogaczewska, 1976).

Dans une variante de la méthode hydrolytique, on se sert du peroxyde d'hydrogène en milieu acide pour doser l'acrylonitrile dans l'air (American Industrial Hygiene Association, 1970; Maddock et al., 1977). La sensibilité est de l'ordre de 20-300 µg par millilitre de solution adsorbante.

Une autre méthode colorimétrique repose sur la formation de bromure de cyanogène sous l'influence des rayons ultraviolets et la production d'une coloration rosée par couplage du bromure avec la benzidine dans une solution de pyridine. Avec cette méthode, Kanai & Hashimoto (1965) ont dosé l'acrylonitrile dans l'air expiré, le sang et les urines des animaux exposés. Cette méthode a par la suite été appliquée au dosage de l'acrylonitrile dans l'air (Krynska, 1970; Tada, 1971; Russkih, 1972, 1973) avec un seuil de détection de 0,4-0,5 mg/m³, et dans les aliments (Kroeller, 1970) et les eaux usées (Ghersin et al., 1969) avec un seuil de détection de 2 mg/litre. Quand l'échantillon renferme à la fois de l'acrylonitrile et du cyanure, il faut éliminer ce dernier avant l'analyse (Aldridge, 1944; Bruce et al., 1955; Kanai & Hashimoto, 1965).

f) Méthodes titrimétriques

Haslam & Newlands (1955) ont décrit une méthode titrimétrique reposant sur la cyano-éthylation d'un thiol (le lauryl-mercaptan) par l'acrylonitrile. On ajoute à l'échantillon d'acrylonitrile un excès du thiol et, une fois la réaction terminée, on procède à son dosage par titrage iodométrique ou ampérométrique ou au moyen du réactif d'Ellman. Cette méthode a l'avantage d'être spécifique mais elle n'est pas suffisamment rapide ni sensible.

La méthode titrimétrique mise au point par Terent'ev & Obtemperanskaya (1956) pour le dosage de l'acrylonitrile est fondée sur la libération d'hydroxyde de sodium par réaction de l'acrylonitrile sur le sulfite de sodium. Une variante de cette méthode sur papier réactif a récemment été décrite par Rajendran & Muthu (1981). Elle est employée pour le dosage de l'acrylonitrile dans l'air et dans les denrées alimentaires conservées par fumigation.

g) Autres méthodes d'analyse

Les autres méthodes sont rarement utilisées. La méthode spectrophotométrique de Hall & Stevens (1977) dans laquelle la formation d'un complexe pyridine-acrylonitrile est observé à 435,4 nm, présente l'inconvénient d'être faussée par le cyanure qu'il faut donc éliminer au préalable de la solution.

2.2.2.1 Dosage de l'acrylonitrile et de ses métabolites dans les produits biologiques

a) Acrylonitrile dans les urines

Sato et al. (1975) ont adapté la méthode d'Aldridge (1944) : l'acrylonitrile contenu dans les urines est séparé par distillation azeotropique puis dosé par chromatographie en phase gazeuse. Le seuil de détection est de 5 µg/litre.

Plus récemment, Houthuijs et al. (1982) ont mis au point une méthode chromatographique utilisant l'espace de tête, qui a un seuil de détection de 2 µg/litre. On utilise des fractions aliquotes d'urine de 2 ml dans des fioles de 25 ml et on laisse s'établir l'équilibre à 90°C pendant 3-5 h; la phase vapeur est injectée automatiquement dans un chromatographe en phase gazeuse comportant une colonne Carbowax (15 %) et un détecteur spécifique du phosphore et de l'azote.

b) Métabolites de l'acrylonitrile dans les urines

i) Acides mercapturiques dérivés de l'acrylonitrile

Une méthode de chromatographie en phase gazeuse a été mise au point par Draminski & Trojanowska (sous presse) pour le dosage de l'acide cyano-2 éthylmercapturique dans les urines de travailleurs exposés à l'acrylonitrile. L'acide mercapturique est extrait des urines puis transformé en ester

méthylque par le diazométhane. La précision de la méthode est de 10 % quand la teneur des urines en acide cyano-2 éthyl-mercapturique se situe entre 50 et 350 mg/litre.

Une méthode générale applicable au dosage des acides mercapturiques totaux (et plus généralement au dosage de la quantité totale de thio-éthers) dans les urines a été décrite par Seutter-Berlage et al. (1977, 1978) puis modifiée par Van Doorn et al. (1979) et Buffoni et al. (1982). Une fois déprotéinée, l'urine est hydrolysée en présence d'hydroxyde de sodium pendant 50 min à 100 °C; cette réaction transforme les acides mercapturiques (et de façon générale, tous les thio-éthers) en thiols homologues. Après refroidissement et acidification, les groupements SH sont titrés par la méthode d'Ellman (1959).

ii) Taux de thiocyanate

Une méthode colorimétrique (avec formation d'un complexe coloré de thiocyanate avec l'ion ferrique) a été mise au point en 1943 (Lawton et al., 1943).

Tout récemment, Imanari et al. (1982) ont utilisé pour ce type de dosage la chromatographie en phase liquide à haute performance, en utilisant un échangeur d'ions à base forte. On a constaté que la méthode permettait de bien distinguer la concentration urinaire du thiocyanate chez les fumeurs et les non-fumeurs.

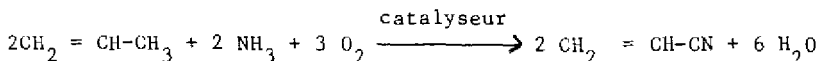
3. SOURCES D'EXPOSITION A L'ACRYLONITRILE DANS L'INDUSTRIE ET DANS L'ENVIRONNEMENT

3.1 Sources naturelles

L'acrylonitrile n'existe pas à l'état naturel.

3.2 Techniques industrielles, statistiques de production et projections

A l'heure actuelle, la production de l'acrylonitrile se fait par ammonio-oxydation catalytique du propylène en phase vapeur (Idol, 1974) :



Le catalyseur le plus fréquemment utilisé est le phosphomolybdate de bismuth. Les principaux sous-produits sont l'acétonitrile et le cyanure d'hydrogène (acide cyanhydrique). Antérieurement, on utilisait pour la production de l'acrylonitrile : i) l'addition catalytique du cyanure d'hydrogène sur l'acétylène; ii) la déshydratation catalytique de la cyanhydrine; et iii) la réaction catalytique du propylène sur le monoxyde d'azote. Ces procédés ne sont plus utilisés par les principaux fabricants du monde.

En 1976, la production connue d'acrylonitrile était d'environ 2,4 millions de tonnes (CIRC, 1979). Sur ce total, 0,69 millions de tonnes provenaient des Etats-Unis d'Amérique, 0,92 de l'Europe de l'ouest et 0,63 du Japon. La production de l'Europe de l'est et de l'URSS n'est pas connue.

En moyenne, la production d'acrylonitrile a augmenté d'environ 11 % par an de 1965 à 1975 (Anonyme, 1977). Alors qu'on s'attendait à une poursuite de la croissance au début des années 80, par suite d'une demande accrue de polyacrylamide pour la récupération des huiles tertiaires (Pujado et al., 1977), tel n'a pas été le cas par suite de la récession générale du commerce mondial. Pour l'Europe de l'ouest, la production en 1981 a été de l'ordre de 800 000 tonnes (communication personnelle), soit à peu près 15 % de moins qu'en 1976.

3.3 Utilisations

Les utilisations de l'acrylonitrile et de ses dérivés sont présentées au tableau 5 (CIRC, 1979) pour les Etats-Unis d'Amérique en 1976 et l'Europe de l'ouest en 1977.

Tableau 5. Utilisations de l'acrylonitrile et des produits dérivés aux Etats-Unis d'Amérique (1976) et en Europe de l'ouest (1977)^a

Produit	Pourcentage de la production d'acrylonitrile		Pourcentage de la production du produit considéré
	Etats-Unis d'Amérique	Europe de l'ouest	
fibres acryliques et modacryliques	48	68	82 - habillement et ameublement 18 - exportation
résines acrylonitrile-butadiène-styrène et acrylonitrile-styrène	21	15	88 - garnitures, pièces de véhicules automobiles, etc. 12 - tableaux de bord des automobiles, articles domestiques etc.
adiponitrile	12	--	principalement hexaméthylène-diamine
autres produits	19	17	21 - élastomères à base de nitrile 21 - acrylamide 16 - résines protectrices 42 - polyéthers polymérisés, polyols, diamines de la série grasse, etc.

^a D'après CIRC (1979).

Mélangé au tétrachlorure de carbone, l'acrylonitrile a également été utilisé pour la fumigation du tabac (Berg, réd., 1977) et du matériel dans la minoterie et la panification.

Les pesticides contenant de l'acrylonitrile ont été retirés du marché par les fabricants. De l'acrylonitrile polymérisé ou copolymérisé entre dans la composition de produits destinés à être en contact avec les denrées alimentaires, par exemple : i) enduits en résines vinyliques;

ii) adhésifs; iii) cellophane; iv) constituants du papier et du carton (emploi limité); v) films en polyoléfines; vi) élastomères - pour un usage répété; et vii) plastiques acryliques et vinyliques rigides, semi-rigides et modifiés. Aux Etats-Unis d'Amérique, la quantité d'acryliques ne peut pas dépasser la quantité normalement nécessaire pour obtenir l'effet recherché (US FDA, 1977b).

La teneur en acrylonitrile des récipients fabriqués à partir de copolymères d'acrylonitrile a fait l'objet d'une mise au point (US FDA, 1977a), de même que la possibilité d'une migration de l'acrylonitrile dans les aliments et les boissons. L'emploi de copolymères d'acrylonitrile dans le conditionnement des boissons a été interdit aux Etats-Unis d'Amérique en septembre 1977.

Au Canada, la Food and Drugs Act and Regulations (1982) interdit la vente des aliments dont l'emballage contient de l'acrylonitrile susceptible de passer dans la denrée alimentaire.

Le tableau 6 indique la concentration des résidus d'acrylonitrile dans plusieurs polymères, certains dérivés de l'acrylonitrile et des produits fumigés avec ce composé (US Consumer Product Safety Commission, 1978).

Tableau 6. Concentration des résidus d'acrylonitrile dans divers produits

Produit	Teneur en acrylonitrile	
fibres acryliques et modacryliques	1	mg/kg ^a
résines acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS)	30-50	mg/kg ^a
résines styrène-acrylonitrile (SA)	15	mg/kg ^a
nitrile-caoutchouc et latex	0-750	mg/kg ^a
acrylamide	25-50	mg/kg ^a
polyéthers, polyols	100-300	mg/kg ^a
noix écalées	0-8,5	mg/kg ^b
cigarettes américaines (sans filtre)	1-2	mg/100 cigarettes ^c

^a D'après US Consumer Product Safety Commission (1978).

^b 38 jours après la fumigation à l'aide d'un mélange d'acrylonitrile et de tétrachlorure de carbone (Berck, 1960).

^c D'après Buérin et al. (1974); Wynder & Hoffmann (1967).

Aux Etats-Unis d'Amérique, on a estimé en 1974 que les émissions totales des unités de production d'acrylonitrile représentaient environ 2,2 % de la production totale (tableau 7) (Patterson et al., 1976). D'après des estimations plus récentes (Suta, communication personnelle, 1982) et après l'introduction d'une réglementation plus rigoureuse en la matière, il y aurait eu une modification des émissions et notamment une réduction globale de leur volume (1981, 800 tonnes pour la production d'acrylonitrile et 3000 tonnes pour la fabrication des produits finis).

Tableau 7. Emissions d'acrylonitrile à partir des usines, aux Etats-Unis d'Amérique, en 1974^a

Sources	Emissions (tonnes)
production d'acrylonitrile	6 400
fabrication des produits finis	5 900
stockage en vrac	1 800
émission totale	14 100

^a D'après Patterson et al. (1976).

3.4 Elimination des déchets

La libération d'acrylonitrile dans l'environnement se produit également en cours de stockage, de transport, de transfert et d'utilisation finale. Une étude détaillée concernant la pénétration de l'acrylonitrile dans le milieu ambiant a été effectuée pour le compte de l'EPA par le Midwest Research Institute (Going et al., 1979). Des échantillons d'air, d'eau et de terre ont été prélevés à l'intérieur et au voisinage d'unités de production d'acrylonitrile, d'acrylamide et de résines, fibres et élastomères dérivés de l'acrylonitrile.

La production de l'acrylonitrile s'accompagne de la formation des déchets suivants : déchets gazeux, déchets liquides (fonds de colonne - eaux usées, acétonitrile, fractions lourdes, acétonitrile brut, cyanure d'hydrogène); et déchets solides (granulés de catalyseurs et polymères organiques). Trois types de méthodes d'élimination sur place ont été décrites par Hughes et Horn (1977) : a) l'utilisation de torchères; b) l'incinération; et c) la décantation ou l'injection dans des puits profonds.

Une bonne partie des déchets liquides des usines de fabrication d'acrylonitrile est déversée directement dans des puits profonds, après hydrolyse alcaline préliminaire, l'effluent biodégradable étant évacué dans les installations de traitement du service public. Dans certains cas, les déchets organiques sont incinérés (Lowenbach et al., 1978).

L'injection dans des puits profonds n'est plus admise aux Etats-Unis d'Amérique; de façon à limiter le forage de nouveaux puits, le renouvellement des permis est imposé aux responsables des établissements industriels polluants (US EPA, 1977).

Lowenbach et al. (1978) ont procédé à une étude détaillée des autres méthodes - biologiques, chimiques et physiques - utilisables pour le traitement des eaux usées provenant de la fabrication de l'acrylonitrile, mais un examen détaillé de ces méthodes sortirait du cadre du présent rapport.

3.5 Déversements accidentels

De l'acrylonitrile peut être déversé dans l'environnement à la suite d'accidents. Le temps de demi-décomposition de ce produit dans l'air est estimé à 9-10 h (section 2.1.2). Dans l'eau, il est estimé, d'après l'épreuve de la DBO, à 5-7 jours. Ces valeurs donnent donc en principe à penser que le déversement accidentel de petites quantités est sans gravité; cependant, une concentration initialement élevée de l'acrylonitrile peut avoir localement des effets graves. Aucune bioaccumulation ni concentration par la chaîne alimentaire n'ont été observées (Etats-Unis, Department of Transportation, 1974), mais on a noté que la concentration de l'acrylonitrile dans les eaux souterraines augmentait lors des pluies plusieurs mois après un déversement accidentel. La persistance de l'acrylonitrile dans l'eau de puits situés à une trentaine de mètres de l'endroit où 91 000 litres d'acrylonitrile s'étaient échappés d'un camion-citerne, a été suivie pendant environ 1 an (Miller & Villaume, 1978). Rien n'a été

fait pendant 108 jours pour tenter de circonscrire ou de nettoyer la zone de déversement et, pendant cette période, on a relevé dans l'eau de 5 puits des concentrations allant de 46 à 3520 mg/litre. Le 108^e jour, le sol contaminé a été enlevé sans toutefois que la concentration d'acrylonitrile ne cesse d'augmenter dans certains puits. Les teneurs se sont mises à rediminuer au bout d'environ 170 jours, lorsqu'on a pompé les eaux souterraines contaminées; dans un échantillon de ces eaux, on a trouvé une concentration d'acrylonitrile égale à 144 mg/l. Il se peut que la concentration élevée d'acrylonitrile résultant de ce déversement accidentel ait entraîné la destruction de bactéries, empêchant ainsi la dégradation biologique. Cependant, la teneur du sol ou de l'eau en micro-organismes n'a pas été mesurée.

3.6 Persistance dans l'environnement

L'acrylonitrile est facilement dégradé par les micro-organismes anaérobies acclimatés (Mills & Stack, 1955). La dégradation aérobie par les boues activées est terminée au bout de 20 jours (Miller & Vuillaume, 1978; Freeman et al., 1981). Après aération des boues activées, la concentration résiduelle ne dépasse pas 0,1 mg/kg. On a établi que l'acrylonitrile provoquait l'inhibition des organismes anaérobies. (Pour la toxicité à l'égard des poissons, voir tableau 11, p.67).

4. SOURCES INDUSTRIELLES ET ENVIRONNEMENTALES ET NIVEAUX D'EXPOSITION

4.1 Exposition de la population générale

4.1.1 Air

Le risque d'exposition à un air pollué par l'acrylonitrile se limite aux personnes qui habitent à proximité des unités de production du monomère et de ses dérivés. Au voisinage de deux de ces unités, on a observé des concentrations élevées de monomère, allant de 390 à 608 mg/m³ (180-280 ppm) à proximité des événements des navires et des citernes de stockage (Sato et al., 1979). Going et al. (1979) ont dosé l'acrylonitrile dans des échantillons d'air, de terre, d'eau et de sédiments recueillis sur le périmètre de 11 établissements industriels. La concentration atmosphérique de l'acrylonitrile allait de moins de 0,1 à 325 µg/m³; les valeurs les plus élevées ont été observées pour une usine de fabrication de résine acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS) et d'une usine de fabrication d'acrylonitrile/acrylamide. La présence d'acrylonitrile était fortement corrélée avec le régime des vents, les valeurs maximales s'observant sous le vent de l'usine ou par vent de travers, mais à proximité immédiate. L'air contenait également des xylènes de l'éthylbenzène, des dichlorobenzènes, du toluène, des triméthyl-benzènes et du styrène.

4.1.2 Eau

On a relevé la présence d'acrylonitrile dans les effluents rejetés par des usines de fabrication de produits chimiques et de latex (Shackelford & Keith, 1976) et, à raison de 0,1 g/l, dans les effluents d'une usine de fabrication de fibres acryliques aux Etats-Unis d'Amérique (Europ-Cost, 1976). A proximité de 11 établissements industriels (Going et al., 1979), les plus fortes valeurs de la concentration de l'acrylonitrile dans l'eau ont été notées dans le cas d'une usine de fabrication de fibres acryliques/modacryliques et d'une usine de fabrication d'élastomères à base de nitriles, avec des valeurs de 3,5 et 4,3 mg/l respectivement. Apparemment, il n'y avait pas de corrélation entre les concentrations de l'acrylonitrile dans l'air et dans l'eau. Aucune trace d'acrylonitrile n'a

été trouvée dans le sol ni les sédiments. Les échantillons d'eau provenant de certaines usines renfermaient également du propionitrile.

4.1.3 Denrées alimentaires

On a signalé des cas de contamination des produits alimentaires à partir de l'emballage, un polymère contenant de l'acrylonitrile libre. A la suite d'une étude sur la migration de l'acrylonitrile à partir des résines ABS et AS, Tatsuno et al. (1979) sont arrivés à la conclusion que la conservation prolongée d'aliments dans un emballage à base de ce type de résine pouvait se traduire par la présence d'acrylonitrile dans les denrées alimentaires, à une concentration allant jusqu'à 0,05 mg/kg. D'autres études sur des solvants simulant des produits alimentaires ont montré que la migration de l'acrylonitrile était possible, à partir des résines ABS ou AS, dans l'acide acétique à 4 %, l'éthanol à 20 %, l'heptane et l'huile d'olive; les auteurs en ont conclu qu'il faut proscrire l'emploi de matériaux d'emballage ayant une teneur en acrylonitrile dépassant 10 mg/kg pour le conditionnement de denrées alimentaires renfermant de l'alcool (Tatsuno et al., 1980). Les résines constituées de copolymères d'acrylonitrile et d'autres monomères (par exemple l'acrylate de méthyle) ne sont plus utilisées aux Etats-Unis d'Amérique pour le flaconnage des boissons (US FDA, 1977a). Dans une étude effectuée en Suède, la quantité d'acrylonitrile monomère trouvée dans des flacons de polyacrylonitrile allait de 2 à 5 mg/kg. Dans les boissons, la concentration était généralement de 0,002-0,003 mg/kg bien que la valeur élevée de 0,009 mg/kg ait été observée dans deux échantillons (Vaz, 1981, communication personnelle). D'après les résultats d'une enquête officielle sur la teneur des aliments en acrylonitrile, il semble que l'apport moyen d'acrylonitrile au Royaume-Uni soit inférieur à 0,3 µg par personne et par jour (Royaume-Uni, Ministry of Agriculture, Fisheries & Food, 1982).

Dans des produits alimentaires secs conservés par fumigation à l'acrylonitrile à la concentration de 10 g/m³, la concentration de ce produit allait de 0 à 19 mg/kg. L'étude a été effectuée en utilisant de l'acrylonitrile radioactif et a permis de constater que la teneur en acrylonitrile dans les aliments stockés diminuait de 30-70 % sur une durée de 2 mois (Pfeilsticker et al., 1977).

4.1.4 Autres sources d'exposition

De l'acrylonitrile monomère libre se rencontre à des concentrations variables dans les polyacrylonitriles du commerce : moins de 1 mg/kg dans les fibres acryliques et modacryliques, 15 mg/kg dans les résines AS, 30-50 mg/kg dans les résines ABS et 0-750 mg/kg dans le nitrile-caoutchouc et les produits à base de latex (Etats-Unis, Consumer Product Safety Commission, 1978).

Une autre source possible d'exposition environnementale à l'acrylonitrile est liée aux déversements accidentels au cours de transport. La fréquence annuelle de ces accidents a été estimée à 0,0117 pour le transport par chalands, 0,063 pour le transport par camions et 0,17 pour le transport ferroviaire (Miller & Villaume, 1978). Autrement dit, il y aurait dans ce dernier cas un accident tous les 6 ans environ.

4.2 Exposition professionnelle

En 1976, on estime que le nombre de travailleurs très sérieusement exposés à l'acrylonitrile aux Etats-Unis d'Amérique a atteint le chiffre de 12 000 tandis que 125 000 travailleurs ont sans doute été exposés dans une certaine mesure (Miller & Villaume, 1978). On a également estimé à pas moins de 400 000 le nombre de personnes qui, du fait de leur profession, ont été en contact avec de l'acrylonitrile cette même année. Le tableau 8 donne des exemples d'exposition à ce produit dans plusieurs pays.

L'abaissement, dans plusieurs pays, de la limite d'exposition admissible devrait avoir réduit l'exposition excessive à l'acrylonitrile en milieu professionnel.

Etant donné que les vapeurs d'acrylonitrile ont une masse spécifique deux fois plus élevée que celle de l'air, les déversements et fuites dans un bâtiment fermé risquent d'entraîner une accumulation nocive de vapeurs, spécialement aux points bas (Baxter, 1979). Le même auteur décrit divers moyens permettant de se prémunir contre ce phénomène, par exemple l'utilisation de joints mécaniques doubles, l'installation de réseaux de drainage en conduites fermées, une bonne ventilation des locaux, etc. Les usines doivent être conçues de façon à empêcher l'acrylonitrile de se répandre, que ce soit sous forme liquide ou sous forme de vapeurs.

Un code de bonne pratique a récemment été publié en vue d'assurer la sécurité des installations grâce à une conception

Tableau 8. Concentration atmosphérique de l'acrylonitrile sur les lieux de travail

Opération	Concentration atmosphérique de l'acrylonitrile sur les lieux de travail (mg/m ³)		Références
	Concentration moyenne	Valeurs extrêmes	
Production d'acrylonitrile pendant le chargement (à l'air libre) à proximité des citernes de stockage ou des pompes	5 - 0,5 ^b	-	Zotova (1975a)
	5	0,2 - 60	Cincolella et al. (1981)
	45	4 - 125	Cincolella et al. (1981)
	-	4,2 - 7,2	Gineeva et al. (1977)
Production de fibres acryliques	-	3 - 20	Orusev et al. (1973)
	-	<11	Enikeeva et al. (1976)
	-	<11	Sakurai & Kusumota (1972)
	-	<4,5	Sakurai et al. (1978)
	4,6 - 31 ^{a,1} 0,2 - 9,1 ^{a,1}	<2,2 - 14,3	
polymérisation	8	<4 - 120	Czajkowska et al. (1969)
	<4	<1 - 110	Lodz Sanit. Inspeç. Survey (1981)
	25	2 - 103	Cincolella et al. (1981)
filature	6	1,5 - 20	Czajkowska et al. (1969)
	<4	<1 - 110	Lodz Sanit. Inspeç. Survey (1981)
	9,5		Sakurai et al. (1978)

Tableau 8 (suite)

Opération	Concentration atmosphérique de l'acrylonitrile sur les lieux de travail (mg/m ³) Concentration moyenne Valeurs extrêmes	Références
Unité de production de plastiques thermodurcissables	1,4	Scupakas (1968)
Fabrique de chaussures en caoutchouc	1 - 11	Volkeva & Bagdinov (1969)
Transformations chimiques non précisée	0,6 - 6	Babanov et al. (1959)
Production de résines ABS	4 _{a,1,1} , 1	Iwasaki et al. (1980)
polymérisation	30	Cincoiella et al. (1981)
Production de nitrile-caoutchouc		
caoutchouc-polymérisation nettoyage des réacteurs	4 36 _E	Cincoiella et al. (1981) Cincoiella et al. (1981)
Dispersion acryliques (production de latex par polymérisation)	78	Cincoiella et al. (1981)

^a Evaluation portant sur au moins deux usines.

^b Concentration moyenne sur 5 ans.

^c Concentration moyenne pondérée par rapport au temps.

^E Concentration instantanée.

1
3
9
1

et à une construction adéquates et à des méthodes d'exploitation satisfaisantes (CIA, 1978). L'OSHA (1981) a adopté des normes détaillées visant à assurer la sécurité des travailleurs dans l'industrie de l'acrylonitrile portant notamment sur les points suivants : manipulation, conception mécanique et pratiques de travail, contrôles, respect des consignes, équipement protecteur individuel, bonne tenue des lieux, formation et information du personnel, signes et inscriptions, etc.

L'exposition à l'acrylonitrile peut également se faire par contact cutané. On a montré que l'acrylonitrile contaminait la peau des ouvriers, leurs vêtements et outils, ainsi que les machines, les murs, les fenêtres, les garde-fous, les manivelles, etc., sur les lieux de travail et qu'il n'était pas facile à éliminer. L'utilisation d'une pâte protectrice constituée de savon ordinaire, d'huile minérale, de glycérine et de kaolin permettrait de réduire de 67 % la contamination de la paume des mains (Zotova, 1975a).

L'acrylonitrile peut traverser les vêtements et les chaussures de cuir (American Cyanamid, 1976). Le contact de la peau avec l'acrylonitrile liquide peut déterminer des lésions cutanées locales, une dermatite sévère et une intoxication générale, de sorte qu'il est indispensable d'éliminer tout risque grâce à une hygiène industrielle rigoureuse.

4.3 Estimation de l'exposition humaine à tous les compartiments de l'environnement

Le plus grand risque d'exposition est associé à la fabrication et à l'emploi de l'acrylonitrile en milieu professionnel. L'exposition à l'acrylonitrile contenu dans l'atmosphère représente apparemment le risque d'exposition le plus élevé pour la population générale à proximité des établissements industriels; le risque d'exposition par l'intermédiaire de l'eau et des aliments semble relativement faible.

5. CHIMIOBIOCINETIQUES ET METABOLISME

5.1 Absorption

5.1.1 Etudes sur l'homme

5.1.1.1 Apport par inhalation

Chez 3 volontaires exposés pendant 4 h au maximum à l'acrylonitrile à la concentration de 20 mg/m³, la proportion de ce produit retenu dans les voies respiratoires a été de 46 ± 1,6 %, sans changement tout au long de la période d'inhalation (Rogaczewska & Piotrowski, 1968).

5.1.1.2 Absorption percutanée

Rogaczewska & Piotrowski (1968) ont appliqué de l'acrylonitrile liquide sur la peau de l'avant-bras chez 4 volontaires et estimé que la vitesse de résorption était en moyenne de 0,6 mg/cm² par heure.

5.1.1.3 Apport par d'autres voies

On ne possède pas de données sur ce sujet.

5.1.2 Expérimentation animale

5.1.2.1 Apport par inhalation

Young et al. (1977) ont étudié la récupération d'acrylonitrile marqué au ¹⁴C chez des rats exposés pendant 6 h à une concentration de 11 ou de 220 mg/m³ (5 ou 100 ppm) dans une chambre permettant l'inhalation uniquement par le nez. Au cours des 9 premiers jours après le début de l'inhalation, 82,2 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines dans le cas de la dose la plus élevée et 68,5 % dans celui de la dose la plus faible, tandis qu'on retrouvait 3-4 % dans les matières fécales et 6 % et 2,6 %, respectivement, dans le ¹⁴CO₂ expiré.

5.1.2.2 Absorption percutanée

Sur 6 lapins à qui l'on faisait respirer de l'air pur tandis que leur peau (315-350 cm²) était exposée à une atmosphère contenant de l'acrylonitrile, 3 ont survécu, en

présence d'une concentration de 1-4,2 g/m³, tandis que 3 autres sont morts dans un délai de 2,5-4 h, en présence d'une concentration de 44-62 g/m³. L'exposition par inhalation d'air contenant 0,58-0,67 g/m³ d'acrylonitrile a été fatale pour 3 lapins au bout de 2-3 h (Rogaczewska, 1975). Au vu de ces résultats, l'auteur a estimé que l'absorption percutanée de vapeur est environ 100 fois moins efficace que l'absorption pulmonaire. L'immersion de l'oreille d'un lapin dans l'acrylonitrile liquide a été fatale pour l'animal en quelques heures (Rogaczewska, 1971).

L'administration sous-cutanée (sc) ou intraveineuse (iv) de ¹⁴C-acrylonitrile, à des rats, à raison de 0,5 mmole/kg de poids corporel, a été suivie au cours des 4 premières heures d'une élimination de la radioactivité plus rapide et plus importante qu'après une administration orale (Gut et al., 1980).

5.1.2.3 Apport par d'autres voies

Young et al. (1977) ont calculé que, après administration orale de 0,1 ou de 10 mg de ¹⁴C-acrylonitrile par kilogramme de poids corporel, la proportion d'acrylonitrile absorbée était de 85-100 %. La vitesse d'absorption était plus faible chez les rats après administration orale qu'après administration sous-cutanée ou intrapéritonéale (Nerudova et al., 1980a; Gut et al., 1981). Après administration ip, la concentration sanguine de l'acrylonitrile a atteint son maximum en quelques minutes avant de diminuer rapidement (Nerudova et al., 1980a; Gut et al., 1981). Après administration ip ou orale de 1,2-¹⁴C-acrylonitrile ou de ¹⁴C-acrylonitrile à des rats, on a retrouvé dans les 24 h 82-93 % de la radioactivité dans les urines et environ 3-7 % du produit initial dans l'air exhalé (Sapota, 1982).

5.2 Distribution et toxicocinétique

5.2.1 Etudes sur l'homme

Il n'existe pas de données sur le sujet.

5.2.2 Expérimentation animale

La concentration de l'acrylonitrile atteint dans le sang et le foie une valeur plus élevée après administration iv ou ip qu'après administration orale; cette concentration baisse

rapidement dans le sang ($t_{0,5} = 19$ min) de même que dans le foie ($t_{0,5} = 15$ min après administration iv et 21 min après administration ip) (Nerudova et al., 1980a; Gut et al., 1981). L'hémikrèse apparente ($t_{0,5}$) après administration orale est de 61 min dans le sang et de 70 min dans le foie, mais cela tient, semble-t-il, à la lenteur de l'absorption et non à celle de l'élimination. Après administration orale, iv ou ip, la surface sous la courbe concentration d'acrylonitrile/temps était plus élevée dans le cas du sang que dans celui du foie (Gut et al., 1981), ce qui témoigne d'une transformation rapide de l'acrylonitrile au niveau hépatique. L'extrapolation jusqu'à l'instant zéro de la courbe de concentration sanguine de l'acrylonitrile après administration ip ou iv chez des rats a montré que le volume apparent de distribution était égal à l'unité et que la concentration de l'acrylonitrile libre dans le reste de l'organisme n'était probablement pas plus élevée que dans le sang (Nerudova et al., 1980a).

Young et al. (1977) ont suivi la distribution de la radioactivité chez des rats à qui ils avaient administré une seule dose de ^{14}C -acrylonitrile, par voie orale ou iv. Une activité a été observée dans les poumons, le foie, les reins, l'estomac, les intestins, les muscles squelettiques, le sang et les autres organes et tissus, mais, quelles que soient la dose ou la voie d'administration, c'est dans les érythrocytes, la peau et l'estomac qu'on a relevé la plus forte activité. L'activité élevée observée dans la paroi de l'estomac après administration iv confirme l'observation de Nerudova et al. (1980a) selon qui, après administration iv, l'acrylonitrile est excrété dans la lumière stomacale.

Après une seule administration, par voie orale ou intrapéritonéale, de 1,2- ^{14}C -acrylonitrile ou de ^{14}C -acrylonitrile à des rats, la majeure partie du carbone-14 retrouvé dans les tissus était associée aux érythrocytes, au foie et aux reins, tandis que des valeurs plus faibles ont été observées dans le poumon et le cerveau. Dans les érythrocytes, la rétention du carbone-14 était encore importante 48 h après l'administration. On a noté des différences importantes dans la vitesse d'élimination du ^{14}C à partir des tissus, après administration par voie orale de 1,2- ^{14}C -acrylonitrile ou de ^{14}C -acrylonitrile (Sapota & Draminski, 1981; Sapota, 1982).

Après administration par voie orale de ^{14}C -acrylonitrile à des rats, on a constaté que le carbone-14 retrouvé dans les érythrocytes était lié par covalence aux protéines

cytoplasmiques et membranaires, tandis que 90 % de la radioactivité provenant, dans les érythrocytes, du cyanure de potassium était contenue dans la fraction hémique de l'hémoglobine (Farooqui & Ahmed, 1982).

Après une seule injection ip de 2,3-¹⁴C-acrylonitrile à des rats mâles, l'activité atteignait en général sa valeur maximale dans le sang, présentant une valeur intermédiaire dans la rate, le foie et le rein et des valeurs plus faibles dans les autres tissus. Le pourcentage de la dose encore présente dans l'organisme au bout de 9 jours a été estimé à environ 5 % de la dose administrée (Hashimoto & Kimura, 1977).

Une étude semi-quantitative effectuée par autoradiographie du corps entier (Sandberg & Slanina, 1980) a confirmé que, après administration iv à des rats, l'acrylonitrile et/ou ses métabolites s'accumulaient dans le sang, le foie, le rein, la muqueuse stomacale, le cortex surrénalien, le contenu intestinal et les follicules pileux. Après administration orale à des singes (Sandberg & Slanina, 1980), une forte radioactivité a été observée au niveau du foie, du rein, de la muqueuse intestinale, du cortex surrénalien et du sang. La mesure de la radioactivité totale dans les études de Young et al. (1977), de Sandberg & Slanina (1980) et de Sapota & Draminski (1981) n'a pas permis de distinguer l'acrylonitrile de ses métabolites ou de l'acrylonitrile fixé par covalence aux protéines (Bolt et al., 1978; Gut et al., 1981); de ce fait, ces études sont difficiles à interpréter du point de vue de la chimiocinétique de l'acrylonitrile libre.

Peter & Bolt (1981) ont constaté, 12 h après administration ip ou iv de 2,3-¹⁴C-acrylonitrile, qu'environ la moitié de l'activité subsistait dans les tissus correspondait à des éléments fixés de façon irréversible aux protéines. L'élimination rapide de l'acide mercapturique dérivé de l'acrylonitrile après administration iv, ip ou sc (Gut et al., 1981a) montre que la majeure partie de la radioactivité provenant de l'acrylonitrile et mesurée dans les études de distribution, était associée au cyanoéthylglutathion ou à des métabolites intermédiaires de formation ultérieure, dont l'acide mercapturique dérivé de l'acrylonitrile.

Ainsi, il n'est pas possible de savoir de façon certaine, à partir des données actuelles, si la concentration relativement élevée de carbone-14 provenant de l'acrylonitrile marqué qu'on observe dans les érythrocytes, le rein, la rate, le foie, les glandes surrénales, la paroi stomacale et la peau, correspond à de l'acrylonitrile libre, aux métabolites de ce composé ou aux protéines cyano-éthylées. Cependant, la

chimiobiocinétique de l'acrylonitrile dans le sang et le foie (Nerudova et al., 1981) donne à penser que la distribution de ce composé est relativement uniforme de sorte que l'activité plus forte observée dans certains organes et dans les érythrocytes est sans doute due aux produits de réaction de l'acrylonitrile sur les groupements sulfhydryles solubles ou protéiques.

On trouvera dans l'étude d'Ahmed et al. (1982) des données sur la répartition intracellulaire du ^{14}C -acrylonitrile chez le rat. Sato et al. (1982) ont étudié chez ce même animal la distribution et l'accumulation du 2,3- ^{14}C -acrylonitrile. Ils ont observé une plus longue durée de rétention de l'acrylonitrile dans le cerveau et les muscles. On a observé une radioactivité spécifique relativement élevée dans la fraction hyaloplasmique du cerveau, du foie et du rein.

Sur la base des données actuellement disponibles au sujet de la distribution de l'acrylonitrile dans l'organisme et des lésions tissulaires consécutives à l'exposition, il ne semble pas qu'il y ait d'accumulation particulière dans tel ou tel tissu ou organe, à l'exception des érythrocytes, et l'expérimentation animale ne permet pas de conclure à l'accumulation tissulaire après exposition prolongée.

5.3 Biotransformation et élimination

Les études sur la relation entre la dose ou la concentration de l'acrylonitrile et celle de ses métabolites urinaires tiennent généralement compte simultanément du taux sanguin des métabolites de l'acrylonitrile et de leur rapport avec la concentration atmosphérique de ce composé ou la dose administrée. Il en sera donc fait de même dans ce qui suit.

5.3.1 Etudes sur l'homme

L'acrylonitrile est partiellement métabolisé en thiocyanate. Chez des volontaires exposés à de l'acrylonitrile pendant 30 min à des concentrations ne dépassant pas 40 mg/m^3 (22 ppm), le taux sanguin de thiocyanate est revenu à la normale au bout de 24 h, tandis qu'après une exposition de 30 min à la concentration de 110 mg/m^3 (50 ppm), les taux étaient encore élevés 12 h après l'exposition (Wilson & McCormick, 1949).

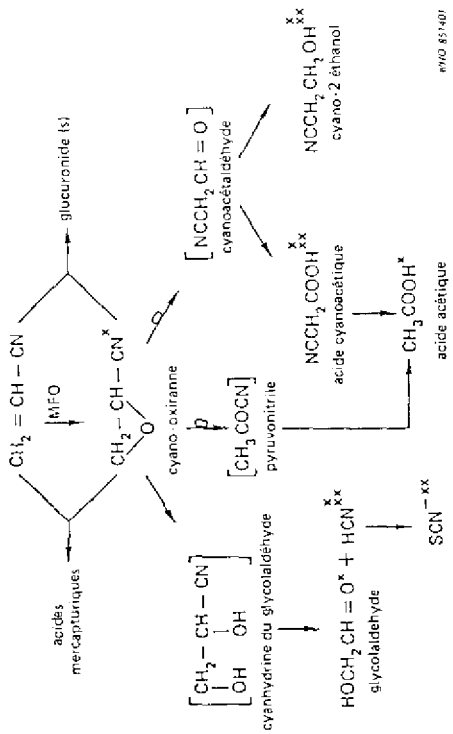
Draminski & Trojanowska (sous presse) ont indiqué qu'à des concentrations atmosphériques d'acrylonitrile comprises entre 3 et 10 mg/m^3 , la concentration de l'acide S-(cyano-2 éthyl) mercapturique dans les urines de 13 ouvriers exposés était comprise entre 50 et 200 mg/litre .

5.3.2 Expérimentation animale

L'acrylonitrile est en partie métabolisé à l'état de cyanure, lequel se transforme ensuite sous l'action de la rhodanase (EC 2.8.1.1) en thiocyanate avant d'être éliminé dans les urines (Dudley & Neal, 1942; Brieger et al., 1952; Ghiringhelli, 1954). Cependant, ce n'est que récemment qu'on a pu élucider le sort de la principale fraction de l'acrylonitrile administrée. Des études récentes ont en effet montré que les principaux métabolites urinaires chez le rat, le hamster, le cobaye, le lapin et le chien sont des acides mercapturiques résultant de la conjugaison, catalysée par la ou les glutathions-S-transférase(s) (EC 2.5.1.18), de l'acrylonitrile ou du cyano-oxyranne (section 5.3.2.2). A l'heure actuelle, on a isolé et/ou identifié au moins 10 métabolites de l'acrylonitrile dans l'urine des animaux.

La voie oxydative aboutit à la libération de cyanure par l'intermédiaire d'un époxyde (cyano-oxyranne) et de la cyanhydrine (Kopecky et al., 1980a,b). La cyanhydrine se décompose spontanément en cyanure et en glycolaldéhyde qui, parallèlement au cyano-2 éthanol, à l'acide cyano-acétique et à l'acide acétique, ont été observés comme métabolites in vitro de l'acrylonitrile (Duverger-van Bogaert et al., 1981). Dans les urines de rat à qui l'on avait administré de l'acrylonitrile par voie intrapéritonéale, on a uniquement retrouvé du cyano-2 éthanol et de l'acide cyano-acétique (Lambotte-Vandepaer et al., 1981a). La figure 1 représente, de façon schématique, quelques mécanismes proposés pour la voie oxydative; certaines des étapes de la biotransformation sont hypothétiques.

L'existence d'un glucuroconjugué de l'acrylonitrile a été signalée dans l'urine de rats après administration orale de ce composé (Hoffman et al., 1976). Deux métabolites de l'acrylonitrile (la S-[cyano-2 éthyl] cystéine et l'acide S-[cyano-2 éthyl] mercapturique) ont été identifiés par Dahm (1977) chez des rats à qui il avait administré de l'acrylonitrile marqué, tandis qu'un troisième métabolite n'a pas pu être identifié du fait de son instabilité. Young et al. (1977) ont établi que l'acrylamide n'était pas un métabolite contrairement à l'hypothèse formulée par Hashimoto et Kanai (1965). Les mêmes auteurs avaient également indiqué que le dioxyde de carbone est un métabolite chez le rat, sans réussir à trouver des quantités appréciables d'acrylonitrile ou de cyanure libres dans les urines de rat exposées alors qu'Hashimoto & Kanai (1965) avaient estimé à 15 % la proportion d'une dose iv d'acrylonitrile qui était éliminée telle quelle dans l'urine et dans l'air expiré chez le lapin.



PMO 851401

x identifié in vitro
 xx identifié in vivo
 [] produits intermédiaires hypothétiques
 MFO - oxydases à fonction mixte

Fig. 1. Principales voies possibles de la biotransformation de l'acrylonitrile

→ Transposition chimique

5.3.2.1 La voie oxydative du métabolisme de l'acrylonitrile

La voie oxydative de la biotransformation de l'acrylonitrile comporte un certain nombre de réactions consécutives, spontanées ou catalysées par une enzyme. La première étape, d'oxydation de l'acrylonitrile en cyano-oxyranne, est catalysée par les mono-oxygénases microsomales hépatiques (Abreu & Ahmed, 1980; Kopecky et al., 1980a,b; Guengerich et al., 1981; Ahmed & Abreu, 1982). Le cyano-oxyranne est un intermédiaire réactif dont on connaît un certain nombre de métabolites; dans les expériences in vitro, il est transformé par l'époxydehydrolase (EC 3.3.2.3) en cyanhydrine du glycolaldéhyde, laquelle se décompose spontanément en acide cyanhydrique (cyanure) et en glycolaldéhyde (Kopecky et al., 1979, 1980a,b; Abreu & Ahmed, 1980; Duverger-van Bogaert, 1981a). Le rendement en cyanure in vitro dépend de la technique utilisée (Nerudova et al., 1980b). En plus de la formation de produits de conjugaison avec le glutathion (section 5.3.2.2), le cyano-oxyranne se transpose en cyano-acétaldéhyde, lequel est ensuite réduit à l'état de cyano-2 éthanol ou oxydé en acide cyano-acétique. On trouve également de l'acide acétique (Duverger-van Bogaert, 1981).

Les résultats de l'expérimentation animale montrent que le cyanure formé in vivo est ensuite transformé par la rhodanase (EC 2.8.1.1) en thiocyanate, puis éliminé dans les urines (voir par exemple Dudley & Neal, 1942; Brieger et al., 1952; Ahmed & Patel, 1981). Le thiocyanate a été directement dosé dans les urines de divers animaux à qui l'on avait administré de l'acrylonitrile (Lawton et al., 1943; Mallette, 1943; Czajkowska, 1971; Efremov, 1976b). Des rats à qui l'on avait administré de l'acrylonitrile à raison de 60 mg/kg de poids corporel ont excrété du thiocyanate dans leurs urines à une vitesse uniforme, de 0,53 mg/h, le temps de demi-excrétion étant de 13 h (Czajkowska, 1971). Les composés sulfhydrylés (cystéine, BAL et Unithiol) accroissent l'activité de la rhodanase dans la transformation du cyanure en thiocyanate aussi bien in vivo qu'in vitro (voir par exemple Frankenberg, 1980). Avec l'acrylonitrile, une augmentation semblable n'a pas vraiment pu être démontrée (Gut et al., 1975), peut-être à cause de l'inhibition exercée par l'acrylonitrile sur la rhodanase.

5.3.2.2 Acides mercapturiques formés dans la biotransformation de l'acrylonitrile

La cyano-éthylation des composés sulfhydrylés présents à l'état naturel joue un rôle important dans le métabolisme de l'acrylonitrile. Ce composé forme des conjugués stables avec la L-cystéine et le L-glutathion *in vitro* (Hashimoto & Kanai, 1965; Gut et al., 1975), de sorte qu'une fraction de l'acrylonitrile absorbé ne peut se métaboliser en cyanure. Après administration d'acrylonitrile, on a signalé une baisse de concentration des composés sulfhydrylés (voir par exemple Wisniewska-Knypl et al., 1970; Hashimoto & Kanai, 1972; Vainio & Mäkinen, 1977; Dinu & Klein, 1976; Szabo et al., 1977). La conjugaison spontanée du glutathion avec l'acrylonitrile ou avec le cyano-oxyranne s'opère très lentement; le cyano-oxyranne donne naissance à du S-(cyano-2 hydroxy-2 éthyl)-L-glutathion et à du S-(cyano-1 hydroxy-2 éthyl)-L-glutathion dans le rapport d'environ 1:1. Quand la conjugaison est catalysée par une enzyme, la proportion se modifie, devenant environ 3:1 (Holechek & Kopecky, 1981). Ces auteurs ont montré qu'il n'y a pas libération de cyanure à partir des produits de conjugaison de l'acrylonitrile avec le GSH, alors qu'il y a libération de cyanure à partir du produit de conjugaison de cyano-oxyranne avec le GSH. Cette étude a confirmé les observations de Boyland & Chasseaud (1968) concernant la participation des glutathions-S-alkylène-transférase(s) (EC 2.5.2.18) à la réaction de cyano-éthylation du glutathion. Etant donné que les conjugués du glutathion sont des précurseurs des acides mercapturiques, on devrait observer des acides mercapturiques dérivés de l'acrylonitrile et du cyano-oxyranne dans l'urine des animaux exposés à l'acrylonitrile.

Chez divers animaux, dont le rat et le lapin, le principal métabolite de l'acrylonitrile est l'acide cyano-2 éthylmercapturique (Dahm, 1977; Wright, 1977; Ahmed & Patel, 1979; Kopecky et al., 1979, 1980a,b,c, 1981; Langvardt et al., 1980; Sapota & Draminski, 1981; Sapota & Chmielnicka, 1981; Van Bladeren et al., 1981; Ghanayem & Ahmed, 1982). Alors que l'acide cyano-2 éthylmercapturique était le seul acide mercapturique identifié dans l'urine de rat après administration iv d'acrylonitrile, un second acide mercapturique de structure non précisée a également été excrété après administration orale. Langvardt et al. (1980) ont observé 7 métabolites radioactifs dans l'urine de rat après administration de

^{14}C -acrylonitrile ou de 2,3- ^{14}C -acrylonitrile. Parmi les trois principaux métabolites figuraient le thiocyanate et l'acide cyano-2 éthylmercapturique. Provisoirement, on a identifié le troisième comme étant l'acide acétyl-4 cyano-5 tétrahydro 2H thiazine-1,4 carboxylique-3. Les quatre autres métabolites représentaient au moins le tiers de l'activité totale excrétée; leur structure chimique n'est pas connue mais il est certain qu'aucun d'eux ne contenait le groupement $-\text{CN}$ de l'acrylonitrile. Des résultats différents ont été indiqués par Bladeren et al. (1981). Tout comme Kopecky & Langvardt et al., ils ont isolé l'acide cyano-2 éthylmercapturique dans l'urine de rat ayant reçu de l'acrylonitrile par voie orale; cependant, ils ont également noté l'excrétion d'acide hydroxy-2 éthylmercapturique. On peut penser que ce second acide mercapturique se forme par l'intermédiaire d'un des conjugués du glutathion avec le cyano-oxyranne, à savoir le S-(cyano-2 hydroxy-2 éthyl)-L-glutathion. Le rapport entre la quantité d'acides mercapturiques excrétée et la dose administrée était sensiblement constant tant que la dose d'acrylonitrile ne dépassait pas 26,5 mg/kg de poids corporel. Aux doses plus élevées, la quantité d'acides mercapturiques excrétée demeurait constante. Ces auteurs de même que Wright (1977) ont avancé l'idée que cela résultait peut-être de la déplétion du glutathion disponible aux doses les plus fortes. Il semble probable que lorsque l'exposition devient plus intense, la voie métabolique préférentielle (conjugaison du glutathion avec l'acrylonitrile ou ses métabolites) est surchargée et qu'une autre voie métabolique, inconnue, prend le relais. Après administration de ^{14}C -acrylonitrile à des rats, par voie orale, on a trouvé 4 métabolites dans la bile, les deux principaux étant des conjugués de l'acrylonitrile avec le GSH (Ghanayen & Ahmed, 1982).

L'observation faite par Dahm (1977), qui avait noté l'excrétion de S-(cyano-2 éthyl)-L-cystéine chez des rats ayant reçu de l'acrylonitrile, n'a pas été confirmée par les divers auteurs qui ont étudié la voie de conjugaison avec le glutathion dans la biotransformation de l'acrylonitrile. La figure 2 illustre les voies proposées pour la formation de mercaptides à partir de l'acrylonitrile.

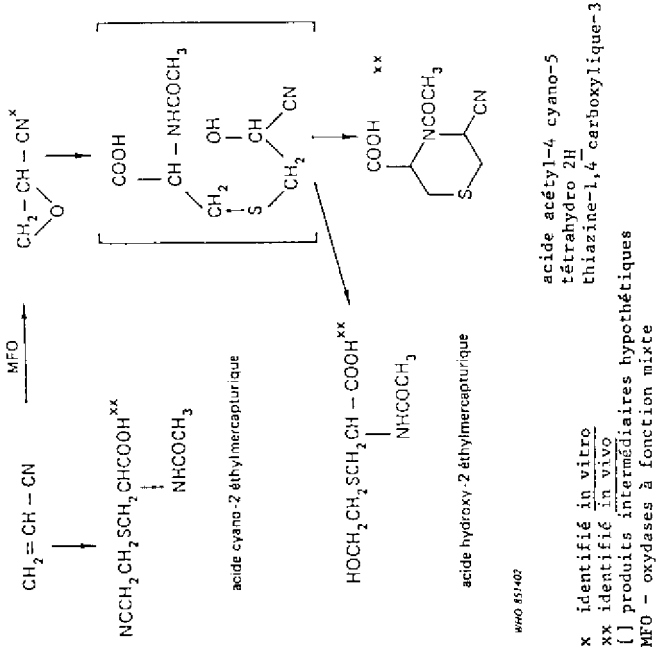


Fig. 2. Acides mercapturiques dérivés de l'acrylonitrile et du cyano-oxyrane, et voies possibles

WHO 551402

5.3.2.3 Métabolisme des conjugués de l'acrylonitrile avec l'acide glucuronique

Par rapport à des rats non traités ou à des rats recevant de l'acrylonitrile à raison de 10 mg par kg de poids corporel, des rats recevant de 20 à 40 mg d'acrylonitrile par kg de poids corporel (Hoffman et al., 1976) ont excrété une quantité notablement plus abondante d'acide glucuronique. On peut donc penser qu'il existe une autre voie de conjugaison de l'acrylonitrile qui consiste dans la formation d'un glucuronide (van Bladeren et al., 1981). Les résultats de Lambotte-Vandepaer et al. (1980) apportent une confirmation à cette hypothèse. La mutagénicité de l'urine de rat après administration d'acrylonitrile à raison de 30 mg par kg de poids corporel, a été renforcée par un traitement par la β -D-glucuronidase (EC 3.2.1.31) avant exécution de l'épreuve d'Ames. C'est la preuve de la présence d'un glucuronide, dont le clivage enzymatique a libéré un agent mutagène dérivé de l'acrylonitrile. La dose correspondante tombe dans l'intervalle des valeurs pour lesquelles on obtient une augmentation significative de l'excrétion d'acide glucuronique (Hoffman et al., 1976) et elle est du même ordre de grandeur que la dose en présence de laquelle van Bladeren et al. (1981) ont mis en évidence chez le rat une déplétion du glutathion au niveau du foie.

5.3.2.4 Aspects quantitatifs de la biotransformation de l'acrylonitrile et de l'élimination de ses métabolites

a) Influence de la concentration et de la dose d'acrylonitrile

Les rapports entre la concentration de l'acrylonitrile dans l'air, celles du cyanure et du thiocyanate dans le sang et celle du thiocyanate dans les urines, ont été examinés par Brieger et al. (1952). Pour une concentration d'acrylonitrile comprise entre 55 et 220 mg/m³ (25 et 100 ppm), la teneur du sang et des urines en thiocyanate est proportionnelle à la concentration de l'acrylonitrile inhalé, chez le rat. En revanche, le cyanure n'est dosable dans le sang qu'en présence de la concentration maximale d'acrylonitrile. Chez le chien, on a pu mettre en évidence le cyanure dans le sang pour une concentration de l'acrylonitrile égale à 110 mg/m³, et il y avait proportionnalité entre le taux sanguin de cyanure et la

concentration de l'acrylonitrile inhalé dans l'intervalle 110-220 mg/m³ (50-100 ppm). Il ressort des observations faites que la concentration de l'acrylonitrile doit dépasser une certaine valeur pour que le cyanure formé excède la capacité métabolique de la rhodanase ou l'apport de cofacteurs; cette valeur critique est plus faible chez le chien que chez le rat.

Chez la souris et le rat, on a observé une proportionnalité entre la dose d'acrylonitrile et la concentration de cyanure dans le sang, le foie, le rein et le cerveau (Ahmed & Patel, 1981), l'administration ip d'acrylonitrile à raison de 20-60 mg/kg de poids corporel par voie intrapéritonéale ou de 15-60 mg/kg de poids corporel par voie orale étant, chez le rat, également suivie d'une augmentation proportionnelle de l'excrétion de thiocyanate dans les urines.

Cependant, on observe constamment la présence de thiocyanate dans les urines (9 mg/litre chez le rat) (Brieger et al., 1952), de sorte qu'il faut que l'exposition à l'acrylonitrile soit intense pour que ce taux de base soit notablement dépassé. Dans ces conditions, la teneur de l'urine en thiocyanate ne pourrait pas fournir une estimation précise de l'exposition à l'acrylonitrile, aux concentrations qu'on rencontre actuellement dans l'ambiance des établissements industriels.

L'observation de Hoffmann et al. (1976) permet de supposer qu'il existe une autre voie de conjugaison des métabolites en cas d'exposition plus intense à l'acrylonitrile, et qu'elle fait intervenir l'acide glucuronique. Avant qu'on puisse en avoir confirmation, il faudra tenir compte des effets exercés sur le métabolisme des glucides et sur l'utilisation du glucose chez le rat, et envisager la possibilité que cette autre voie du métabolisme du glucose, aboutissant à la formation d'acide glucuronique et, par conséquent, à une concentration élevée de cet acide dans les urines, soit stimulée par l'acrylonitrile. Toutefois, dans l'optique d'une éventuelle épreuve d'exposition, il faut insister sur le fait que des doses élevées d'acrylonitrile sont nécessaires pour accroître l'excrétion urinaire de l'acide glucuronique, doses qu'on ne devrait normalement observer qu'en cas de surexposition accidentelle.

b) Différences interspécifiques

Les travaux de Brieger et al. (1952) ont montré que, pour une même exposition à l'acrylonitrile, le taux sanguin de cyanure est nettement plus élevé chez le chien que chez le

rat. Cela s'explique apparemment par une moindre efficacité de la détoxification du cyanure en thiocyanate dans le premier cas puisque, après exposition à l'acrylonitrile à la concentration de 217 mg/m³ (100 ppm), la concentration totale du cyanure et du thiocyanate dans le sang était d'environ 260 µmol/litre chez le chien et 840 µmol/litre chez le rat. Bien que le taux sanguin de thiocyanate soit normalement d'environ 150 µmol/litre chez le rat et seulement de 55 µmol/litre chez le chien, l'élévation provoquée par l'acrylonitrile était nettement plus élevée chez le rat, ce qui donne à penser que, chez cet animal, la métabolisation de l'acrylonitrile en cyanure se fait à une vitesse nettement plus élevée, d'où une détoxification plus efficace que chez le chien.

La souris excrète davantage de thiocyanate que le rat, pour une même dose d'acrylonitrile, alors que la détoxification du cyanure en thiocyanate semble moins efficace chez le premier animal que chez le second. L'administration simultanée d'acrylonitrile et de thiosulfate a été suivie d'une excrétion de thiocyanate multipliée par 3 chez la souris, tandis que l'effet a été beaucoup moins marqué chez le rat (Gut et al., 1975; Silver et al., 1982). En outre, le thiosulfate a notablement réduit la mortalité chez la souris et seulement de façon négligeable chez le rat, ce qui confirme l'importance, chez la souris, de l'amélioration de la détoxification du cyanure.

Ahmed & Patel (1981) ont en outre noté que le catabolisme de l'acrylonitrile est plus rapide chez la souris que chez le rat.

c) Courbe d'excrétion des métabolites de l'acrylonitrile

L'excrétion urinaire d'acides mercapturiques dérivés du ¹⁴C-acrylonitrile intervient rapidement après l'administration ip, sc, iv ou orale du ¹⁴C-acrylonitrile chez le rat (Gut et al., 1981a) mais s'affaiblit rapidement, tandis que l'excrétion de thiocyanate après administration orale ou intrapéritonéale d'acrylonitrile se met à augmenter au bout d'un certain délai pour atteindre son maximum 8 à 12 h plus tard chez le rat mais plus rapidement chez la souris et chez le hamster chinois (Gut et al., 1975). Chez le rat, on a observé une corrélation étroite entre la courbe d'excrétion des acides mercapturiques dérivés de l'acrylonitrile et la concentration de l'acrylonitrile libre dans le sang et dans le foie (Nerudova et al., 1980a; Gut et al., 1981a), contrairement au cas du thiocyanate, indépendamment dans ce cas de la voie d'administration.

d) Influence de la voie d'administration

Après administration orale, ip, sc ou iv de ^{14}C -acrylonitrile à des rats, des souris et des hamsters chinois, la quantité de thiocyanate excrétée représentait respectivement 20-40 %, 5 %, 5 % et 1 % de la dose administrée. Cependant, l'excrétion urinaire d'éléments radioactifs était pratiquement quantitative (Gut et al., 1981a); en retranchant la quantité de thiocyanate excrétée de la quantité totale de métabolites urinaires (radioactifs) on a pu établir que l'excrétion d'acides mercapturiques dérivés de l'acrylonitrile (et des autres métabolites éventuels de l'acrylonitrile) ne dépend pas de la voie d'administration (Kopecky et al., 1980a). Après administration par voie orale de ^{14}C -acrylonitrile à des rats, on a retrouvé 27 % de la dose administrée dans la bile au bout de 6 h, principalement sous forme de 2 conjugués de l'acrylonitrile avec le glutathion (Ghanayem & Ahmed, 1982).

e) Interactions métaboliques de l'acrylonitrile avec d'autres xénobiotés

L'administration par voie orale d'une dose équimolaire d'acrylonitrile (0,5 mmol/kg de poids corporel) à des rats n'a exercé aucune influence sur l'élimination de phénol après administration de benzène. Cependant, le benzène, le toluène, l'éthylbenzène ou le styrène (0,5 mmol/kg de poids corporel) ont entraîné une baisse sensible de la vitesse d'excrétion et de la quantité totale en thiocyanate excrétée à partir d'une même dose d'acrylonitrile, administrée par voie orale; l'administration de ces mêmes solvants à plus fortes doses a accentué l'inhibition (Gut et al., 1981). D'un autre côté, l'administration sous-cutanée de benzène ou de styrène a augmenté l'excrétion de ^{14}C -acrylonitrile, après administration d'une même dose (0,5 mmol/kg de poids corporel) au cours des quatre premières heures puis sa diminution entre la 8^e et la 12^e heure (par suite de l'inhibition de la formation et de l'excrétion de thiocyanate). La quantité totale de métabolites excrétée est restée inchangée. L'administration simultanée de solvants industriels a notablement accru la létalité de l'acrylonitrile (Gut et al., 1981a). L'inhibition du métabolisme oxydatif de l'acrylonitrile chez le rat par un inhibiteur du cytochrome P-450 (phényl-1 imidazole) a complètement bloqué l'excrétion du N-acétyl-S-(hydroxy-2 éthyl)-L-cystéine, en faveur de l'excrétion de N-acétyl-S-(cyano-2 éthyl)-L-cystéine (van Bladeren et al., 1981). D'après les auteurs, ce dernier composé provenait de la cyano-éthylation

directe du glutathion, tandis que le premier se formait par l'intermédiaire de l'époxyde, le cyano-oxyrane. En faisant jeûner les animaux jusqu'au lendemain et en leur administrant un traitement préliminaire par le chlorure de cobalt (II), on a augmenté l'excrétion de métabolites dans la bile, tandis que le phénobarbital n'avait aucune influence et que le maléate de diméthyle diminuait sensiblement l'excrétion (Ghanayem & Ahmed, 1982).

6. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'APPORT D'ACRYLONITRILE

Les études effectuées, en particulier chez les animaux, sur l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'élimination de l'acrylonitrile ont montré qu'une petite fraction de la quantité absorbée est rapidement éliminée dans les urines sans biotransformation, tandis que le reste est transformé selon diverses voies, aboutissant à l'excrétion dans les urines d'un certain nombre de métabolites, dont certains sont caractéristiques de ce composé.

En outre, les études d'absorption ont clairement montré que, en plus de la pénétration de l'acrylonitrile par inhalation, le passage percutané peut constituer une voie d'entrée importante, particulièrement en présence d'acrylonitrile liquide. Dans ces conditions, il ne faut pas nécessairement s'attendre dans les études effectuées sur l'homme, sauf si elles le sont dans des conditions contrôlées, qu'il y ait nécessairement une bonne corrélation entre un bioindicateur de l'absorption d'acrylonitrile et le dosage de ce dernier dans l'atmosphère même si l'échantillonnage se fait à l'aide d'un appareil individuel.

Comme indicateur possible de l'apport d'acrylonitrile, on peut actuellement citer la présence dans les urines de l'acrylonitrile lui-même, d'acides mercapturiques dérivés de l'acrylonitrile, des thioéthers totaux et des thiocyanates.

Houthuijs et al. (1982) ont étudié les modalités de l'excrétion urinaire de l'acrylonitrile chez 15 ouvriers exposés au cours d'une durée de 7 jours, par comparaison avec un groupe témoin de 41 travailleurs non exposés. Ils ont constaté que la concentration urinaire de l'acrylonitrile atteignait son maximum à la fin du poste de travail, ou peu après, pour se mettre ensuite à diminuer rapidement jusqu'à la reprise du travail, le jour suivant, sans toutefois retomber aussi bas que dans le groupe témoin. Une corrélation a été observée entre la concentration atmosphérique et la concentration urinaire de l'acrylonitrile. Chez le groupe témoin, on a enregistré une augmentation significative de l'excrétion urinaire d'acrylonitrile avec le nombre de cigarettes fumées. Pour une concentration atmosphérique moyenne de 0,28 mg d'acrylonitrile par mètre cube (0,13 ppm), la concentration urinaire moyenne de l'acrylonitrile atteignait, à la fin du poste de travail, 38 µg/litre (dosage par la technique chromatographique de l'espace de tête). Dans le groupe témoin, ce taux urinaire moyen était de 2 µg/litre pour les non fumeurs et de 9,0 µg/litre pour les fumeurs (consommation de 20-30 cigarettes par jour).

Sakurai et al. (1978) ont, eux aussi, établi une relation entre la concentration atmosphérique de l'acrylonitrile et son taux urinaire chez un groupe de 102 travailleurs exposés, par comparaison avec 62 témoins. Pour une concentration atmosphérique de $0,2 \text{ mg/m}^3$ ($0,1 \text{ ppm}$) (mesure à l'aide d'échantillonneurs individuels), ils ont trouvé une concentration urinaire de $3,0 \text{ } \mu\text{g/litre}$, en appliquant la méthode d'analyse de Sato et al. (1975) (séparation par distillation azeotropique et dosage par chromatographie en phase gazeuse). Les échantillons d'urine étaient recueillis en fin de journée de travail. Pour une concentration atmosphérique de $1,1 \text{ mg/m}^3$ ($0,5 \text{ ppm}$), la concentration urinaire de l'acrylonitrile était de $19,7 \text{ } \mu\text{g/litre}$ et pour une concentration atmosphérique de 9 mg/m^3 ($4,2 \text{ ppm}$), de $359,6 \text{ } \mu\text{g/litre}$. Aucune trace d'acrylonitrile n'a été trouvée dans les urines des témoins. Parallèlement, on a observé une augmentation du taux urinaire de thiocyanate, particulièrement en cas d'exposition intense.

D'après Houthuij et al. (1982), les différences constatées dans la concentration urinaire de l'acrylonitrile dans ces deux études s'expliquent, très probablement, par l'utilisation de techniques d'analyse différentes.

La validité du dosage de l'acrylonitrile dans les urines par la méthode chromatographique de l'espace de tête a été démontrée par Benchev et al. (1982), dans le cadre de la surveillance des personnes professionnellement exposées à l'acrylonitrile.

Une méthode prometteuse pour l'estimation de l'apport total d'acrylonitrile semble consister à doser les acides mercapturiques dérivés de ce composé; ces acides sont spécifiques de l'acrylonitrile et sont absents de l'urine normale. L'expérimentation animale a montré que leur concentration présentait une bonne corrélation avec la concentration sanguine de l'acrylonitrile libre (Nerudova et al., 1980; Gut et al., 1981a,b); en outre, les résultats obtenus sur les animaux montrent que la capacité du système enzymatique à transformer l'acrylonitrile en acides mercapturiques ne risque guère d'être dépassée aux niveaux d'exposition existants (van Bladeren et al., 1981). Draminski & Trojanowska (1983) ont mis en évidence la présence d'acide S-(cyano-2 éthyl) mercapturique dans les urines de 13 ouvriers exposés à l'acrylonitrile, en utilisant une technique de chromatographie en phase gazeuse. Les concentrations observées allaient de 50 à 200 mg/litre , en présence d'une concentration atmosphérique d'acrylonitrile comprise entre $3,3$ et $9,8 \text{ mg/m}^3$ ($1,5$ et $4,5 \text{ ppm}$). Les "thioéthers totaux" ont également été dosés

dans les échantillons d'urine par spectrophotométrie (Kopecky, 1982) et l'on a constaté qu'ils étaient fortement corrélés avec l'excrétion de l'acide S-(cyano-2 éthyl) mercapturique, ce qui montre que, en cas d'exposition à de l'acrylonitrile pur, la majeure partie de ces "thioéthers" correspond en fait à cet acide mercapturique-là.

Un accroissement de l'excrétion d'acide glucuronique a été signalé par Ostrovskaja et al. (1976) chez 45,5 % des travailleurs exposés à l'acrylonitrile, à des concentrations de 0,7-1,5 mg/m³ (0,3-0,7 ppm).

Au vu des études récentes qui viennent d'être rapportées, la surveillance biologique pourrait bien devenir une méthode convenable pour l'évaluation de l'apport d'acrylonitrile, en particulier en milieu professionnel. A l'heure actuelle, le taux urinaire d'acrylonitrile ou d'acides mercapturiques dérivés de ce composé semblent constituer les bio-indicateurs les plus appropriés, car ils ont l'avantage d'être spécifiques. Des travaux supplémentaires seront nécessaires pour expliquer les divergences apparentes entre les résultats trouvés selon la technique d'analyse et pour déterminer les "demi-vies" des produits. Cela devrait permettre d'établir la durée d'échantillonnage la mieux appropriée compte tenu de l'exposition et faciliter la détermination des concentrations en cause.

L'intérêt porté au dosage des "thio-éthers" totaux dans les urines en tant que bio-indicateurs de l'apport d'acrylonitrile tient à la plus grande simplicité des méthodes d'analyse utilisées. Cependant, des travaux complémentaires s'imposent, spécialement en ce qui concerne les produits "gênants" et les demi-vies.

La possibilité d'apprécier l'exposition à l'acrylonitrile chez les fumeurs a été inventée par Della Fiorentina & De Wiest (1979) qui ont observé que la détermination du taux sanguin de carboxyhémoglobine permet de calculer la quantité de thiocyanate présente dans les urines par suite du tabagisme, et par suite, de calculer l'apport d'acrylonitrile. Cependant, l'expérience montre que la concentration du thiocyanate présente chez les fumeurs d'importantes variations, très supérieures à celles qu'on observe chez les non fumeurs professionnellement exposés à l'acrylonitrile (Czajkowska et al., 1969).

7. EFFETS SUR LES ANIMAUX D'EXPERIENCE ET SUR LES SYSTEMES CELLULAIRES

7.1 Toxicité aiguë

7.1.1 Doses et concentrations létales

7.1.1.1 Doses létales

En général, les valeurs de la DL₅₀ de l'acrylonitrile se situent, pour les différents mammifères de laboratoire, entre 25 et 186 mg/kg de poids corporel (tableau 9), encore qu'on ait observé une valeur de 282 mg/kg de poids corporel pour l'application d'acrylonitrile liquide sur la peau de la queue de rats mâles (Zotova, 1976). La souris est plus sensible que le rat, le cobaye et le lapin. La voie ou le véhicule d'administration ne semblent pas avoir d'influence bien nette sur la valeur de la DL₅₀, pas plus que le sexe. La DL₅₀ n'a pas été indiquée pour les chiens, mais on sait que ces animaux ont toléré l'administration iv d'acrylonitrile à raison de 50 mg par kilogramme de poids corporel tandis qu'ils ont succombé après administration de 300 mg/kg (Graham, 1965). Les valeurs de la DL₅₀ sont environ 10 fois plus élevées pour l'acrylonitrile que pour le cyanure (l'un des métabolites de l'acrylonitrile), mais nettement plus faible que pour les solvants industriels et les monomères de divers plastiques (pour le benzène et ses dérivés, la DL₅₀ étant de l'ordre de 2000-3000 mg/kg de poids corporel).

7.1.1.2 Concentrations létales dans l'air

La CL₅₀ aiguë de l'acrylonitrile après 4 heures d'inhalation se situe entre 150 et 1250 mg/m³ (tableau 10). Apparemment, le chien constitue, de toutes les espèces étudiées, la plus sensible, suivi, dans l'ordre indiqué, de la souris, du lapin, du chat, du rat et du cobaye, ce dernier étant apparemment l'animal le plus résistant à l'exposition par inhalation. Chez le lapin, l'exposition de la peau, dénudée sur une superficie de 315-350 cm², à l'acrylonitrile, à une concentration de 44-62 g/m³, dans une chambre d'exposition conçue de façon que les animaux respirent de l'air pur, s'est révélée fatale au bout de 2,5-4 h. L'exposition par inhalation à la concentration de 0,58-0,67 g/m³ a été fatale pour 3 lapins dans un délai de 2-3 h (Rogaczewska, 1975).

Tableau 9. Valeurs de la DL₅₀ aiguë de l'acrylonitrile : influence de la souche animale choisie à l'intérieur d'une espèce et influence de la voie d'administration

Espèce/souche/sexe	Nombre	Voie	DL ₅₀ (mg/kg de poids corporel)	Véhicule	Références
souris/-/mâle	M + F 333	orale	36	eau	Tullar (1947)
souris/-/femelle	M + F 333	orale	48	eau	Tullar (1947)
souris/-/M + F	169	orale	40	huile d'olive	Tullar (1947)
souris/souche H/-	-	orale	25	soluté physiol.	Benesh & Cherna (1959)
souris/-/-	-	orale	40-46	-	American Cyanamid (1951)
souris/-/femelle	M + F 325	ip	48	eau	Tullar (1947)
souris/-/mâle	M + F 325	ip	40	eau	Tullar (1947)
souris/WMRI ou "SPF"/-	-	ip	50	-	Zeller et al. (1969)
souris/ICR/femelle	-	ip	47	-	Yoshikawa (1968)
souris/souche H/-	-	sc	35("VAN technique")	soluté physiol.	Benesh & Cherna (1959)
souris/"lignée pure"/mâle	60	sc	50 (2h) 25 (24h)	soluté physiol.	Graham (1965)
souris/BN/mâle	60	sc	34	-	Knobloch et al. (1971)
rat/Sherman/-	groupes de 6-10	orale	93	-	Smyth & Carpenter (1948)
rat/Wistar/-	-	orale	101	-	Paulet & Vidal (1975)
rat/Wistar ou Stock/-	-	orale	128	-	Zeller et al. (1969)
rat/Wistar-Stamm/mâle	-	orale	82	-	von Borchardt et al. (1970)
rat/Wistar-Stamm/femelle	-	orale	86	-	von Borchardt et al. (1970)
rat/-/M + F	80	orale	84	eau	Tullar (1947)
rat/-/M + F	51	orale	72	huile d'olive	Tullar (1947)
rat/Wistar/-	-	orale	78	soluté physiol.	Benesh & Cherna (1959)
rat/Sprague-Dawley/mâle	20	orale	186	eau	Monsanto (1975)
rat/Sprague-Dawley/femelle	20	orale	186	eau	Monsanto (1975)

Tableau 9. (suite)

Espèce/souche/sexe	Nombre	Voie	DL ₅₀ (mg/kg de poids corporel)	Véhicule	Références
rat/Wistar/mâle	110	ip	100	-	Knobloch et al. (1971)
rat/Wistar/-	-	ip	65	polyéthylène glycol	Pauler & Vidal (1975)
rat/Wistar/mâle	110	sc	80	-	Knobloch et al. (1971)
rat/"albinos"/mâle	-	sc	96	eau	Magos (1962)
rat/"blanc"/mâle	-	peau de la queue	282	acrylonitrile liquide	Zotova (1976)
rat/"blanc"/mâle	-	peau de l'abdomen	148	acrylonitrile liquide	Zotova (1976)
cobaye/-/-	-	orale	50	-	Carpenter et al. (1949)
cobaye/-/-	-	orale	85	huile d'olive	Tullar (1947)
cobaye/-/M + F	30	orale	56	-	Jedlicka et al. (1958)
cobaye/-/-	-	sc	130	-	Chirimbelli (1954)
cobaye/-/-	11	iv	72	eau	Tullar (1947)
cobaye/Hartley-/mâle	12 ou plus	peau intacte	0,46 ml/kg	-	Roudabush et al. (1965)
cobaye/-/-	-	peau érodée	0,86 ml/kg	-	Roudabush et al. (1965)
lapin/-/-	-	peau	0,25 ml/kg	-	Smyth & Carpenter (1948)
lapin/-/-	-	orale	93	-	Lefaux (1966)
lapin/"blanc"/H + F	-	iv	69	-	Pauler & Desnos (1961)
lapin/"blanc"/H + F	12 ou plus	peau érodée	0,28 ml/kg	-	Roudabush et al. (1965)

Tableau 10. Effet létal aigu d'une inhalation unique d'acrylonitrile : influence de la durée d'exposition et de la concentration de l'acrylonitrile

Espèces/souche/sexe	Nombre	Concentration (mg/m ³)	Durée (h)	Mortalité (tués/étudiés)	Références
souris blanche/élevage/-	6	600	0,5	0/6	McOmie (1949)
	6	1500	0,5	5/6	McOmie (1949)
	6	5800	0,5	5/6	McOmie (1949)
	6	900	1	1/6	McOmie (1949)
	6	900	2	3/6	McOmie (1949)
	6	1700	1	6/6	McOmie (1949)
souris/BN/mâle	12	300	4	CL ₅₀	Knobloch et al. (1971)
rat/Sherman/-	6	1085	4	0/6	Smyth & Carpenter et al. (1971)
	6	2170	4	6/6	Smyth & Carpenter et al. (1971)
rat/Sherman/femelle	6	1085	4	2/6 à 4/6	Carpenter et al. (1949)
rat/Wistar/-	20	54	7	0/20	Brieger et al. (1952)
	20	109	7	0/20	Brieger et al. (1952)
	20	163	7	0/20	Brieger et al. (1952)
	20	217	7	4/20	Brieger et al. (1952)
rat/Wistar/mâle	12	470	4	CL ₅₀	Knobloch et al. (1971)

Tableau 10 (suite)

Espèces/souche/sexes	Nombre	Concentration (mg/m ³)	Durée (h)	Mortalité (rats/étudiés)	Références	
rat/Osborne-Mendel/-	16	2750	1	0/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	3230	1	4/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	5300	1	13/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	660	2	0/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	1290	2	6/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	2730	2	16/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	280	4	0/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	680	4	5/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	1380	4	16/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	290	8	0/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	460	8	1/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	590	8	7/16	Dudley & Neal (1942)	
	16	690	8	15/16	Dudley & Neal (1942)	
	rat/Wistar/mâle	3	650	3	1/3	Appel et al. (1981)
		3	1100	2	3/3	Appel et al. (1981)
		3	2600	0,5	1/3	Appel et al. (1981)
6		3000	0,5	6/3	Appel et al. (1981)	
cobaye/-/-	8	580	4	0/8	Dudley & Neal (1942)	
	8	1250	4	5/8	Dudley & Neal (1942)	
	8	2520	4	8/8	Dudley & Neal (1942)	

Tableau 10 (suite)

Espèces/souche/sexe	Nombre	Concentration (mg/m ³)	Durée (h)	Mortalité (tués/étudiés)	Références
cobaye/-/-	12	990	4	CL50	Knobloch et al. (1971)
lapin/"albinos"/-	2	290	4	0/2	Dudley & Neal (1942)
	2	560	4	2/2	Dudley & Neal (1942)
	2	1260	4	2/2	Dudley & Neal (1942)
lapin/-/-	5	670 - 1100	2-3	5/5	Rogaczewska (1975)
chat/-/-	4	210	4	0/4	Dudley & Neal (1942)
	2	600	4	0/2	Dudley & Neal (1942)
	2	1300	4	2/2	Dudley & Neal (1942)
chien/-/-	3	63	4	0/3	Dudley & Neal (1942)
	2	140	4	1/2	Dudley & Neal (1942)
	3	213	4	0/3	Dudley & Neal (1942)
	2	240	4	2/2	Dudley & Neal (1942)
chien/-/-	4	108	7	0/4	Brieger et al. (1952)
	4	163	7	0/4	Brieger et al. (1952)
	6	213	7	6/6	Brieger et al. (1952)
singe Rhésus/-/-	3	163	7	1/3	Brieger et al. (1952)

Chez 3 espèces d'insectes placés dans une chambre de fumigation pendant 8 h, la CL₅₀ a été de 700-1900 mg/m³ (Bond & Buckland, 1976). Lindgren et al. (1954) ont exposé 8 espèces d'insectes pendant 2 ou 6 h et trouvé des valeurs de la CL₅₀ allant de 1000 à 4500 mg/m³.

7.1.1.3 Concentrations létales dans l'eau

a) Poissons

La toxicité aiguë, déterminée par épreuve biologique statique à 25°C, correspond à des TL_m (limite de tolérance médiane, autrement dit concentration d'acrylonitrile en présence de laquelle 50 % des organismes étudiés sont tués dans un délai donné) allant de 25,5 à 44,6 mg/litre à 24 h et de 11,8 à 33,5 mg/litre à 96 h. Les diverses espèces de poissons n'ont pas manifesté de différence sensible de sensibilité (tableau 11).

b) Invertébrés

Dans le cas d'une crevette grise (Crangon crangon), la CL₅₀ pour une exposition de 24 h a été de 10-31 mg/litre (Portman & Wilson, 1971). Bandt (1953) a exposé plusieurs espèces d'arthropodes (une sorte de crevette et 3 types de larves) à une eau renfermant 20-100 mg d'acrylonitrile par litre et il a noté des différences interspécifiques et interindividuelles sensibles : chez certaines espèces, un effet léthal s'observe en présence d'une concentration de 25 mg/litre au bout de 48 h, tandis que d'autres espèces ne sont pas atteintes au bout de 3 jours. Les espèces les plus résistantes n'ont manifesté aucune atteinte au bout de 24-48 h en présence d'une concentration de 100 mg/litre. D'après les études de Rajendran & Muthu (1981), l'acrylonitrile affecte l'activité de deux enzymes, la phosphorylase et l'acétylcholinestérase, chez Tribolium castaneum Herbst et chez Trogoderma granarium Everts.

7.1.2 Observations cliniques

Les études d'inhalation de Dudley & Neal (1942), de Brieger et al. (1952) et de Rogaczewska (1975), ainsi que les résultats de l'administration par voie orale ou parentérale (Chirenghelli, 1954; Benesh & Cherna, 1959; Paulet & Desnos, 1961; Graham, 1965; Paulet et al., 1966) montrent que les

Tableau 11. Valeurs de la limite de tolérance médiane (TL_{50})^a chez diverses espèces de poissons exposés à l'acrylonitrile

Espèce	Type d'eau	TL_m (mg/litre)			Références
		24 h	48 h	96 h	
Vairon d'Amérique (<u>Pimephales promelas</u>)	dure	32,7	16,7	14,3	Henderson et al. (1961)
	douce	34,3	21,5	18,1	Henderson et al. (1961)
Vairon (<u>Pimephales promelas</u>)	-	38,2	17,6	-	Marcoci & Ionescu (1974)
Perche d'Amérique (<u>Lepomis macrochirus</u>)	douce	25,5	14,3	11,8	Fenderson et al. (1961)
Guppy (<u>Lebistes reticulatus</u>)	douce	44,6	33,5	33,5	Henderson et al. (1961)
Poisson rouge (<u>Carassius</u> sp.)	-	-	-	40	Paulet & Vidal (1975)
Carpe (<u>Cyprinus carpio</u>)	-	37,4	24,0	-	Marcoci & Ionescu (1974)
Truite arc-en-ciel (<u>Salmo gairdneri</u>)	dure	-	70	-	Jackson & Brown (1970)
Perche de mer (<u>Lagodon rhomboides</u>)	mer (30/1 citerne)	24,5	-	-	Daugherty & Garrett (1951)
Truite arc-en-ciel (<u>Salmo gairdneri</u>)	eau du robinet déchlorée, 3,6 mg/l dure	-	5 ^b	-	Sloof (1979)
Poisson-zèbre (<u>Melambaphes zebra</u>)	idem	15	-	-	Sloof (1979)
			(CI ₅₀)		

^a La limite de tolérance moyenne, TL_m , correspond à la concentration d'acrylonitrile qui tue 50% des organismes étudiés dans un délai donné.

^b Concentration minimale faisant varier la fréquence respiratoire.

animaux inhalant de l'acrylonitrile à une concentration létale ou recevant une dose létale du même composé par voie orale ou parentérale, manifestent des effets sensiblement identiques : excitabilité et respiration stimulée, respiration rapide et peu profonde, respiration lente et haletante, apnée, convulsions et mort. Des vomissements ont été observés après inhalation d'acrylonitrile chez des chats, des chiens et des singes et après administration parentérale chez des rats. Un exanthème au niveau des oreilles, du nez et des pattes (et également de la face et des organes génitaux chez le singe Rhésus), ainsi qu'un érythème au niveau des muqueuses a été accompagné de larmolement, d'écoulement nasal et de salivation, non seulement après exposition par inhalation, mais également après administration du composé par voie orale et sous-cutanée tandis que l'administration orale chez le rat et intraveineuse chez le lapin a été suivie d'incoordination, de parésie ou de paralysie des pattes postérieures.

a) Effets sur la peau

L'application directe d'acrylonitrile liquide sur la peau, préalablement rasée, de lapins, a immédiatement provoqué une légère vasodilatation locale, sans effets généraux simultanés (1-2 ml répartis sur une superficie de 100-200 cm²) ou avec accélération de la fréquence respiratoire (3 ml sur 300 cm²) (McOmie, 1949). Tullar (1947) a observé un exanthème dans l'un seulement des trois territoires cutanés préalablement soumis à une abrasion, après application de 1 ml d'acrylonitrile sur un tampon de gaze maintenu en place par du sparadrap. En revanche, Zeller et al. (1969) ont constaté que l'application sur la peau rasée d'un tampon de coton imbibé d'acrylonitrile était suivi d'un oedème cutané au bout d'un délai de 15 min et d'une légère nécrose au bout de 20 h. Apparemment, les cobayes étaient plus sensibles que les lapins; l'application pendant 24 h, d'une solution d'acrylonitrile à 2 % dans l'acétone, sous pansement occlusif, n'a été suivie d'aucun effet, tandis qu'à une concentration supérieure ou égale à 8 %, on observait un érythème fonction de la dose puis une desquamation et une nécrose modérée (Gut et al., données non publiées). Un exanthème au niveau du nez, de la face, des oreilles, des pattes et des organes génitaux peut suivre l'administration, orale ou par inhalation, d'acrylonitrile.

b) Effets sur l'oeil

McOmie (1949) a instillé une goutte d'acrylonitrile dans l'oeil d'un lapin. Au bout de 1 h, il a constaté une conjonctivite modérée sans opacification de la cornée ni lésion de la pupille, tandis qu'aucun effet n'était visible au bout de 24 h. Zeller et al. (1969) ont noté un oedème et une légère nécrose de la conjonctive au bout de 8 jours.

c) Effets sur la respiration

Paulet et al. (1966) ont insisté sur le fait qu'après administration par voie intraveineuse d'une dose d'acrylonitrile (120 mg/kg de poids corporel) la fréquence respiratoire ne présente pas, chez le lapin, l'augmentation caractéristique d'une intoxication au cyanure. En revanche, des troubles respiratoires ont été notés dans divers autres cas : chez le cobaye, après administration par voie sous-cutanée d'une dose létale d'acrylonitrile (130 mg/kg de poids corporel) (Ghiringhelli, 1954), chez les chiens anesthésiés recevant de l'acrylonitrile par voie intraveineuse à raison de 100 mg par kg de poids corporel (Graham, 1965), chez des souris recevant une dose létale par voie orale (Benesh & Cherna, 1959) et chez les cobayes, après administration par voie orale d'une dose de 100 mg par kg de poids corporel (Jedlicka et al., 1958). On a également observé un oedème pulmonaire.

Une augmentation de la fréquence respiratoire (McOmie, 1949) a été observée à la suite de l'application cutanée d'acrylonitrile liquide (3 ml/kg de poids corporel) à des lapins et une "détresse respiratoire" chez des singes Rhésus exposés pendant 7 h à l'acrylonitrile à la concentration de 163 mg/m³ (Brieger et al., 1952). L'exposition de chats, de lapins, de chiens et de singes à des concentrations létales d'acrylonitrile a été suivie, d'après les observations de Dudley & Neal (1942), d'une stimulation initiale de la respiration suivie d'une respiration rapide et peu profonde, puis d'une respiration lente et haletante, accompagnée de convulsions aboutissant au coma et à la mort. Ces effets au niveau respiratoire étaient absents chez le cobaye, mais on a noté une irritation des membranes pulmonaires et, à terme, quelques cas de mort consécutifs à un oedème pulmonaire.

d) Effets sur la circulation

Administré par voie iv à raison de 13, 27, 55 ou 110 mg/kg de poids corporel, l'acrylonitrile n'a eu que peu d'importance sur la réponse, au niveau respiratoire ou tensionnel, de lapins, à l'adrénaline, la noradrénaline ou l'acétylcholine, de sorte que Gravczyk & Zwierszhovski (1973) ont estimé que l'intoxication à l'acrylonitrile n'exerçait pas ses principaux effets au niveau cardiovasculaire. Pourtant, l'administration de doses létales (50 ou 100 mg/kg de poids corporel) à des cobayes a déterminé une dilatation du ventricule droit, une congestion des coronaires, une hyperémie hépatique et splénique et une inflammation de la muqueuse intestinale (Jedlicka et al., 1958). Chez des rats Sprague-Dawley à qui l'on avait administré une dose létale d'acrylonitrile, on a observé des zones hémorragiques dans les poumons et le foie ainsi qu'une inflammation gastro-intestinale aiguë (Monsanto, 1975). On ignore s'il faut attribuer à l'influence directe de l'acrylonitrile sur les petits vaisseaux ou à une réaction inflammatoire, l'exanthème qu'on observe au niveau du nez, des oreilles, des pattes, de la face et des organes génitaux chez diverses espèces, dont le rat, après administration par inhalation ou par voie orale.

e) Effets sur les surrénales

L'influence de doses létales d'acrylonitrile sur les glandes surrénales ressort des observations de Szabo & Selye (1971, 1972) et de Szabo et al. (1976). Après administration iv de doses élevées (150 ou 200 mg/kg de poids corporel), on a observé chez la plupart des animaux une hémorragie intéressant les deux glandes surrénales tandis que le même phénomène a été constaté chez certains rats après administration d'adrénaline par voie orale, à raison de 10, 15 ou 20 mg par kg de poids corporel. Divers types de lésions histologiques ont été observés au niveau cortical ou médullaire, certaines d'entre elles apparaissant dans les 30 min suivant l'administration du composé.

Un mécanisme possible a récemment été invoqué par Silver & Szabo (1982) qui explique les lésions surrénales imputables à l'acrylonitrile par une peroxydation. Szabo et al. (1980) ont étudié la pathogénie de la nécrose hémorragique surrénalienne expérimentale par diverses méthodes morphologiques, biochimiques et pharmacologiques. D'après leurs résultats, il semble que la présence d'un cortex fonctionnel soit nécessaire à la constitution de lésions corticales.

f) Chimisme sanguin

L'administration intrapéritonéale d'acrylonitrile à des rats mâles, à raison de 33 mg/kg de poids corporel par jour, pendant 3 jours, a réduit les taux sériques de corticostérone et de prolactine, respectivement ramenés à 30 % et 40 % des valeurs de référence tandis que le taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH) était doublé et que celui de l'hormone lutéinisante (LH) n'était pas modifié (Nilsen et al., 1980). Chez des rats mâles adultes de race Wistar, une administration unique d'acrylonitrile par voie ip (à raison de 10 mg/kg de poids corporel), n'a exercé aucun effet sur l'activité de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) ni sur celle de l'alanine-aminotransférase (ALAT) tandis que, par rapport aux animaux témoins, elle a doublé celle de la lactate-déshydrogénase (EC 1.1.1.27) (LDH) et triplé celle de la sorbitol-déshydrogénase (EC 1.1.1.14) (SDH) (Noel et al., 1978). L'administration de la même dose à des rats mâles a inhibé la butyrylcholinestérase (EC 3.1.1.8) tandis qu'elle n'avait aucun effet sur la phosphatase alcaline (EC 3.1.3.1) et qu'elle augmentait l'activité de la fructose-monophosphate-aldolase, ce qui semble témoigner d'un effet nocif sur le foie (Ivanov et al., 1979). L'administration de L-cystéine, d'alpha-tocophérol ou d'ionol a permis d'éviter ces effets. Chez des rats, une dose unique d'acrylonitrile administrée par voie orale (1/2 DL₅₀, 41 mg/kg de poids corporel) a entraîné une modification des modalités d'élution en chromatographie sur gel du sérum et en électrophorèse sur papier des globulines (Franzen & Wagner, 1978). La SDH sérique a été notablement élevée (d'environ 4 fois) chez des rats, 24 h après l'administration d'acrylonitrile à raison de 150 mg par kg de poids corporel. Une augmentation de 60 % du taux sérique de la SDH a été constatée chez des rats à qui l'on avait fait boire pendant 21 jours de l'eau contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 500 mg/litre (Silver et al., 1982).

g) Effets sur d'autres organes

Une nécrose superficielle focale du foie, associée à une gastrite hémorragique, a été observée chez des rats lors d'une autopsie pratiquée 24 h après l'administration de l'acrylonitrile dans l'eau de boisson (à raison de 150 mg/kg de poids corporel (Silver et al., 1982).

L'acrylonitrile manifeste un effet inhibiteur sur la respiration stimulée par le potassium de coupes de cortex cérébral chez le cobaye, à la concentration de 1 mM, tandis que la même concentration n'a qu'un effet limité au niveau du foie. In vitro, l'acrylonitrile s'est montré plus actif sur le nerf sciatique de Rana nigra maculata par rapport à d'autres anesthésiques (Hashimoto & Kanai, 1965). L'acrylonitrile influe également sur la phase de récupération de l'excitation nerveuse (Ando & Hashimoto, 1967).

7.1.3 Transformations biochimiques et mécanismes de toxicité de l'acrylonitrile

7.1.3.1 Effet sur la cytochrome-oxydase

Selon certaines observations, l'activité de la cytochrome-oxydase (EC 1.9.3.1) peut être notablement inhibée à la suite d'une intoxication par l'acrylonitrile. Ce phénomène a été soupçonné dès que Dudley & Neal (1942) ainsi que Brieger et al. (1952) eurent signalé des concentrations importantes de cyanure chez des chiens et des singes qui avaient été exposés aux vapeurs d'acrylonitrile. Tarkowski (1968) a noté une inhibition de l'activité de la cytochrome-oxydase dans le cerveau, les reins et le foie de rats à qui l'on avait injecté de l'acrylonitrile par voie ip, à raison de 100 mg par kg de poids corporel. In vitro, une inhibition de 50 % de l'enzyme a été relevée dans des homogénats de foie, de rein et de cerveau en présence d'acrylonitrile à la concentration de 10^{-3} M. In vivo, des concentrations du même ordre ont été observées peu après l'administration d'une dose létale d'acrylonitrile (Tarkowski, 1968; Nerudova et al., 1980; Gut et al., 1981b), mais l'acrylonitrile a une hémikrèse de 15-20 min seulement dans le sang et dans le foie, après administration ip ou iv. On observe de même une augmentation de la concentration sanguine et hépatique du cyanure chez des rats ayant reçu de l'acrylonitrile (jusqu'à 180 µm, Gut et al., 1981b), accompagnée d'une inhibition encore plus forte de la cytochrome-oxydase et d'une sensibilité beaucoup plus élevée de l'activité de cette enzyme vis-à-vis du cyanure (inhibition de 50 % in vitro à 10^{-8} M, Tarkowski, 1966).

Une diminution importante du rapport de la concentration du nicotinamide-adénine-dinucléotide sous forme oxydée à la concentration du même dinucléotide sous forme réduite a été observée par Sokal et al. (1972, 1977) dans le cerveau de rats

ayant reçu par voie sc, de l'acrylonitrile à raison de 100-120 mg/kg de poids corporel, ce qui témoigne d'une inhibition de l'oxydation du NADH en NAD⁺ dans les mitochondries, qui s'exerce peut-être, là encore, au niveau de la cytochrome-oxydase. Ces modifications semblent importantes sur le plan biologique, étant donné qu'elles sont du même ordre de grandeur que chez les animaux ayant succombé à une hypoxie expérimentale. Ainsi, l'inhibition de la cytochrome-oxydase sous l'effet du cyanure aurait peu d'importance aux stades ultimes de l'intoxication et de la mort. Cet "effet cyanure" est apparemment plus prononcé aux doses élevées d'acrylonitrile (Willhite & Smith, 1981) et semble plus important chez la souris et le chien (Brieger et al., 1952; Benesh & Cherna, 1959; Gut et al., 1981b) que chez le rat. Cette observation concorde avec ce qu'on sait de l'efficacité du thiosulfate (antidote du cyanure) dans le traitement de l'intoxication par l'acrylonitrile, qui est plus élevée chez la souris que chez le rat, et avec l'observation d'une concentration sanguine du cyanure plus élevée chez le chien que chez le rat (101 µM au lieu de 10 µM), après respiration d'acrylonitrile à la même concentration (217 mg/m³ pendant 7 h) (Brieger et al., 1952). L'effet protecteur d'un autre antidote du cyanure, le nitrite (Dudley & Neal, 1942; Chiringhelli, 1954; Benesh & Cherna, 1959) après intoxication par l'acrylonitrile constitue une autre preuve de la participation du cyanure à l'effet létal de cette intoxication.

7.1.3.2 Effets sur les groupements sulfhydryles

De fort nombreuses observations démontrent que l'acrylonitrile entraîne une baisse importante de la concentration des groupements sulfhydryles solubles du glutathion et des protéines au niveau du sang, du foie, du cerveau et du rein. En outre, l'acrylonitrile inhibe certaines enzymes SH-dépendantes intervenant dans le métabolisme des glucides. Wisniewska-Knypl (1970, 1978), ainsi que Hashimoto & Kanai (1972) et Vainio & Mäkinen (1977), ont observé que l'inhibition de ces groupements sulfhydryles dépendait de la dose in vivo et de la concentration in vitro, pour des valeurs allant de 10 à 100 mg/kg de poids corporel dans le premier cas, et de 0,01 à 10 mM dans le second cas (Wisniewska-Knypl, 1978). Une diminution importante du taux de la concentration des groupements sulfhydryles dans le cerveau a été signalée après une seule application cutanée d'acrylonitrile, à une dose ne dépassant pas 2,82 mg/kg de poids corporel (Zotova, 1976).

Ces effets ont été constatés chez le rat, le lapin, le hamster, le cobaye et la souris, après administration sc, ip ou iv. On a noté une certaine baisse d'activité des enzymes SH-dépendantes, sérique ou tissulaires, notamment de l'oxoglutarate-déshydrogénase (EC 1.2.4.2). En revanche, l'activité de la succinate-déshydrogénase (EC 1.3.99.1) n'était pas abaissée (Wisniewska-Knypl, 1978), tandis qu'on notait une augmentation correspondante de la concentration du glucose, du pyruvate et du lactate dans le foie, le sang et le cerveau (Hashimoto & Ando, 1966; Dinu & Klein, 1976).

Zitting et al. (1981) ont établi qu'une brève exposition à l'acrylonitrile diminue la teneur du foie en glutathion dans les 4 h suivant l'intoxication, cette teneur revenant à la normale dans le cerveau, le foie et le rein au bout de 24 h. Au bout de ce même délai, l'activité cérébrale de la succinate-déshydrogénase était réduite, ainsi que l'activité hépatique et rénale de l'éthoxycoumarine-déméthylase. L'augmentation de la concentration du glucose, du pyruvate et du lactate a également été constatée dans le sang, le foie et le cerveau immédiatement après la cinquième exposition chez des rats à qui l'on avait fait respirer de l'acrylonitrile, à la concentration de 300 mg/m³, pendant 5 jours à raison de 8 h par jour. Il n'y avait pas d'inhibition des enzymes thiole-dépendantes dans les protéines et le taux de glutathion était notablement abaissé dans le foie mais non dans le cerveau (Gut et al., 1982). Les effets de l'acrylonitrile sur les groupements sulfhydryles étaient notablement amoindris en cas d'administration simultanée de L-cystéine et d'autres composés porteurs de groupes sulfhydryles, et l'on observait une atténuation correspondante des effets létaux (Hashimoto & Kanai, 1965; Bondarev et al., 1976; McLaughlin et al., 1978; Appel et al., 1981). Ces études montrent que les groupements SH ont un rôle protecteur dans l'intoxication par l'acrylonitrile.

Le rôle de l'hypoxie dans l'effet aigu de dépression des thiols exercé par l'acrylonitrile a été étudié par Jaeger (1978) ainsi que par Jaeger & Cote (1982) chez le rat mâle. On a constaté que l'hypoxie accentuait la perte de groupements SH non protéiques dans le foie en cas d'exposition à l'acrylonitrile (Jaeger & Cote, 1982).

Certaines observations (Molechek & Kopecky, 1981) montrent que l'inhibition des groupements sulfhydryles tissulaires n'est peut-être pas uniquement due à l'acrylonitrile lui-même mais qu'elle résulte en partie de son métabolite réactif, le cyano-oxyrane.

7.1.3.3 Un mécanisme possible de toxicité: l'interaction avec le système d'oxydation des microsomes

L'addition d'acrylonitrile aux microsomes hépatiques a déterminé chez la souris, le rat et l'homme la formation de complexes spectraux caractéristiques avec le cytochrome P-450 (Ivanov et al., 1979; Appel et al., 1981).

On a montré que le cyano-oxyranne, dont la production dans les microsomes hépatiques du rat résulte de l'action des oxydases à fonction mixte (EC 1.14.14.1), se fixe in vitro, par covalence à la membrane microsomale et à l'albumine (Ivanov et al., 1982). Ce phénomène semble biologiquement important, à en juger d'après les expériences effectuées avec des inhibiteurs et des inducteurs des oxydases à fonction mixte (Ivanov, 1981). Chez des rats ayant subi un traitement préliminaire par le phénobarbital, la quantité de cyano-oxyranne fixée par covalence aux macromolécules était accrue tandis que la fructose-diphosphate-aldolase (EC 4.1.2.13) avait une activité notablement plus élevée dans le sang, témoignant d'une atteinte hépatique. En revanche, le SKF-525A, un inhibiteur du cytochrome P-450, atténuait les effets aussi bien in vivo qu'in vitro. L'activation de l'acrylonitrile par le cytochrome P-450 peut donc avoir un effet cytotoxique.

Une injection préliminaire de SKF-525A ou de chlorure de cobalt(II) (CoCl₂), un autre inhibiteur du cytochrome P-450, a conféré à des rats une protection notable contre les hémorragies gastro-intestinales provoquées par l'acrylonitrile (Ghanayem & Ahmed, 1982).

Certaines observations montrent que l'acrylonitrile et son époxyde, le cyano-oxyranne, se fixent par covalence à l'ADN et à l'ARN in vitro (Guengenrich et al., 1981; Peter et al., 1983a). Cependant, le degré d'irréversibilité de cette liaison est bien moindre que celui qu'on observe expérimentalement avec d'autres monomères vinyliques (Peter et al., 1983).

Une baisse de la concentration hépatique du cytochrome P-450 et une réduction du métabolisme microsomal oxydateur des produits xénobiotiques ont été observées chez des rats, après injection ip d'acrylonitrile à raison de 10 ou 33 mg/kg de poids corporel pendant 3 jours (Noel et al., 1978; Nilsen et al., 1980) ainsi qu'après exposition à l'acrylonitrile par inhalation, à la concentration de 300 mg/m³, pendant 5 jours à raison de 8 h par jour (Gut et al., sous presse), ainsi que chez des hamsters chinois après injection ip d'une dose de 30 mg/kg (Zitting et al., 1981). L'inhibition par

l'acrylonitrile de l'oxydation microsomale des produits xénobiotiques a été observée in vitro (Ivanov et al., 1979). Chez des rats, un traitement préalable par des inducteurs des oxydases microsomales, par exemple le phénobarbital, le méthyl-3 cholanthrène ou l'Arochlor 1254, a supprimé entièrement l'effet de l'acrylonitrile sur la teneur totale en cytochrome P-450. L'activité d'autres enzymes microsomales, la glucose-6 phosphatase (EC 3.1.3.9) et la NADPH cytochrome-c-réductase (EC 1.6.2.4), n'a pas été modifiée par l'acrylonitrile (Duverger-van Bogaert et al., 1978; Noel et al., 1978).

Ghanayem & Ahmed (1982) ont montré que l'Arochlor 1254 accentuait dans des proportions considérables l'hémorragie gastrique provoquée chez le rat par l'acrylonitrile. Chez cet animal, le phénobarbital renforçait notablement les lésions provoquées par l'acrylonitrile au niveau des hépatocytes (Ivanov, 1981).

In vitro, l'acrylonitrile se fixe aux fractions microsomales et S-9 du foie par alkylation directe. L'activation des microsomes par l'acrylonitrile a également été observée, avec formation d'intermédiaires réactifs (Duverger-van Bogaert et al., 1982a). La fixation, irréversible, de l'acrylonitrile sur les protéines microsomales hépatiques a été inhibée par les thiols et, plus encore, par le dithiocarbe (Peter & Bolt, 1981).

7.1.3.4 Observations sur l'intervention possible de la peroxydation des lipides membranaires dans le mécanisme de la toxicité

L'administration ip d'acrylonitrile à raison de 10 mg par kg de poids corporel a déterminé chez des rats une peroxydation des lipides au niveau du foie (Dinu, 1975a; Ivanov et al., 1979) et des membranes érythrocytaires (Ivanov, 1982), témoignant peut-être d'une atteinte des membranes cellulaires. La peroxydation NADPH-dépendante des lipides dans les microsomes hépatiques du rat n'a été que légèrement stimulée (Ivanov et al., 1978; Duverger-van Bogaert et al., 1981), tandis qu'une stimulation importante était observée dans la fraction post-mitochondriale du foie, du poumon et du cerveau chez ce même animal, ainsi que dans un homogénat cerveau-moelle (Ivanov et al., 1978; Ivanov, 1979; Al'shansky et al., 1980). On a constaté l'existence d'une corrélation entre l'accroissement de la quantité de dialdéhyde malonique et la diminution de la teneur en groupements SH dans le surnageant post-mitochondrial du foie (Ivanov, 1981) et du cerveau

(Al'shansky et al., 1980) chez le rat. La concentration des diènes conjugués dans les microsomes hépatiques du rat a été notablement augmentée par l'administration iv d'acrylonitrile à des rats (150 mg/kg de poids corporel) tandis qu'aucune modification n'était constatée dans les glandes surrénales (Silver & Szabo, 1982).

L'administration préliminaire aux rats d'antioxydants, à des doses équivalant aux doses d'acrylonitrile administrées, a conféré à ces animaux une protection contre l'effet pro-oxydant de l'acrylonitrile et l'élévation de la fructose-1-phosphate-aldolase sanguine, tandis qu'il diminuait l'acuité de la butyrylcholine-estérase (EC 3.1.1.8) (Ivanov et al., 1979) et réduisait la teneur en GABA et l'activité de la glutamate-décarboxylase (EC 4.1.1.15) dans le cerveau (Al'shansky et al., 1980).

7.1.3.5 Etudes sur les antidotes

Appel et al. (1981a) ont constaté que des antidotes des cyanures, le diméthylamino-4 phénol et le thiosulfate, protègent le rat contre les effets létaux de l'acrylonitrile administré par voie orale. McLaughlin et al. (1975) ont évalué l'efficacité relative des thiols (chlorhydrate de cystéine) et des antidotes des cyanures. Ils ont montré que les thiols protègent le rat plus efficacement contre l'intoxication par l'acrylonitrile. Bondarev et al. (1976) ont établi l'effet protecteur, chez le rat, de certains composés soufrés dans l'intoxication par l'acrylonitrile. L'effet protecteur de certains anti-oxydants, par exemple la vitamine E et l'ionol, a également été établi (Ivanov et al., 1979).

Les mécanismes toxiques possibles ainsi que les mécanismes protecteurs théoriques sont résumés sur la figure 3 qui indique, dans la mesure où l'on peut l'établir sur la base des connaissances actuelles, la nature complexe des perturbations apportées par l'acrylonitrile dans les mécanismes cellulaires.

7.2 Toxicité subaiguë

7.2.1 Exposition par inhalation

Des rats, des cobayes, des lapins, des singes et des chats ont été exposés à l'acrylonitrile, à la concentration atmosphérique de 330 mg/m³, pendant 4 h par jour, 5 jours par semaine et 8 semaines au total. Tous les rats adultes

(bis)

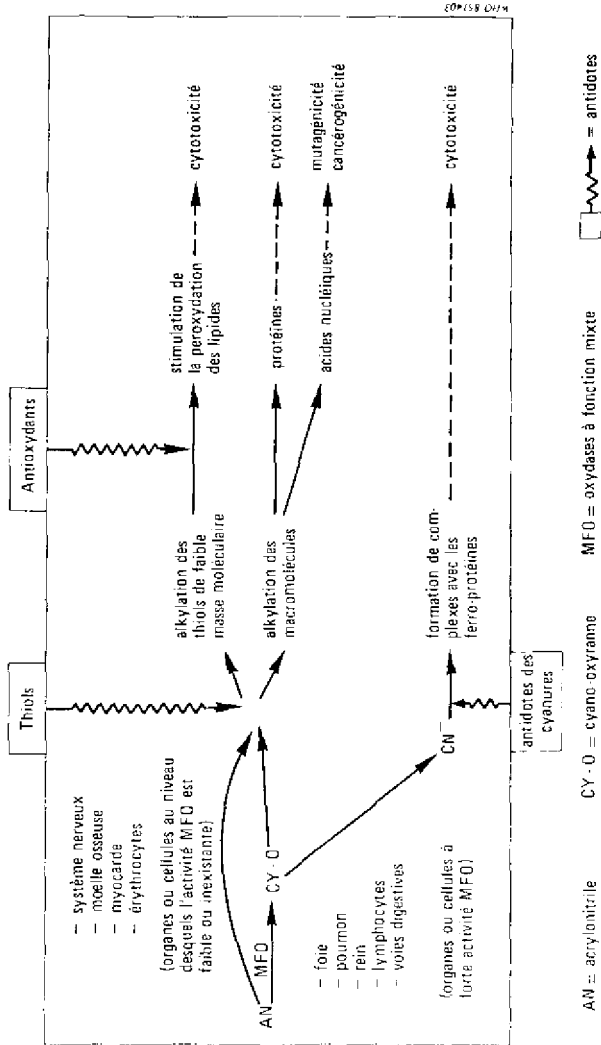


Fig. 3. Mécanismes possibles de toxicité de l'acrylonitrile et mécanismes chimioprotecteurs théoriques.

----->> effet ultime possible.
 >> effet direct.

vivaient encore à l'issue de cette période mais 5 des 8 jeunes rats ont succombé la 6^e semaine, 3 des 16 cobayes et 1 des 4 lapins, la 5^e semaine et 1 des 2 singes au bout de 6 semaines d'exposition. A la concentration de 220 mg/m³ et pour une exposition identique (4 h/j, 5 jours par semaine, 8 semaines), tous les rats, lapins et cobayes ont survécu 8 semaines tandis qu'un des 4 chats a succombé la 3^e semaine. Après la première exposition de 4 h à 120 mg/m³, 1 des 2 chiens a succombé tandis que l'autre a survécu à 4 semaines d'exposition. Enfin, 4 singes Rhésus ont survécu à une exposition de 4 semaines, à raison de 4 h par jour, à 120 mg/m³ (Dudley et al., 1942).

Des souris CD-1, des rats Charles River et des beagles ont été exposés à de l'acrylonitrile à 57 reprises, à raison chaque fois de 6 h par jour et 5 jours par semaine, sur une période de 90 jours au total. Certains chiens ont été tués en présence d'une concentration de 117 mg/m³ (54 ppm) mais ont survécu à une concentration de 58 mg/m³ (24 ppm). Les souris et les rats n'ont pas été atteints en présence de ces mêmes concentrations tandis qu'une concentration de 234 mg/m³ (108 ppm) a été létale pour la moitié d'entre eux. Comme dans le cas d'une exposition aiguë, les chiens étaient plus sensibles que les rats et les souris, mais ces dernières n'ont pas semblé plus sensibles que les rats. Aux concentrations atmosphériques respectives de 58, 117 et 117 mg/m³, l'acrylonitrile n'a pas eu d'effets létaux chez des chiens, des rats et des souris (Brewer, 1976).

7.2.2 Administration orale

Sur une période de 7 semaines au total, 6 rats ont reçu par voie orale 15 doses d'acrylonitrile, à raison de 30 mg/kg de poids corporel, puis 7 doses de 50 mg/kg et 13 doses de 75 mg/kg, sans présenter de mortalité (Barnes, 1970). Aucun cas mortel n'a été constaté non plus chez des rats Sprague-Dawley à qui l'on avait donné à boire pendant 90 jours de l'eau contenant au maximum 85 mg d'acrylonitrile par litre (Humiston & Frauson, 1975). Vu la lenteur de l'absorption de l'acrylonitrile au niveau digestif, il se peut que les taux sanguins aient été faibles et l'on a calculé que la dose quotidienne aurait pu être de l'ordre de 8,5 mg/kg de poids corporel. Ces résultats sont compatibles avec l'opinion selon laquelle il est peut probable que l'acrylonitrile ait un effet cumulatif notable.

7.2.3 Administration sous-cutanée et intrapéritonéale

Chez des rats, des doses sc quotidiennes de 40 mg/kg de poids corporel pendant 4 semaines ou des injections quotidiennes ip de 20 mg d'acrylonitrile par kg de poids corporel pendant 6 semaines n'ont pas eu d'effet létal (Krysiak & Knobloch, 1971).

7.2.4 Observations cliniques sur les animaux d'expérience

Plusieurs espèces animales ont été exposées à l'acrylonitrile à la concentration de 220 mg/m³ à raison de 4 h par jour et 5 jours par semaine pendant 8 semaines au total; les rats ont manifesté une légère léthargie mais ont pris du poids, de même que les cobayes. Les lapins n'ont pas grossi et sont devenus apathiques tandis que des chats étaient également atteints d'apathie, mais aussi de vomissements et perdaient du poids. L'un des chats a manifesté une asthénie transitoire des pattes postérieures après la 3^e exposition et il a succombé après la 11^e; les 3 autres chats ont survécu 8 semaines sans guère manifester d'effet nocif. L'exposition à une concentration atmosphérique de 330 mg/m³ s'est traduite par une perte de poids chez des rats, dont le pelage perdait son soyeux et dont l'état physique général est demeuré médiocre (Dudley et al., 1942). De jeunes rats et cobayes ont manifesté des troubles de la croissance et une irritation sensible des yeux et du nez au cours de la première semaine d'exposition. Une irritation similaire a été observée chez des lapins et des chats, ces derniers étant provisoirement atteints d'asthénie au niveau des pattes postérieures. Les singes étaient apparemment endormis et sans force et souffraient de sialorrhée fréquente et de vomissements. Ainsi, l'exposition à la concentration de 220 mg/m³ a eu des répercussions sensibles chez les chats, contrairement au cas des lapins et des cobayes; à 330 mg/m³, l'acrylonitrile a exercé des effets divers, pouvant aller jusqu'à la mort de l'animal. Brewer (1976) a exposé des souris CD-1, des rats Charles River et des beagles à l'acrylonitrile, à des concentrations de 0, 58, 117 ou 234 mg/m³ (0, 24, 54 ou 108 ppm) pendant 13 semaines, à raison de 5 jours par semaine et 6 h par jour. Les signes observés ont été une ataxie, une ptose, une émaciation, une rhinite et une hyperdiurèse. Comme c'est fréquent dans le cas d'une exposition excessive à l'acrylonitrile, la mort des animaux a généralement été précédée de convulsions (voir par exemple Benesh & Cherna, 1959; Paulet et al., 1966).

7.2.4.1 Poids corporel, consommation de nourriture et d'eau

Un amaigrissement ou un arrêt de la prise de poids ont été observés chez des rats exposés à de l'acrylonitrile à 330 mg/m³ et chez des chats et lapins exposés à 220 mg/m³ pendant 4 h par jour, 5 jours par semaine et 13 semaines au total. Une perte d'appétit a été notée chez des singes Rhésus exposés à la concentration de 330 mg/m³, tandis qu'une concentration de 120 mg/m³ n'avait pas d'effets toxiques (Dudley et al., 1942). Aucun effet indésirable n'a été noté chez 6 rats à qui l'on a successivement administré 15 doses de 30 mg/kg de poids corporel, 7 doses de 50 mg/kg et 13 doses de 75 mg/kg réparties sur une période de 7 semaines (Barnes, 1970). Des rats adultes Sprague-Dawley ont eu à boire pendant 90 jours de l'eau renfermant de l'acrylonitrile à une concentration correspondant à une dose de 42 mg d'acrylonitrile par kg de poids corporel. Les mâles ont perdu du poids à 42 mg/kg et les femelles à 22 mg/kg, mais seulement au bout du 57^e jour. La consommation hebdomadaire moyenne de nourriture a été plus faible chez les mâles pendant 7 semaines à 38 mg/kg et 2 semaines à 17 mg/kg. Chez les femelles, la consommation de nourriture a diminué pendant 6 semaines et 1 semaine respectivement pour une dose reçue de 42 ou de 22 mg/kg (Humiston & Frauson, 1975).

7.2.4.2 Poids des organes et anatomo-pathologie

Chez des rats, des souris et des chiens exposés à l'acrylonitrile à la concentration de 234 mg/m³ pendant 13 semaines à raison de 6 h par jour et 5 jours par semaine, le poids de divers organes - foie, rein, rate, hypophyse, poumons, gonades, glande thyroïde, surrénales, coeur et cerveau - est resté dans les limites normales (Brewer, 1976). Chez des rats ayant eu à boire de l'eau contenant de l'acrylonitrile pendant 90 jours, aucune variation du poids des organes, en valeur absolue ni relative, n'a été constatée chez les mâles recevant 4 mg/kg de poids corporel ni chez les femelles recevant 5 mg/kg par jour (Humiston & Frauson, 1975). Le poids relatif du foie était notablement accru chez les mâles et les femelles recevant 17 mg/kg (mâles) ou 22 mg/kg (femelles) ou plus. Le poids du coeur et celui du foie était nettement plus élevé chez des rats adultes de race Wistar ayant reçu quotidiennement 50 mg d'acrylonitrile par kg de poids corporel, par voie intrapéritonéale, pendant 3 semaines (Knobloch et al., 1971); la perte de poids de ces

animaux a entraîné une élévation du poids relatif non seulement du coeur et du foie, mais également des reins et de la rate.

Dudley et al. (1942) ont examiné les foies de rats, cobayes, lapins, chats, chiens et singes Rhésus exposés à l'acrylonitrile à la concentration de 220 ou de 230 mg/m³, et ils n'ont constaté d'altération histologique que chez les chats. Une dégénérescence du parenchyme hépatique a été rapportée chez les rats adultes de race Wistar après administration ip quotidienne de 50 mg/kg de poids corporel pendant 3 semaines (Knobloch et al., 1971). Dans l'étude citée plus haut, Dudley et al. (1942) ont également signalé des signes d'atteinte rénale, par exemple la présence de cylindres hyalins dans les tubes collecteurs de Bellini chez toutes les espèces, et une néphrite interstitielle subaiguë limitée; ces observations étaient particulièrement nettes chez les cobayes et les lapins. Une dégénérescence du parenchyme rénal a été rapportée par Knobloch et al. (1971). Dans l'étude de Dudley et al. (1942), on a noté diverses atteintes au niveau pulmonaire : bronchopneumonie subaiguë, congestion et oedème des parois alvéolaires, extravasation des érythrocytes et du sérum dans les alvéoles, collection focale des lymphocytes et des polynucléaires, et cela chez la plupart des cobayes, des lapins et chez le singe, ainsi que sur 1 rat sur 3. Les auteurs ont en outre signalé une légère hémosidérose splénique chez le rat, cette sidérose étant négligeable chez les chats, les cobayes et les lapins. L'exposition de rats à l'acrylonitrile (22 mg/m³, 10 ppm) pendant 7 semaines et (à la concentration de 100 mg/m³, 50 ppm) pendant 6 semaines supplémentaires a provoqué une hypertrophie du foie, du rein, du coeur et de la rate, tandis que l'administration simultanée de vitamines B1, B2 ou de cystine avait un effet protecteur contre l'hypertrophie cardiaque. Après exposition, l'activité de l'alcool-déshydrogénase a baissé au niveau du foie, cet effet étant dans une certaine mesure atténué par les médicaments qui viennent d'être cités (Takagi et al., 1968).

7.2.4.3 Sang

Une hématologie normale a été rapportée chez des rats et des chiens que l'on avait exposés à plusieurs reprises à des vapeurs d'acrylonitrile à une concentration pouvant atteindre 240 mg/m³ (Brewer, 1976) et chez des rats et des lapins (à l'exception d'un nombre d'éosinophiles anormalement élevé) exposés de façon répétée à une concentration allant jusqu'à 330 mg/m³ (Dudley et al., 1942).

Minami et al. (1973) ont exposé des lapins mâles à 54 mg/m³ 1 jour par semaine (8 h) pendant 8 semaines; l'hématocrite et l'hémoglobine n'ont pas été modifiés tandis que le pO₂ et le pH étaient élevés et la pCO₂ abaissée sous l'effet de l'exposition.

Chez des rats à qui l'on avait administré de l'acrylonitrile dans leur eau de boisson pendant 90 jours, la seule modification hématologique notable a été une baisse du nombre de globules rouges, le 83^e jour, chez des femelles recevant 42 mg/kg de poids corporel par jour (Humiston & Frauson, 1975). L'urée sanguine et la phosphatase alcaline (EC 3.1.3.1) étaient élevées chez des mâles recevant 38 mg/kg de poids corporel par jour, tandis que l'ALAT conservait une activité normale. Alors que chez des rats recevant 50 mg d'acrylonitrile par kg de poids corporel par jour, par voie intrapéritonéale, pendant 3 semaines (Knobloch et al., 1971), on a vu apparaître une hyperleucocytose et une élévation de l'activité sérique de l'asparagine-oxo-aminotransférase (EC 2.6.1.14), des souris exposées pendant 70 jours à 225 mg/m³ (100 ppm) ou à 340 mg/m³ (150 ppm) à raison de 6 h par jour, n'ont manifesté aucune anomalie hématologique (Hashimoto, 1962). Des rats exposés à 9,7 mg/m³, 4 h par jour, 5 jours par semaine et pendant 2 mois au total, n'ont présenté aucune modification en ce qui concerne la numération érythrocytaire et le taux d'hémoglobine (Vissarionova et al., 1979).

Dans l'ensemble, les études n'ont fait apparaître aucun effet systématique de l'acrylonitrile sur la production ni sur la viabilité des globules rouges ou blancs. Une hyperleucocytose devrait normalement apparaître après administration intrapéritonéale répétée d'une substance irritante.

7.2.4.4 Système immunitaire

Des rats Wistar ont été exposés à l'acrylonitrile à la concentration de 10 mg/m³ pendant 16 semaines, à raison de 6 h par jour et 5 jours par semaine. L'acrylonitrile a provoqué une dépression fonctionnelle des cellules T, aussi bien du type coopérant (helper) que suppresseur, et une certaine diminution de la transformation des lymphocytes B. L'administration d'alpha-tocophérol (0,21 mmol/kg de poids corporel par voie im, 1 jours sur 2 pendant 16 semaines) a assuré la protection des animaux, annulant l'effet ci-dessus (Krivova et al., 1982).

7.2.4.5 Système nerveux

Quelques observations concernant l'acrylonitrile chez les animaux d'expérience témoignent d'un effet sur le système nerveux. Des chats, des souris et des chiens exposés à une concentration pouvant atteindre 240 mg/m^3 6 h par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines au total, ont été atteints d'ataxie et de convulsions avant de mourir (Brewer, 1976). On a relevé une asthénie transitoire des pattes arrières chez des chats exposés pendant 8 semaines (4 h par jour, 5 jours par semaine) à 330 mg/m^3 (Dudley et al., 1942). Krysiak & Knobloch (1971) ont constaté que des rats recevant de l'acrylonitrile par voie intrapéritonéale à raison de 20 mg par kg de poids corporel par jour, pendant 6 semaines, ou par voie sous-cutanée à raison de 40 mg/kg par jour pendant 4 semaines, avaient besoin d'un temps notablement plus long pour exécuter correctement un test de réflexe alimentaire conditionné et présentaient des réactions correctes nettement moins fréquentes, par comparaison avec les observations faites avant ce traitement ou par rapport à des animaux témoins. L'arrêt de l'exposition a été suivi d'une amélioration des performances. L'administration ip quotidienne d'acrylonitrile à des rats, à raison de 50 mg par kg de poids corporel pendant 3 semaines, a été suivie d'une vacuolisation des cellules neuronales du cortex et du tronc cérébral (Knobloch et al., 1971).

7.2.4.6 Urine

Aucune altération notable de la composition urinaire n'a été relevée dans les études expérimentales de Humiston & Frauson (1975) (sections 7.2.4.1 - 7.2.4.3).

7.2.4.7 Glandes surrénales

Chez des rats exposés pendant 21-60 jours à de l'acrylonitrile, incorporé à leur eau de boisson à raison de 0,05 et de 0,2 %, on a observé l'atrophie de la zone fasciculée et une hypertrophie de la zone glomérulée. A la plus forte des deux doses, le taux plasmatique de corticostéroïdes était réduit tandis que le Na^+ plasmatique était augmenté. Le taux de K^+ était inchangé (Szabo et al., 1976). Chez des rats, la concentration sérique de corticostérone a été abaissée à la suite de l'administration, 3 jours de suite, d'une dose d'acrylonitrile de 33 mg/kg de poids corporel (Nilsen et al., 1980).

7.2.4.8 Métabolisme

Après exposition répétée de lapins à de l'acrylonitrile, on a observé in vitro l'affaiblissement progressif du métabolisme hépatique de l'acrylonitrile (transformé en cyanure et en thiocyanate) tandis que l'excrétion urinaire d'acrylonitrile non métabolisé augmentait (Sato, 1978).

7.3 Toxicité chronique

Des observations ont été effectuées chez des animaux exposés à l'acrylonitrile par inhalation, incorporation dans leur eau de boisson ou leurs aliments ou application cutanée.

Tullar (1947) a administré à des rats de l'acrylonitrile par incorporation à leur eau de boisson à raison de 500 mg/litre ou par incorporation à leurs aliments, par fumigation (dose non indiquée de façon précise). Au bout de 2 ans, la mortalité était plus élevée chez les rats qui avaient à boire une eau contenant de l'acrylonitrile (50 % de décès) que chez des témoins appariés (25 %), ainsi que chez un autre groupe témoin (15 %) et chez les rats dont la nourriture avait été fumigée à l'acrylonitrile (5 %). En revanche, le taux de mortalité est resté inchangé chez des rats CFW, mâles ou femelles, qui ont eu à boire pendant 2 ans de l'eau contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 0,5, 5 ou 90 mg/litre (Svirbely & Floyd, 1961). De l'acrylonitrile a été administré pendant 6 mois à des groupes constitués de 4 beagles mâles ou de 4 femelles, par incorporation dans leur eau de boisson à la concentration de 100, 200 ou 300 mg/litre. L'apport moyen d'acrylonitrile était le suivant chez les mâles (resp. femelles) : 10(8) mg/kg de poids corporel à 100 mg/litre; 16(17) mg/kg à 200 mg/litre; et 17(18) mg/kg à 300 mg/litre. Cinq chiens sont morts ou ont dû être abattus en raison d'une cachexie dans chacun des groupes exposés aux deux doses les plus élevées (Quast et al., 1975).

Chez des chiens à qui l'on donnait à boire de l'eau contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 100-300 mg/litre, les signes d'intoxication ont d'abord consisté dans un changement d'aspect du poil, qui a perdu son soyeux, et, plus tard, en efforts pour vomir et enfin en vomissements. Au stade terminal, on a observé une léthargie, une asthénie, une émaciation et une détresse respiratoire (Quast et al., 1975).

7.3.1 Poids corporel, consommation de nourriture et d'eau

Dans une épreuve où l'on exposait des rats Wistar et des lapins albinos, mâles et femelles, à des vapeurs d'acrylonitrile à la concentration de 0, 50 et 240 mg/m³ pendant 3 h par jour, 6 jours par semaine et 6 mois au total, on a constaté une diminution de la prise de poids au cours de 4 des 11 semaines d'exposition à la dose la plus forte (240 mg/m³) (Knobloch et al., 1972).

Un retard de croissance a été noté chez des rats mâles qui ont eu à boire pendant 2 ans de l'eau contenant 500 milligrammes d'acrylonitrile par litre (Tullar, 1947). Svirely & Floyd (1961) ont administré de l'acrylonitrile, par incorporation dans l'eau de boisson à raison de 0,5, 5 ou 50 mg/litre, à des rats et ils ont observé chez les deux sexes une légère diminution de la quantité consommée, à la concentration la plus élevée. Des réductions statistiquement significatives du poids corporel ont été associées, chez des rats buvant de l'eau contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 35, 100 ou 300 mg/litre, à une réduction de la consommation d'eau et de nourriture à partir de 300 mg/litre chez les mâles et de 100 mg/litre chez les femelles (Quast et al., 1977). Une réduction de la consommation d'eau et de nourriture ainsi qu'une baisse de poids corporel ont été notées chez des beagles qui ont eu à boire pendant 6 mois de l'eau contenant de l'acrylonitrile à raison de 200 ou 300 mg/litre (Quast et al., 1975). La perte de poids était importante chez les chiens qui ont fini par mourir ou qui ont dû être abattus.

7.3.2 Poids des organes

Chez des lapins exposés pendant 6 mois, à raison de 3 h par jour et de 6 jours par semaine, à une atmosphère contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 250 mg/m³, on a relevé une augmentation sensible du poids du coeur et décrit des fluctuations de la tension artérielle (Knobloch et al., 1972).

Ferin et al. (1961) ont exposé des rats à l'acrylonitrile par incorporation de ce produit dans leur eau de boisson à la concentration de 20 ou 1000 mg/litre, pendant 6 mois. A la dose la plus forte, on a enregistré une augmentation du poids relatif du foie, de la rate et des reins. Le poids relatif du coeur, du foie et du cerveau chez des rats mâles, et du foie et des reins chez des rats femelles, a augmenté lorsque ces animaux buvaient de l'eau contenant 300 mg d'acrylonitrile par

litre. Les mâles buvant de l'eau contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 100 mg/litre ont présenté une augmentation importante du poids du cerveau tandis que, chez les femelles exposées à la même concentration, le poids relatif du coeur était notablement abaissé (Quast et al., 1977). Chez les beagles buvant de l'eau contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 100 mg/litre, le cerveau, le coeur, le foie et les reins ont conservé un poids normal (Quast et al., 1977), tandis qu'à la concentration de 200 mg/litre, les deux mâles survivants présentaient, par rapport aux animaux témoins, un cerveau plus léger (en valeur absolue) et des reins plus lourds (en valeur relative). Chez les 2 femelles survivantes buvant de l'eau contenant 300 mg d'acrylonitrile par litre, le poids du cerveau était également significativement plus faible que chez les témoins.

7.3.3 Anatomo-pathologie et histologie

Une inflammation du système pulmonaire, avec présence d'exsudats inflammatoires dans la lumière bronchique, a été observée chez des rats exposés pendant 6 mois à de l'acrylonitrile à raison de 3 h par jour et 6 jours par semaine, à la concentration de 240 mg/m³ (Knobloch et al., 1972). Diverses altérations anatomo-pathologiques se sont produites chez des rats, mâles et femelles, ayant à boire pendant 12 mois de l'eau contenant de l'acrylonitrile à raison de 25, 100 ou 300 mg/litre (Quast et al., 1977). Aux deux doses les plus élevées, mâles et femelles ont présenté un épaississement et une décoloration de la muqueuse, des érosions, des ulcères et, parfois, des formations du type papillome dans la zone non glandulaire de l'estomac. Trois femelles buvant de l'eau contenant 300 ou 100 mg d'acrylonitrile par litre ont été atteintes de tumeur du conduit auditif, de même qu'un mâle à la concentration de 300 mg/litre. L'examen au microscope des tissus métaplasiques a révélé une fréquence accrue des papilomes au niveau des cellules gastriques, des tumeurs du conduit auditif intéressant les glandes (sébacées) de Zymbal et des micro-tumeurs du système nerveux, chez des rats qui avaient à boire de l'eau contenant 100 ou 300 mg d'acrylonitrile par litre. Ces tumeurs n'ont pas une fréquence spontanée aussi élevée chez la souche de rats utilisée. Les lésions nerveuses étaient du type astrocytome.

De très légères lésions ont été relevées dans le foie de rats buvant de l'eau contenant 100 ou 300 mg d'acrylonitrile

par litre et, à la concentration la plus élevée, une néphropathie chronique s'est déclarée chez les femelles. Chez des rats buvant de l'eau contenant 100 ou 300 mg d'acrylonitrile par litre, l'épithélium pavimenteux simple de l'estomac présentait une hyperplasie.

Les altérations histopathologiques constatées chez des chiens recevant de l'acrylonitrile, incorporé dans leur eau de boisson à la concentration de 200 ou de 300 mg/litre (Quast et al., 1975), étaient identiques aux altérations constatées chez les témoins non exposés. La pneumonie présente était peut-être la conséquence de l'irritation de la langue et de l'oesophage, qui entraînait des anomalies de la déglutition, d'où l'aspiration d'une certaine quantité d'aliments.

7.3.4 Hématologie et chimie clinique

Chez des rats exposés pendant 6 mois, à raison de 3 h par jour et 6 jours par semaine, à une atmosphère contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 50 ou de 240 mg/m³, le nombre d'éosinophiles s'est révélé sensiblement augmenté au bout de 4 mois. Les protéines sériques totales étaient inchangées tandis que l'albumine et les alpha-globulines étaient accrues et les gamma-globulines abaissées dans les deux groupes étudiés (Knobloch et al., 1971). Une leucocytose a été observée chez les rats buvant de l'eau contenant de l'acrylonitrile à raison de 1000 mg/litre (Ferin et al., 1961). L'examen périodique de rats buvant de l'eau contenant 0,5, 5 ou 50 mg d'acrylonitrile par litre (Svirbely & Floyd, 1961) ou 0 - 300 mg/litre (Quast et al., 1977) n'a pas révélé d'anomalies dans les paramètres hématologiques. Une élévation significative de l'activité de la phosphatase alcaline a été notée chez des rattes exposées à 300 mg/litre. Vers la milieu de l'étude, des beagles à qui l'on donnait à boire de l'eau contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 0, 100, 200 ou 300 mg/litre, ont manifesté une baisse importante de l'hématocrite, du nombre d'érythrocytes et du taux d'hémoglobine en présence de 200 mg/litre, pour les mâles. Quant aux femelles exposées à la concentration de 300 mg/litre, elles ont également manifesté une baisse importante du nombre d'érythrocytes. Cependant, en fin d'étude, tous les paramètres hématologiques tombaient dans l'intervalle normal, à l'exception du nombre d'érythrocytes qui était diminué chez les mâles exposés à 300 mg/litre. L'azote uréique sanguin, l'activité sérique de la phosphatase alcaline ainsi que l'ALAT et l'ASAT ont été mesurés périodiquement; chez les mâles, les valeurs

observées sont toujours restées dans les limites de la normale tandis que, chez les femelles exposées à 300 ou 200 mg/litre, on a noté une certaine augmentation de l'activité de l'ALAT et de l'ASAT. A la fin de l'étude, les protéines sériques, totales et individuelles, n'étaient pas modifiées. Zotova (1976) a exposé des rats par application d'une solution d'acrylonitrile sur la peau de la queue, à une dose de 2,82, 0,56 ou 0,11 mg/kg de poids corporel par jour, et a noté au bout de 2 mois une baisse du taux d'hémoglobine à la dose la plus forte. Au départ, l'activité de la catalase sanguine (CE 1.11.1.6) a augmenté et celle de la peroxydase sanguine (CE 1.11.1.7) a diminué, mais les valeurs sont redevenues normales par la suite; aucune modification n'a été notée en ce qui concerne la concentration des groupements sulfhydryles.

Une baisse de la concentration sanguine des groupements -SH a été signalée chez des rats exposés pendant 4 mois à l'acrylonitrile à la concentration de 10 mg/m³, à raison de 4 h et de 5 jours par semaine (Efremov, 1976d).

7.3.5 Système nerveux

Une épreuve d'évitement conditionné a mis en évidence des altérations fonctionnelles centrales chez des rats qui ont but pendant 6 mois de l'eau contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 20 mg/litre (Ferin et al., 1961). Des rats exposés par inhalation à l'acrylonitrile à la concentration de 50 ou 240 mg/m³ pendant 3 h par jour, 6 jours par semaine et 6 mois au total, ont manifesté une baisse notable de performance dans l'exécution d'une épreuve de labyrinthe en Y (Krysiak, 1971). Des rats exposés à 10 mg/m³ pendant 4 mois, à raison de 5 jours par semaine et 4 h par jour, ont montré une baisse d'activité de 59 % tant pour la catalase que pour la peroxydase cérébrales et une diminution de 37 % de la concentration des groupements -SH (Efremov, 1976d). Des altérations histopathologiques du type astrocytome ont été observées dans le système nerveux de rats exposés à l'acrylonitrile, par incorporation de ce composé dans leur eau de boisson à raison de 35, 100 ou 300 mg/litre (Quast et al., 1977).

7.3.6 Fonction rénale

Knobloch et al. (1972) ont exposé des rats à 50 ou 240 mg/m³ pendant 3 h par jour, 6 jours par semaine et 6 mois au total; il en est résulté une dysfonction rénale,

attestée par une augmentation de la diurèse aux deux concentrations et, à la concentration la plus forte, une élévation des protéines urinaires et l'extension des zones de dégénérescence des tubes contournés proximaux.

Aucune anomalie de la chimie urinaire n'a été relevée chez des rats (Quast et al., 1977) ni chez des chiens (Quast et al., 1975) qui buvaient de l'eau contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 0, 35, 100 ou 300 mg/litre dans le premier cas ou de 100, 200 ou 300 mg/litre dans le second. L'application quotidienne d'acrylonitrile sur la peau de la queue, à la dose de 2,82, 0,56 ou 0,11 mg/kg de poids corporel pendant 4,5 mois, s'est traduite chez des rats par une augmentation de l'excrétion des chlorures urinaires le 10^e jour de l'exposition aux deux doses les plus élevées et à une diminution à la dose la plus basse (Zotova, 1976).

7.4 Tératogénicité et embryotoxicité

Le pouvoir tératogène de l'acrylonitrile, ingéré ou inhalé, a été étudié par Murray et al. (1978). Des groupes de rattes SD gravides ont reçu de l'acrylonitrile à raison de 0, 10, 25 ou 65 mg/kg de poids corporel par jour, du 6^e au 15^e jour de gestation, par gavage. Par ailleurs, des groupes de 30 rattes SD gravides ont été exposées, à la même période de gestation, par inhalation d'acrylonitrile, 6 h par jour, à la concentration de 0,87 ou 174 mg/m³ (0,40 ou 80 ppm). Une dose quotidienne de 65 mg/kg de poids corporel s'est révélée toxique, de façon marquée pour la mère et sensible pour l'embryon, et a entraîné l'accroissement du nombre de malformations foetales. Les observations faites dans ces deux études donnent à penser qu'un effet tératogène est apparu à la dose de 25 mg/kg par jour ou à la concentration de 174 mg/m³ (80 ppm). A 10 mg/kg de poids corporel par jour, et à 87 mg/m³ (40 ppm), aucun signe de tératogénicité ni d'embryotoxicité n'a été relevé. Apparemment, il n'existait pas de corrélation entre le degré de toxicité observé chez les femelles et l'apparition de malformations dans la portée.

Des effets embryotoxiques ont été décrits chez des souris gravides de 3 souches après administration intrapéritonéale d'acrylonitrile, à une dose non précisée (Scheufler, 1976). Une injection ip unique d'acrylonitrile à raison de 32 mg par kg de poids corporel, le 5^e ou le 7^e jour de la gestation, a exercé un effet embryotoxique chez des souris d'une souche de lignée pure, AB Jena-Hall, mais n'a pas eu d'effet comparable chez des souris DBA ou C57 C1 (Scheufler, 1980).

Kankaanpää et al. (1979) ont étudié les effets embryotoxiques de l'acrylonitrile sur des oeufs de poule sans pouvoir mettre en évidence, de façon certaine, un effet tératogène.

L'exposition de rats Sprague-Dawley à l'acrylonitrile, par incorporation de ce produit dans leur eau de boisson à raison de 500 mg/litre a été suivie d'une diminution de la fécondité et d'une réduction de la viabilité des jeunes, tandis que les femelles étaient atteintes d'asthénie musculaire progressive au niveau des pattes postérieures environ 16-19 semaines après le sevrage de la seconde portée (Svirbely & Floyd, 1961).

Willhite (1981a,b) a observé des malformations squelettiques chez des foetus de hamster, après administration d'acrylonitrile aux femelles gravides, à la dose de 80 mg/kg de poids corporel. L'étude histologique des embryons à un stade précoce ainsi que des foetus vers la fin de la gestation a révélé des altérations mésodermiques, notamment une réduction du nombre de cellules, le retrait du cytoplasme cellulaire et l'hypertrophie des espaces extracellulaires. En outre, on a observé une réduction du nombre des mitoses et une nécrose focale. Les embryons atteints étaient plus petits et se développaient moins rapidement que les témoins non exposés. Des effets tératogènes n'ont été enregistrés qu'en cas d'effet toxique simultané chez la mère.

7.5 Mutagénicité

7.5.1 Systèmes bactériens

a) Epreuve d'Ames sur souches de Salmonella typhimurium

Des épreuves ont été pratiquées sur plusieurs souches, avec ou sans activation métabolique, par diverses méthodes d'exposition à l'acrylonitrile. Avec ou sans activation, les résultats ont été négatifs pour 5 souches étudiées dans deux séries de travaux (Litton Bionetics, 1975; Stanford Research Institute, 1976). Un effet positif léger mais reproductible a été observé avec activation métabolique dans le cas de la souche TA 1535, avec incorporation de 0,5 ou de 1,5 mg d'acrylonitrile par plaque (Haskell Laboratory, 1975; De Meester et al., 1978, 1979). Trois méthodes d'exposition ont été examinées par Milwy & Wolff (1977) sur trois souches de S. typhimurium. On a noté sur la souche TA 1535 un faible taux d'activité mutagène quand l'acrylonitrile était pulvérisé sur les boîtes ou mélangé au milieu, avec activation.

L'exposition des souches TA 1535 et TA 100 à des vapeurs d'acrylonitrile a également fait apparaître le caractère mutagène de ce composé (Duverger-Van Bogaert et al., 1981; Ivanov, 1981). Zhurkov et al. (1983) ont étudié la mutagénicité de l'acrylonitrile chez les souches TA 1535 et 1538, avec ou sans activation microsomale, et observé chez la souche TA 1535 un effet, dépendant de la dose.

Les urines recueillies chez des rats et des souris exposés à de l'acrylonitrile se sont montrées mutagènes vis-à-vis de la souche TA 1530 de S. typhimurium, en l'absence d'activation métabolique. Un traitement préliminaire des animaux par le phénobarbital a supprimé le pouvoir mutagène direct de l'urine des rats et diminué celui de l'urine de souris. L'addition de bêta-glucuronidase (CE 3.2.1.31) aux milieux d'incubation a accentué l'activité mutagène de l'urine provenant d'animaux exposés à l'acrylonitrile (Lambotte-Vandepaer et al., 1980, 1981a). Duverger-Van Bogaert et al. (1982b) ont émis l'idée que le glutathion jouait peut-être un rôle dans la formation d'un métabolite mutagène de l'acrylonitrile. L'activité mutagène des vapeurs d'acrylonitrile vis-à-vis des souches de S. typhimurium était strictement subordonnée à la présence d'un système d'activation, ce qui confirme le rapport de Milwy & Wolff (1977). Lambotte-Vandepaer et al. (1980) ont indiqué que les urines animales pouvaient conserver leur activité mutagène une semaine encore après avoir été recueillies. L'époxyde dérivé de l'acrylonitrile, le cyano-oxyrane, synthétisé par Kopecky & Smejkal (données non publiées, 1979), s'est révélé la principale substance exerçant une activité mutagène en l'absence d'activation métabolique, tandis que l'acrylonitrile lui-même nécessitait une activation métabolique dans l'épreuve d'Ames pratiquée sur S. typhimurium (Cherna et al., 1981).

b) Mutagénicité chez Escherichia coli

L'une des 3 souches d'E. coli (WP2) a révélé l'activité mutagène de l'acrylonitrile; l'activation était sans effet (Venitt et al., 1977). L'activité mutagène de l'acrylonitrile a été confirmée dans d'autres expériences fondées sur l'épreuve de fluctuation simplifiée de Green et al. (1976). D'après les résultats, il semble que l'acrylonitrile ait provoqué dans la réparation de l'ADN des erreurs non excisables, associées à l'apparition de cassures dans les brins d'ADN (Venitt et al., 1977). La méthode de Slater et al. (1971) n'a fait apparaître aucun effet, avec ou sans système d'activation, pour une quantité d'acrylonitrile de 10 µg par boîte (Litton Bionetics, 1976).

La diversité des résultats, même lorsqu'on utilise le même type d'épreuve, pourrait s'expliquer par des différences en ce qui concerne la pureté de l'acrylonitrile, la méthode appliquée ou la sensibilité bactérienne. Cependant, il semble établi que l'acrylonitrile est mutagène chez les systèmes bactériens.

7.5.2 Epreuves en levure

Une activité mutagène possible de l'acrylonitrile a été observée avec Saccharomyces cerevisiae, mais l'activation métabolique était sans effet (Litton Bionetics, 1975).

7.5.3 Drosophila melanogaster

L'injection intra-abdominale d'acrylonitrile à 0,1 % à D. melanogaster en vue d'établir la capacité de ce produit à induire un effet létal récessif au niveau des chromosomes X a donné des résultats négatifs (Benesh & Shram, 1969).

7.5.4 Epreuves in vitro en cellules mammaliennes

L'épreuve à la L5178Y-kinase sur cellules de lymphome murin (Litton Bionetics, 1976) n'a pas fait apparaître d'activité mutagène de l'acrylonitrile selon le mode opératoire de Clive & Spector (1975). Des cellules ovariennes de hamster chinois ont révélé une augmentation du taux des échanges entre chromatides-soeurs (ECS) après exposition à l'acrylonitrile, en cas de culture mixte avec des hépatocytes de rat (Ved Brat & Williams, 1982). Aucun effet n'a été relevé en l'absence de ces derniers.

L'acrylonitrile a provoqué une légère augmentation du taux d'ECS dans des lymphocytes humains en culture en présence de S-9, ainsi qu'une augmentation de la synthèse non programmée de l'ADN avec une très forte concentration (0,5 M) (Perocco et al., 1982). L'application d'acrylonitrile à des cellules primaires d'embryons de hamsters dorés syriens en culture a provoqué l'apparition de foyers de transformation morphologique. Un traitement préalable par un adénovirus simien (SA7) a multiplié par 8-9 la fréquence des foyers viro-transformés. Le traitement par l'acrylonitrile de cellules marquées à la thymidine tritiée, suivi de l'action d'un gradient de saccharose alcalin sur leur ADN a entraîné une modification de la sédimentation, qui rappelle celle qu'on observe après

traitement par un agent cancérigène. Ces observations tendent à corroborer des études récentes selon lesquelles l'acrylonitrile pourrait être cancérigène (Parent & Castro, 1979).

7.5.5 Epreuves in vivo chez des mammifères

L'exposition de 16 rats mâles Sprague-Dawley à une atmosphère contenant de l'acrylonitrile jusqu'à la concentration de 1085 mg/m³ (500 ppm), pendant 90 jours, n'a pas entraîné l'apparition d'aberrations chromosomiques ou chromosomiques ni d'anomalies médullaires (Johnson et al., 1978). Il ressort également des résultats de Rabello-Gray & Ahmed (1980) et des résultats récents de Leonard et al. (1981) que l'acrylonitrile ne détermine pas d'aberrations chromosomiques dans les cellules somatiques ou germinales.

De même, des résultats négatifs ont été rapportés par Zhurkov et al. (1983) qui avaient fait respirer à des souris de l'air contenant de l'acrylonitrile à deux concentrations - 100 et 20 mg/m³. Ils ont également obtenu des résultats négatifs dans une épreuve de létalité dominante chez la souris.

Il ressort des résultats préliminaires sur l'alkylation de l'ADN par l'acrylonitrile et le chlorure de vinyle monomère (Peter et al., 1983) que cette alkylation est beaucoup moins poussée dans le premier cas que dans le second. Cette observation concorde avec l'absence d'effets mutagènes in vivo.

7.6 Cancérogénicité

Le Groupe ne disposait pas de données complètes sur ce point; cependant, il y a tout lieu de penser d'après les données étudiées que l'acrylonitrile est cancérigène pour le rat.

Maltoni et al. (1977, 1982) ont étudié la cancérogénicité de l'acrylonitrile chez des rats Sprague-Dawley exposés par inhalation à la concentration de 87, 44, 22 ou 11 mg/m³ (40, 20, 10 et 5 ppm) 5 fois par semaine et 4 h par jour, ou par ingestion d'huile d'olive, introduite par sonde, à la dose de 5 mg/kg de poids corporel, une fois par jour et 3 fois par semaine. Dans chaque cas, les rats ont été exposés de la sorte pendant 52 semaines puis maintenus en observation sans être davantage exposés jusqu'à leur mort. On a relevé chez ces animaux un accroissement de l'incidence de certaines tumeurs, par exemple des tumeurs mammaires, des papillomes et des acanthomes au niveau de l'estomac antérieur et des tumeurs de l'encéphale (gliomes).

Des études effectuées aux laboratoires de la Dow Chemical Company ont permis de suivre pendant deux ans des rats Sprague-Dawley après exposition à l'acrylonitrile par inhalation ou par ingestion de ce produit avec leur eau de boisson (Quast et al., 1980a,b). Dans les études par inhalation, les rats ont été exposés pendant 24 mois à une concentration de 0, 44 ou 174 mg/m³ (0, 20 ou 80 ppm) pendant 6 h par jour et 5 jours par semaine. Des tumeurs découlant de cette exposition ont été observées au niveau du système central, des glandes de Zymbal, de la langue, de l'estomac, du grêle, de la glande mammaire et des cornets du nez. On a relevé chez les rats exposés une diminution apparente des tumeurs de l'hypophyse, des surrénales, de la thyroïde, du pancréas et des testicules.

Dans l'étude d'ingestion, les rats ont eu à boire de l'eau contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 0, 35, 100 et 300 mg/litre, ce qui équivaut à des doses moyennes quotidiennes de 0, 4, 9 ou 22 mg/kg de poids corporel. Des signes évocateurs d'un effet tumorigène ont été enregistrés chez les rats à toutes les doses ci-dessus. Une incidence tumorale accrue a été constatée chez les rats exposés, au niveau du système nerveux central en particulier, mais aussi au niveau des glandes de Zymbal, de la langue, de l'estomac, du grêle et des glandes mammaires. Une baisse de l'incidence tumorale a été relevée dans d'autres localisations : hypophyse, thyroïde, surrénales, pancréas et utérus.

Dans les études de Hogen & Rinehart (1980), on a administré de l'acrylonitrile à des rats Sprague-Dawley en incorporant ce produit dans leur eau de boisson à raison de 1 ou de 100 mg/litre, pendant 19-22 mois, ou en le leur administrant par gavage dans de l'eau à raison de 0,1 ou 10 mg/kg de poids corporel, pendant environ 20 mois. Un deuxième groupe constitué de rats Fisher 344 a reçu de l'acrylonitrile pendant 23-26 mois, par addition à leur eau de boisson à la concentration de 1, 3, 10, 30 ou 100 mg/litre. Une augmentation statistiquement significative du nombre de tumeurs a été notée dans le groupe qui recevait de l'acrylonitrile par gavage à la dose de 6 mg/kg de poids corporel et dans les groupes qui buvaient de l'eau contenant de l'acrylonitrile à la concentration de 10, 30 ou 100 mg/litre.

Jusqu'ici, on ne dispose d'aucune indication au sujet de la cancérogénicité de l'acrylonitrile chez d'autres espèces animales que le rat.

Après avoir étudié les données ci-dessus, le CIRC (CIRC, 1982) et le COC (Royaume-Uni, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 1982) sont arrivés à la conclusion que l'acrylonitrile est un agent cancérogène chez les animaux d'expérience.

8. EFFETS SUR L'HOMME

On sait de longue date que l'acrylonitrile est une substance toxique qui détermine des lésions, tant générales que locales, chez les animaux comme chez l'homme. Il est fréquemment utilisé en association avec d'autres produits chimiques qui peuvent en modifier la toxicité, comme c'était le cas quand on s'en servait comme fumigant.

8.1 Acrylonitrile

8.1.1 Toxicité aiguë

8.1.1.1 Exposition par inhalation

Un chimiste de 22 ans, qui avait été exposé à des vapeurs d'acrylonitrile au moment où un appareil de distillation s'était mis à fuir, a été atteint de céphalées, vertiges, vomissements, tremblements, avec incoordination et convulsions (Sartorelli, 1966). Les vomissements et nausées ont persisté pendant 24 h. Un jour après l'exposition, on notait une légère hypertrophie du foie et une congestion du pharynx buccal, mais aucun trouble du SNC. Au bout de 4 jours, aucune anomalie n'a plus été décelée au niveau rénal, hépatique, cardiaque ou respiratoire. Des ouvriers exposés à une concentration "modérée" d'acrylonitrile dans une fabrique de caoutchouc synthétique ont été atteints de nausées, vomissements, asthénie, irritation nasale, tandis qu'ils ressentaient une "oppression" au niveau des voies respiratoires supérieures (Wilson, 1944). Des céphalées, de la fatigue et une diarrhée ont été observées dans certains cas, et, dans quelques autres, un ictère modéré durant plusieurs jours et s'accompagnant d'une hyperesthésie au niveau du foie et d'une légère anémie. L'ictère a duré 4 semaines dans un cas, chez un sujet qui se plaignait encore de lassitude et de fatigue au bout d'un an. Zeller et al. (1969) ont observé que, dans 7 cas d'inhalation aiguë de fumée d'acrylonitrile, des nausées, vomissements, céphalées et vertiges sont apparus chez les ouvriers atteints dans un délai de 5-15 min; aucun de ces ouvriers n'a dû être hospitalisé. Les auteurs ont décrit 50 cas de contact cutané avec apparition, dans un délai de 5 min à 24 h, d'irritation, d'érythème et de phlyctènes, mais sans conséquence au niveau général. Des ouvriers exposés pendant 20-45 min à une

concentration variable, allant de 35 à 220 mg/m³ (16-100 ppm), au cours d'opération de nettoyage des réacteurs de polymérisation, se sont fréquemment plaints de maux de tête sourds, de "réplétion" thoracique, d'irritation oculaire, nasale et laryngée, d'une sensation d'appréhension et d'une irritabilité extrême. Certains de ces ouvriers éprouvaient des "démangeaisons intolérables" au niveau de la peau, mais sans qu'il y ait de dermatite.

8.1.1.2 Exposition cutanée

Un employé de laboratoire, de sexe masculin, qui s'était renversé sur les mains de "petites quantités" d'acrylonitrile liquide, a été atteint d'érythème diffus bilatéral au niveau de la main et du poignet au bout de 24 h et de phlyctènes au bout des doigts le 3^e jour. Les mains étaient légèrement oedématisées et érythémateuses, prurigineuses et douloureuses. Les doigts étaient encore secs et squameux le 10^e jour (Dudley & Neal, 1942). Wilson et al. (1948) ont observé que le contact cutané direct entraînait une irritation et un érythème suivis de la formation de croûtes; la cicatrisation était lente. L'apparition d'une dermatite allergique est possible : un sujet de 27 ans a été atteint d'une éruption au niveau du doigt après avoir porté pendant 6 semaines une attelle fabriquée à l'aide d'un copolymère acrylonitrile/méthylméthacrylate. Une épreuve au moyen d'un timbre cutané a donné des réactions positives au copolymère et à l'acrylonitrile à 0,1 % (Balda, 1975). Dans une autre observation, on a tout d'abord noté des lésions cutanées au point de contact avec l'acrylonitrile liquide, puis leur extension rapide à d'autres territoires voisins. Plusieurs jours après le contact, les lésions se sont rapidement étendues à des parties du corps qui n'avaient pas été exposées, et l'on a admis que cette propagation constituait une réaction allergique (Hashimoto & Kobayashi, 1961).

En plus de la toxicité dermique locale, l'absorption percutanée d'acrylonitrile peut entraîner une intoxication générale. Grunské (1949) a décrit un cas fatal dans lequel une fillette de 3 ans était entrée dans une pièce où l'on avait récemment pulvérisé un insecticide contenant de l'acrylonitrile (Ventox). L'exposition s'étant principalement produite par inhalation, encore qu'une exposition cutanée ait aussi été possible. Un autre cas fatal a été rapporté par Lorz (1950) chez une fillette de 10 ans traitée contre les poux de tête au moyen d'un insecticide dont on a établi qu'il

renfermait de l'acrylonitrile (Ventox). La victime était atteinte d'impétigo et présentait des écorchures sur toute la peau du crâne. Il se peut que cela ait contribué à augmenter l'absorption de l'acrylonitrile.

Deux ouvriers qui s'étaient renversé de l'acrylonitrile sur les jambes se sont immédiatement lavés, et après avoir séché leurs chaussures, les ont remises. Des phlyctènes sont apparus aux points de contact, 6-8 h après l'incident. Le traitement a duré 21 et 38 jours respectivement. La peau des ouvriers, qui travaillaient à nettoyer un appareil (à la température de 50°C), était entrée en contact avec une solution d'acrylonitrile à 5 %; les autres substances pouvant se trouver dans le mélange n'ont pas été précisées. De graves brûlures cutanées sont apparues. Le traitement des victimes a respectivement duré 35 et 72 jours (Babanov, 1957). Zeller et al. (1969) ont rapporté 50 cas de lésions cutanées à la suite d'un contact avec de l'acrylonitrile en milieu professionnel. Dans les 5 min à 24 h, une sensation de brûlure s'est manifestée, suivie d'un exanthème au niveau de la zone de contact qui s'est souvent couverte de phlyctènes au bout de 1 jour.

8.1.2 Toxicité chronique - exposition professionnelle

Des effets chroniques peuvent a priori survenir en cas d'exposition prolongée à de l'acrylonitrile, tant sous forme de vapeurs que sous forme de liquide.

8.1.2.1 Observations cliniques

Des ouvriers employés à la fabrication de l'acrylonitrile se sont plaints de mauvaise santé, de céphalées, d'une baisse de leur capacité de travail, de troubles du sommeil, d'irritabilité, de douleurs thoraciques, de perte d'appétit et d'irritation cutanée (uniquement au cours des premiers mois d'emploi) (Zotova, 1975a).

Dans une étude de Sakurai & Kusumoto (1972), des ouvriers employés à la fabrication de l'acrylonitrile se sont également plaints de céphalées, d'asthénie, de fatigue, de nausées, de vomissements, d'épistaxis et d'insomnie; les symptômes présentaient une bonne corrélation avec la durée d'exposition, mais non avec son intensité ni avec l'âge des intéressés. Au total, 4439 examens ont été effectués sur une période d'environ 10 ans avant 1970, sur 576 ouvriers répartis en 2 cohortes, la première formée de sujets exposés à l'acrylonitrile à des concentrations inférieures à 11 mg/m³ (5 ppm) et la

seconde à des concentrations inférieures à 45 mg/m³ (20 ppm). Cependant, les auteurs ont indiqué par la suite que les niveaux d'exposition enregistrés n'étaient pas fiables (Sakurai et al., 1978).

Babanov et al. (1959) ont signalé que des ouvriers exposés à de l'acrylonitrile à la concentration de 0,6-6 mg/m³ pendant environ 3 ans souffraient de céphalées, d'insomnie, de douleurs précordiales, de faiblesse générale, de baisse de la capacité de travail et d'une hyperirritabilité. Leurs cordes vocales étaient enflammées et l'on observait des altérations non spécifiques de l'appareil vestibulaire et une décoloration des muqueuses. En outre, la tension artérielle aurait été abaissée.

Aucune altération de l'état de santé ni aucune modification des résultats des examens de laboratoire n'ont été constatées chez un groupe de 33 sujets de sexe masculin qui travaillaient depuis 3-5 ans dans une fabrique d'acrylonitrile où ils étaient exposés, pendant la saison chaude, à une concentration atteignant 4,2-7,2 mg/m³ (Gincheva et al., 1977). Stamova et al. (1976) ont étudié l'état de santé du personnel dans l'usine du même groupe où l'on fabriquait des fibres polyacryliques et dans laquelle la concentration de l'acrylonitrile se situait en moyenne autour de 10 mg/m³, avec des pointes pouvant atteindre 25 mg/m³. En outre, le personnel de l'usine était exposé à d'autres substances chimiques. On a observé une fréquence accrue, d'une part des maladies cutanées, d'autre part de diverses maladies et symptômes "neurasthéniques". Dorodnova (1976) n'a pas relevé de différences du point de vue gynécologique entre 410 ouvrières d'une usine de fabrication de fibres polyacryliques de Saratov et 436 femmes non exposées.

8.1.2.2 Hématologie

Par comparaison avec les observations faites chez les donneurs de sang, certains employés, des deux sexes, ont manifesté après exposition à de l'acrylonitrile à 2,5-5 mg/m³ une baisse du taux d'hémoglobine, de la numération érythrocytaire et leucocytaire et du pourcentage de neutrophiles ainsi qu'une augmentation du pourcentage de lymphocytes et de la concentration plasmatique du fer. Une inhibition de la maturation des normoblastes au niveau de la moelle osseuse a également été rapportée (Shustov, 1968). Zotova (1975b) a rapporté des observations analogues. Une

baisse du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'ensemble de la lignée blanche ont été observés chez des employés de laboratoire exposés à l'acrylonitrile, ainsi que chez les opérateurs chargés des appareils et chez les conducteurs de machines. Un taux de glutathion total supérieur à la normale a été observé chez les opérateurs de sexe masculin et chez les ouvriers d'entretien tandis que ce même taux était abaissé chez le personnel masculin chargé des appareils. Dans toutes ces professions, le glutathion oxydé était augmenté et les groupements sulfhydryles totaux abaissés..

Une diminution du nombre d'érythrocytes et une hyperlymphocytose relative ont en outre été observées par Babanov et al. (1959) dans l'étude citée plus haut.

8.1.2.3 Autres organes

a) Foie

Selon Sakurai & Kusumoto (1972) (section 8.1.2.1), certaines anomalies sont apparues lors de l'exploration fonctionnelle du foie; cependant, dans une autre étude portant sur 102 ouvriers choisis dans certaines des mêmes usines, Sakurai et al. (1978) n'ont observé aucune anomalie notable dans la fonction hépatique secondaire à l'exposition à l'acrylonitrile, les taux d'exposition ayant été ramenés de 11-44 mg/m³ (5-20 ppm) à 9 mg/m³ (4,2 ppm). Une augmentation de l'activité de la cholinestérase sérique, une hyperbilirubinémie, une plus faible stabilité des colloïdes et une hypergamma globulinémie ont été décrites chez des ouvriers exposés à de l'acrylonitrile, à des concentrations pouvant atteindre 5 mg/m³, et à de la poussière de polymères d'acrylonitrile à des concentrations allant jusqu'à 1,5 mg/m³ (Enikeeva et al., 1976). Ces effets n'ont pas été rapportés par ailleurs.

b) Oeil

Une blépharo-conjonctivite a été signalée par Delivanova et al. (1978) chez la totalité des 332 ouvriers examinés sur une durée de 2 ans; 42 d'entre eux étaient atteints de graves altérations consécutives à la conjonctivite et tous les troubles étaient en rapport avec l'exposition à l'acrylonitrile.

c) Effets gastro-intestinaux

Des symptômes de gastrite et de colite ont été observés chez des ouvriers exposés à de l'acrylonitrile, à des concentrations allant jusqu'à 5 mg/m³ (Enikeeva et al., 1976).

d) Système immunitaire

On a constaté que l'acrylonitrile avait un effet immunodépresseur. L'activité fonctionnelle des lymphocytes T s'est révélée plus faible chez le personnel exposé à l'acrylonitrile (Ivanov, communication privée, 1983).

8.1.2.4 Système nerveux

La présence de nausées, vomissements, céphalées et vertiges (Wilson, 1944; Wilson et al., 1948; Zeller et al., 1969; Sakurai & Kusumoto, 1972; Zotova, 1975) témoigne d'un effet possible de l'acrylonitrile au niveau du système nerveux. Ageeva (1970) a rapporté une baisse importante d'une "substance de type adrénaline" et une élévation de l'acétylcholine. De la dépression, une labilité des fonctions autonomes (abaissement de la tension artérielle, pouls labile, dermographisme diffus, sudation accrue, modification du réflexe orthostatique) ont également été observés chez des ouvriers travaillant à la production d'acrylonitrile.

8.1.2.5 Effets cutanés

Spassovski (1976) a rapporté des cas de dermatite d'irritation ou de dermatite allergique dans l'industrie de l'acrylonitrile; une dermatite a également été observée par Antonev & Rogailin (1970) ainsi que par Stamova et al. (1976).

8.2 Mutagénicité

Thiess & Fleig (1978) ont examiné des ouvriers dont certains étaient exposés à l'acrylonitrile depuis 15,3 ans et les autres n'avaient pas été exposés. Aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne la fréquence des aberrations chromosomiques, compte tenu ou non des lacunes, dans les 100 métaphases étudiées pour chacun d'entre eux.

8.3 Cancérogénicité

Dans une étude épidémiologique rétrospective de cohorte portant sur 1345 ouvriers de sexe masculin susceptibles d'avoir été exposés à l'acrylonitrile depuis 1950-66 et qui ont été suivis jusqu'au 31 décembre 1976, on a relevé 25 cas de cancer contre une incidence spontanée de 20,5, sur la base des taux fournis par la société concernée (O'Berg, 1980). Sur ce total, il y avait 8 cas de cancer respiratoire contre une incidence spontanée de 4,4. Vingt-trois cas concernaient des ouvriers qui avaient été exposés pour la première fois pendant la période de démarrage de l'exploitation (1950-52), époque où l'exposition était la plus élevée; le nombre naturel de cas aurait été de 12,9 ($P = 0,01$).

L'indice comparatif d'incidence était de 179 pour les cancers survenus chez les opérateurs et mécaniciens qui avaient été exposés au moins 6 mois et avaient pris leur poste au cours de la période de démarrage. L'existence d'une "réponse proportionnée à la dose" a été établie chez ceux qui avaient été employés le plus longtemps, le risque étant d'autant plus élevé que l'exposition estimative avait été plus intense. On a également établi l'existence d'une période de latence, 10 des 24 cas étant survenus 20 ans après le début de l'exposition parmi des ouvriers comptant au moins 6 mois d'emploi, dont 6 des 8 cas de cancer pulmonaire. Il faut cependant faire remarquer que si l'on retient les valeurs fournies par le National Cancer Institute pour l'incidence spontanée en 1969-71, le taux attendu serait dans ce cas de 25,5 et non de 20,5 comme l'avait indiqué la société. Dans une étude parallèle sur la mortalité par cancer, on a relevé 20 cas de cancer fatal, contre un nombre attendu de 17,4, d'après les valeurs publiées par la société (écart non significatif); les taux attendus étaient supérieurs aux valeurs données par la société, que l'on retienne les valeurs indiquées dans le cas du cancer au niveau national, à celui de l'Etat ou de la région. L'auteur a estimé qu'il était sans doute prématuré d'examiner les statistiques de mortalité, le délai étant insuffisant, compte tenu de la durée de latence (le diagnostic de cancer étant récent pour de nombreux sujets qui étaient encore en vie). Les habitudes en matière de tabagisme n'ont pas été prises en considération mais l'auteur a cependant indiqué que 7 des 8 cas de cancer pulmonaire concernaient des fumeurs.

Une étude de suivi sur le taux de mortalité parmi les 327 employés d'une usine de production de caoutchouc synthétique des Etats-Unis d'Amérique a révélé que le nombre de

décès par cancer du poumon était significativement supérieur à la valeur attendue (9 contre 5,9 pour des ressortissants du pays de sexe masculin et de race caucasioïde et 4,7 pour les autres ouvriers de l'industrie du caoutchouc résidant dans la même ville). L'excédent le plus élevé a été relevé parmi les hommes ayant travaillé pendant 5-14 ans dans cette industrie où ils avaient fait leur début au moins 15 ans avant de mourir (Delzell & Monson, 1982). Les résultats de cette étude risquent d'avoir été faussés du fait de l'exposition multiple du personnel de l'usine de fabrication de nitrile-caoutchouc.

Kiesselbach et al. (1979) ont examiné chez 884 ouvriers le taux de mortalité, la fréquence et la nature des cancers par rapport à la durée d'exposition à l'acrylonitrile. Ils ont constaté que la mortalité générale du groupe exposé était sensiblement plus faible que celle de la population normale (58 contre une valeur attendue de 104) peut-être par suite d'un effet "travailleur bien portant". Le taux de mortalité était le même que dans la population normale pour ce qui est des tumeurs malignes, des maladies cardio-vasculaires, cérébrales, respiratoires ou gastro-intestinales et le suicide, entre autres causes. Aucune relation n'a été trouvée entre la durée de l'exposition et la mortalité associée aux tumeurs.

Une surmortalité par cancer pulmonaire a été rapportée par Thiess et al. (1980) dans le cas de travailleurs de l'industrie de l'acrylonitrile. En outre, deux cas de maladie de Hodgkin ont entraîné un léger excédent de cancers des tissus lymphoïdes. Cependant, l'exposition à d'autres substances dont certaines sont connues pour être cancérogènes, rend difficile l'interprétation des résultats.

Une étude de cohorte portant sur des ouvriers susceptibles d'avoir été exposés à l'acrylonitrile pendant la période de démarrage d'une usine n'a révélé aucune surmortalité par cancer du poumon. Aucun cas de cancer pulmonaire n'a été observé chez le personnel d'entretien qui était peut-être le plus exposé. On a noté un excédent de cancers du rein (sur la base de 2 cas seulement) et de maladies circulatoires d'origine autre que rhumatismale ou athérosclérotique (sur la base de 5 cas), accompagné d'un nombre anormalement faible de cardiopathies d'origine athérosclérotique.

Vu le faible effectif de la cohorte et du nombre de décès par cancer (limité à 4), cette étude ne permet pas de conclure à une augmentation du risque de cancers en présence d'acrylonitrile ou à l'association de cette pathologie avec la durée

d'exposition. Une autre étude rétrospective de mortalité parmi une cohorte formée de 352 ouvriers de sexe masculin employés dans 2 usines de fabrication d'acrylonitrile (aux Etats-Unis d'Amérique) et exposés depuis au moins 6 mois avant 1968, puis suivis jusqu'en décembre 1977, n'a pas fait apparaître d'augmentation de la mortalité, notamment par cancer. Au total, on a observé 15 décès, contre un nombre attendu de 18,1 et 3 décès par cancer (mortalité spontanée : 2,8) (Zack, données non publiées, 1980).^a

Nakamura (1981) a étudié 9525 ouvriers travaillant à la production d'acrylonitrile, de surchaussure ("caoutchoucs") en acrylonitrile ou d'ABS. Les décès par cancer, de façon générale, et par cancer du poumon ou du côlon en particulier, ne se sont pas montrés plus fréquents, tandis qu'on a observé 7 décès par cancer du foie, de la vésicule biliaire ou du canal cystique contre un nombre prévisible de 5.

Une étude de mortalité a été effectuée au Royaume-Uni sur 1111 sujets de sexe masculin qui avaient travaillé à la polymérisation de l'acrylonitrile ainsi qu'à la filature de fibres acryliques de 1950 à 1968 et qui ont été suivis jusqu'à la fin de 1978. Soixante-dix-neuf décès ont été enregistrés dans 6 usines. Chez les hommes exposés à l'acrylonitrile pendant au moins 1 an, le nombre total de décès était légèrement inférieur au nombre attendu (68 contre 72,4), tandis qu'on notait une surmortalité relative pour les cancers du poumon, de l'estomac, du côlon et du cerveau, du pancréas, des testicules et de la vessie (21 contre 13). Les auteurs ont estimé particulièrement intéressant le fait que les cancers du poumon étaient anormalement fréquents chez les sujets de 15-44 ans. Cependant, ils ont considéré que leurs résultats n'étaient pas concluants et ils ont vivement préconisé la poursuite de la surveillance et de l'étude de la population exposée au Royaume-Uni (Werner & Carter, 1981).

Les études épidémiologiques peuvent donner à penser que l'exposition à l'acrylonitrile est associée au cancer, notamment au cancer pulmonaire. Cependant, les études rapportées ne permettent ni de confirmer ni d'infirmer cette conclusion et, de toute façon, elles pèchent par une durée d'observation insuffisante eu égard à la période de latence. D'autres difficultés, telles que l'identification et le choix

^a Zack, J.A. (1980) The mortality experience of Monsanto workers exposed to acrylonitrile (Monsanto Internal Report).

des cohortes, ainsi que l'existence d'une exposition multiple, rendent l'interprétation délicate. Des données épidémiologiques complémentaires seraient donc de la plus grande importance, et il est souhaitable qu'on tienne compte du tabagisme et qu'on étudie les cas d'exposition au seul acrylonitrile.

8.4 Exposition simultanée à l'acrylonitrile et à d'autres produits chimiques

8.4.1 Toxicité aiguë

De nombreux cas d'intoxication, fatals ou non, ont été décrits après exposition à des mélanges contenant de l'acrylonitrile (Davis et al., 1973). Pour la fumigation des logements, on place un mélange d'acrylonitrile et de tétrachlorure de carbone ou de chlorure de méthylène dans un récipient plat et découvert, et l'on fait circuler les vapeurs au moyen d'un ventilateur pendant 24-72 h, l'opérateur étant juge du moment où le logement peut être réoccupé sans danger (Davis et al., 1973). Un homme qui travaillait depuis 2 ans à la polymérisation de l'acrylonitrile, du polybutadiène et du styrène s'est plaint d'engourdissement des doigts et des orteils, de fatigue intense au niveau des extrémités inférieures et de malaise général. Les réflexes rotulien et achilléen étaient affaiblis et l'on a noté une hypo-esthésie dans les parties périphériques des doigts et des orteils. De l'acrylonitrile libre a été décelé dans les urines. L'exposition à l'acrylonitrile a été estimée à une concentration supérieure à 108,5 mg/m³ (50 ppm) (Seki, 1967).

Dans des cas non fatals, on a décrit les symptômes suivants : larmolement, sensation de brûlure à la gorge, toux, étournelements, nausées, vomissements, étourdissements, troubles visuels, céphalées, coma, crises d'allure épileptique et dermatite (Davis et al., 1973). Des cas de décès ont été observés après exposition à des vapeurs (Grunske, 1949; Davis et al., 1973) ou à des produits liquides (Lorz, 1950). Dans certains cas, on a relevé la présence de cyanure dans le sang. Les symptômes et signes précédant la mort étaient variables selon le cas : laryngite, asthénie, étourdissements, vomissements, irritation oculaire, troubles respiratoires, pâleur, tachycardie, tremblements, perte de conscience et nécrolyse épidermique. D'autres états pathologiques ont été observés mais, bien souvent, ils étaient peut être le résultat d'une maladie préexistante ou d'une exposition à un ou

plusieurs autres constituants du mélange. Les observations faites chez les enfants donnent à penser qu'ils sont sans doute plus sensibles que les adultes à l'acrylonitrile (Grunske, 1949).

8.4.2 Toxicité chronique

Dans plusieurs études, on a fait état d'anomalies chez des sujets exposés simultanément à l'acrylonitrile et à plusieurs autres produits chimiques. Comme la concentration des autres constituants chimiques était souvent plus élevée que celle de l'acrylonitrile, il est difficile de savoir s'il faut imputer les anomalies constatées à l'acrylonitrile ou aux autres constituants.

Une proportion anormalement élevée d'ouvriers exposés à de l'acrylonitrile à la concentration de 3-20 mg/m³, à l'ammoniac (33 ppm), à l'acide sulfurique (jusqu'à 1 mg/m³), à la soude (0,41-0,67 mg/m³) et à l'acide acétique (2-10 mg/m³) ont présenté toute une série de symptômes attribués à des troubles du parasymphatique ("syndrome de neurasthénie") (par exemple irritabilité, céphalées, perte d'appétit, fatigue). On a également relevé une intolérance à l'alcool (Orusev & Popovski, 1973; Orusev et al., 1973).

Des apprentis exposés à l'acrylonitrile (0,8-1,8 mg/m³, au méthylméthacrylate (16-17 mg/m³) et au thiosulfate de sodium ont été examinés avec l'exposition, 1-2 semaines plus tard et de nouveau après un laps de temps non précisé. Les symptômes "neurasthéniques" étaient rares avant l'exposition, mais fréquents par la suite, et l'on a constaté une fréquence accrue des cas de réaction immunologique contre les produits chimiques et une élévation de la concentration de céruléoplasmine (Mavrina & Il'ina, 1974). Des épreuves cutanées ont également été pratiquées par Hromov (1974) à la recherche d'une allergie chez des ouvriers qui s'étaient trouvés en contact avec l'acrylonitrile, le méthylacrylate et le thiocyanate de sodium. Des prélèvements intradermiques ont permis de constater l'existence de réactions positives d'hémagglutination chez 86,5 %, 76,1 % et 53,6 % respectivement chez les ouvriers exposés à l'acrylonitrile, au méthylacrylate et au thiocyanate de sodium. On a noté des cas de dermatite, d'eczéma et d'urticaire.

Mavrina & Hromov (1974) ainsi que Shustov & Mavrina (1975) ont rapporté des anomalies au niveau du foie, du système nerveux, de l'appareil cardio-vasculaire et des voies digestives chez des sujets professionnellement exposés à l'acrylonitrile, au méthylacrylate et au thiocyanate de sodium

au cours de la production de fibres. En particulier, des symptômes associés à l'activité du parasympathique ont été notés chez les 344 ouvriers examinés. On a également observé une dessiccation, une desquamation, des fissures et un érythème diffus au niveau cutané. Des femmes exposées à l'acrylonitrile et au méthylacrylate (Chobot, 1979) auraient présenté des troubles de la menstruation deux fois plus fréquents que chez un groupe témoin. Une faible incidence de dermatite d'irritation, de dermatite allergique et de vitiligo a été enregistrée chez des travailleurs exposés à l'acrylonitrile, au méthylacrylate et au diméthylformamide lors de la production de fibres (Bainova, 1975). Chez 11 ouvriers sur 28, l'exposition au diméthylformamide a entraîné une sensibilisation cutanée retardée et une dermatite allergique.

Ostrovskaja et al. (1976) ont observé des ouvriers exposés à l'acrylonitrile, à l'acétonitrile et à l'acide cyanhydrique pendant leur stage de formation, puis de nouveau au bout de 1,5 an et de 3 ans. Chez 190 sujets des deux sexes, âgés de 20-30 ans, on a relevé de nombreux signes et symptômes, notamment une altération des réflexes et des modifications de la tension artérielle, de l'ECC et de l'EEG. Cependant, il est difficile d'attribuer les observations de ces auteurs à l'acrylonitrile seul.

9. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE HUMAINE DE L'EXPOSITION A L'ACRYLONITRILE

9.1 Sources et niveaux d'exposition

L'acrylonitrile est un liquide incolore, volatil et réactif; il n'existe pas à l'état naturel. Le monomère est utilisé mondialement à grande échelle dans la fabrication de polymères, de fibres et de caoutchouc, ainsi que comme produit chimique intermédiaire. Les polymères renfermant de l'acrylonitrile sont employés dans la fabrication de produits qui entrent en contact avec des denrées alimentaires; cependant, les quantités d'acrylonitrile migrant dans les aliments peuvent être ramenées à une valeur infime grâce au respect de bonnes pratiques de fabrication lors de la production des polymères.

Les principales sources de contamination de l'environnement général sont les unités de production d'acrylonitrile ou de ses polymères. On a relevé la présence d'acrylonitrile dans l'air, l'eau et le sol à proximité d'établissements industriels. On connaît des cas où l'acrylonitrile a persisté longtemps dans le sol après y avoir été répandu par accident; la preuve d'une contamination ultérieure des eaux souterraines a été faite.

L'exposition la plus intense se produit en milieu professionnel. L'expérience montre qu'il est plus facile de limiter cette exposition dans les unités de production que dans celles où l'acrylonitrile sert à la fabrication d'autres produits. Dans un certain nombre de pays, on a formulé des limites d'exposition ou défini des valeurs limites recommandées applicables sur les lieux de travail; les valeurs fixées aujourd'hui sont en général plus faibles que par le passé (tableau 12).

9.2 Toxicité de l'acrylonitrile

Après inhalation sous forme de vapeurs, l'acrylonitrile est facilement absorbé et l'on sait qu'il en résulte des effets généraux. Les symptômes notés ne sont pas spécifiques et ils intéressent les voies digestives et respiratoires, le foie et le système nerveux central. Aucun effet indésirable aigu n'a été rapporté à la suite d'une exposition quotidienne

(8 h) à une concentration pouvant atteindre 45 mg/m³.^a Aux concentrations plus élevées, jusqu'à 220 mg/m³, une exposition de 20-40 min a donné lieu aux symptômes suivants : céphalées, irritation des voies respiratoires supérieures et des yeux, irritabilité nerveuse et prurit cutané. Des accidents mortels ont été rapportés à la suite de l'emploi de mélanges fumigants contenant, à côté de l'acrylonitrile, du tétrachlorure de carbone et du chlorure de méthylène. Les conditions exactes d'exposition ne sont pas connues mais il semble, d'après les résultats de l'expérimentation animale,

Tableau 12. Limites d'exposition professionnelle dans quelques pays

Pays	MPT (mg/m ³)	LECD (mg/m ³)	Références
Allemagne, République fédérale d'	-* (C)		DFG (1982)
Etats-Unis d'Amérique	4,5** (C)		ACGIH (1982)
France	9	34***	INRS (1983)
Hongrie	0,5	0,5	Hongrie (1970)
Japon	45	-	Association japonaise d'hygiène industrielle (1972)
Pologne			Pologne (1982)
Royaume-Uni			
Suède	4** (C)	13	Suède (1981)
URSS		0,5 (C)	URSS (1982)

- * Cancérogène avéré chez l'animal et fortement soupçonné chez l'homme. Aucune concentration dénuée d'effets nocifs ne peut être indiquée.
MPT = moyenne pondérée par rapport au temps.
LECD = limite d'exposition de courte durée.
** Classé parmi les produits industriels soupçonnés d'être cancérogènes pour l'homme.
*** Niveau d'alerte.
C = l'absorption cutanée peut contribuer à l'exposition globale.

^a Cette valeur a constitué pendant de longues années la limite d'exposition professionnelle dans de nombreux pays producteurs d'acrylonitrile.

que l'exposition par inhalation, pendant 1/2-3 h, à de l'acrylonitrile à la concentration de 500-2000 mg/m³ puisse être fatale. L'exposition simultanée à certains solvants organiques peut renforcer la toxicité de l'acrylonitrile.

L'acrylonitrile liquide est également absorbé par voie percutanée, ce qui donnerait naissance à des symptômes non spécifiques semblables à ceux que l'on observe après inhalation de vapeurs. Des lésions locales sont possibles dans les heures suivant l'exposition. Un cas mortel a été signalé. L'acrylonitrile est en outre irritant pour les yeux.

L'absorption percutanée de vapeurs ne semble pas contribuer à l'absorption globale d'acrylonitrile sur les lieux de travail.

Aucune observation ne permet de conclure à l'accumulation de l'acrylonitrile dans l'organisme après exposition prolongée aux niveaux observés sur les lieux de travail.

Des cas de sensibilisation cutanée ont été signalés occasionnellement; cependant, rien ne semble indiquer la possibilité de réactions allergiques pulmonaires.

On a montré qu'à forte dose l'acrylonitrile a des effets embryotoxiques et tératogènes chez les animaux d'expérience.

Bien que l'acrylonitrile soit partiellement métabolisé en cyanure, on a établi qu'il ne faut pas imputer entièrement à ce dernier composé les effets toxiques aigus de l'acrylonitrile, comme on le croyait primitivement.

L'acrylonitrile s'est révélé mutagène dans certains systèmes in vitro, en présence de systèmes d'activation métabolique. Jusqu'ici, aucune activité mutagène n'a été mise en évidence in vivo.

Plusieurs études font état de la mauvaise santé dont se sont plaints des ouvriers exposés depuis plusieurs années à l'acrylonitrile, à des concentrations ne dépassant pas 45 mg/m³. Les symptômes évoqués étaient de nature variable et, apparemment, sans corrélation systématique avec l'intensité de l'exposition. Les études n'ont pas fait apparaître de maladie spécifique qui serait la conséquence d'une exposition faible et prolongée.

Plusieurs études de longue durée dans lesquelles on administrait de l'acrylonitrile à des rats par voie orale et par inhalation ont révélé sa capacité à induire des tumeurs malignes. Les données récapitulatives semblent montrer que l'incidence dépend de la dose. Huit études épidémiologiques ont été effectuées sur des travailleurs exposés à l'acrylonitrile. Elles n'ont pas permis d'établir de façon concluante l'existence d'une corrélation entre l'exposition à l'acrylonitrile et l'incidence des cancers chez l'homme. Toutefois,

les observations ne sont pas incompatibles avec la possibilité que l'acrylonitrile soit potentiellement cancérigène pour l'homme, de sorte qu'il n'y a pas lieu de négliger les résultats fournis par l'expérimentation animale.

Les données épidémiologiques et expérimentales exposées dans le présent document ne permettent pas de définir un niveau en-deça duquel il n'y aurait aucun effet indésirable. Cependant, il est évident qu'il convient de limiter l'exposition à l'acrylonitrile aux plus faibles niveaux possibles, tant en milieu professionnel que dans l'environnement général, et d'éviter le contact du liquide avec la peau.

BIBLIOGRAPHIE

AARATO, S. E. & BITTERA, E. (1972) [Dosage de l'acrylonitrile dans l'air en présence de diméthylformamide et d'ammoniac.] Munkavedelem, 18 : 50-51 (en hongrois, Chem. Abstr. 79 : 57280b, 1973).

ABREU, M. E. & AHMED, A. E. (1980) Metabolism of acrylonitrile to cyanide : in vitro studies., Drug Metab. Disposition, 8(6) : 376-379.

ACGIH (1982) Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the work environment with intended changes for 1982. Cincinnati, Etats-Unis d'Amérique, American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

AGEEVA, S. T. (1970) [Le métabolisme des substances médicamenteuses chez les ouvriers employés à la production d'acrylonitrile.] Tr. Sarat. Med. Inst., 78 : 10-13 (en russe).

AHMED, A. E. & ABREU, M. E. (1982) Microsomal metabolism of acrylonitrile in liver and brain. Adv. exp. Med. Biol., 136 (Part B) : 1229-1238.

AHMED, A. E. & PATEL, K. (1979) Studies on the metabolism of aliphatic nitriles. Toxicol. appl. Pharmacol., 48 : A 91 (résumé analytique).

AHMED, A. E. & PATEL, K. (1981) Acrylonitrile - in vivo metabolism in rats and mice. Drug. Metab. Disposition, 9(3) : 219-222.

AHMED, A. E., FAROOQUI, M. Y. H., UPRETI, R. K., & EL-SHABRAWY, O. (1982) Distribution and covalent interactions of (1-¹⁴C) acrylonitrile in the rat. Toxicology, 23 : 159-175.

ALDRIDGE, W. N. (1944) A new method for the estimation of micro quantities of cyanide and thiocyanate. Analyst, 69 : 262-265.

AL'SHANSKY, A. M., IVANOV, V. V., & PROMYSLOV, M. SH. (1980) [Effet de l'acrylonitrile sur la teneur en acide aminobutyrique, l'activité de la glutamate-décarboxylase et la peroxydation des lipides dans les tissus cérébraux du rat.] Vop. Med. Chimii, 26(4) : 507-509 (en russe).

AMERICAN CYANAMID COMPANY (1951) The chemistry of acrylonitrile. In : Nitrogen chemicals digest, New York, American Cyanamid Company, Vol. 5.

AMERICAN CYANAMID COMPANY (1959) The chemistry of acrylonitrile, 2^e éd., New York, American Cyanamid Company, 272 pp.

AMERICAN CYANAMID COMPANY (1974) Handling storage - analyses of acrylonitrile. Wayne, New Jersey, American Cyanamid Company, 42 pp.

AMERICAN CYANAMID COMPANY (1976) Material safety data sheet; Acrylonitrile, Wayne, New Jersey, American Cyanamid Company.

AMERICAN INDUSTRIAL HYGIENE ASSOCIATION (1970) Acrylonitrile. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., : 529-531.

ANDO, K. & HASHIMOTO, K. (1967) [Effets de l'acrylonitrile et de l'acrylamide sur les nerfs périphériques.] Rep. Osaka Prefectural Inst. pub. Health, 4 : 23-27 (en japonais).

ANONYME (1977) Acrylo growth won't be bottled up. Chem. Week, 9 March : 30-31.

ANTON'EV, A. A. & ROGAILIN, V. I. (1970) [Dermatoses professionnelles provoquées par l'acrylonitrile et prophylaxie.] Tr. Perm. Gos. Med. Inst., 99 : 103-106 (en russe).

APPEL, K. E., PETER, H., & BOLT, H. M. (1981a) Effect of potential antidotes on the acute toxicity of acrylonitrile. Int. Arch. occup. environ. Health, 49 : 157-163.

APPEL, K. E., PETER, H., BOLT, M., & BOLT, H. M. (1981b) Interaction of acrylonitrile with hepatic microsomes of rats and man. Toxicol. Lett., 7(4-5) : 335-340.

ASSOCIATION JAPONAISE D'HYGIENE INDUSTRIELLE (1972) Recommendations on permissible concentrations.

ASTM (1981) Annual book of ASTM standards. Method D3371-79: Testing for nitriles in aqueous solution by gas-liquid chromatography. Philadelphia, American Society for Testing and Materials.

BABANOV, G. P. (1957) [Manifestation locale de l'action de l'acrylonitrile sur la peau et les muqueuses.] Vrach. Delo, 5 : 511-514 (en russe).

BABANOV, G. P., KLJUCHIKOV, V. N., KARAJEVA, N. J., & LILEEVA, Z. V. (1959) [Symptômes cliniques de l'intoxication chronique par l'acrylonitrile.] Vrach. Delo, 8 : 833-836 (en russe).

BAINOVA, A. (1975) [Evaluation des lésions cutanées dans la production de fibres de polyacrylonitrile de Bulana.] Dermatol. Venerol., 14(2) : 92-97 (en bulgare).

BAKER, R. A. (1963) Threshold odors of organic chemicals. J. Am. Water Works Assoc., 55 : 913-916.

BALDA, B. R. (1975) [L'acrylonitrile : un allergogène de contact.] Hautarzt, 26 : 599-601 (en allemand).

BANDT, H. J. (1953) [L'acrylonitrile comme effluent.] Z. Fisch., 2 : 457-461 (en allemand).

BARNES, J. M. (1970) Effects on rats of compounds related to acrylamide. Br. J. ind. Med., 27(2) : 147-149.

BARRETT, W. J. (1974) Sampling and analysis of four organic compounds using solid sorbents, Washington, US Department of Health, Education and Welfare (Southern Research Institute Report SORI-EAS-74-301).

BAXTER, R. A. (1979) Evaluation and control of industrial exposure to acrylonitrile. Ann. occup. Hyg., 22 : 429-435.

BELILES, R. P., PAULIN, H. J., MAKRIS, N. G., & WEIR, R. J. (1980) Three-generation reproduction study of rats receiving acrylonitrile in drinking water. Final report. Litton Bionetics Inc.

BELLAR, T. A. & SIGSBY, J. E., Jr (1970) Direct gas chromatographic analysis of low molecular weight substituted organic compounds in emissions. Environ. Sci. Technol., 4 : 150-156.

BENCHEV, I., RIZOV, N., & KOLARSKA, A. (1982) [Dosage de l'acrylonitrile dans les liquides biologiques par chromatographie en phase gazeuse - analyse en "espace de tête".] Hyg. Zdrav., 1 : 87-89 (en bulgare).

BENESH, V. & CHERNA, V. (1959) [L'acrylonitrile. Toxicité aiguë et mode d'action.] J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol., 3(1) : 106-116 (en allemand et en russe).

BENESH, V. & SHRAM, R. (1969) Mutagenic activity of some pesticides in Drosophila melanogaster. Ind. Med. Surg., 38(12) : 442-444.

BENSON, G. B. & BOYCE, G. E. (1981) A thermally desorbable passive dosimeter for personal monitoring for acrylonitrile. Ann. occup. Hyg., 24(1) : 55-76.

BENSON, G. B., BOYCE, G. E., & HAILE, D. M. (1981) Industrial hygiene measurements for organic pollutants (acrylonitrile) using passive dosimeters and automated thermal desorption. Ann. occup. Hyg., 24(4) : 367-373.

BERCK, B. (1960) Retention of acrylonitrile and carbon tetrachloride by shelled walnuts fumigated with acrylon. J. Agric. food Chem., 8 : 128-131.

BERG, G. L., éd. (1977) 1977 Farm Chemicals Handbook, 63rd issue, Willoughby, Ohio, Meister Publishing Co., pp. D5, D50.

BIRD, W. L. & HALE, C. H. (1952) Polarographic determination of acrylonitrile. Anal. Chem., 24 : 586-587.

BOLLINI, M., SEVES, A., & FOCHER, B. (1974) [Dosage des monomères libres dans les émulsions aqueuses des polymères ou copolymères synthétiques.] Ind. Carta, 12 : 234-240 (en italien, Chem. Abstr., 81 : 121672b).

BOLT, H. M., FILSER, J. G., & HINDERER, R. K. (1978) Rat liver microsomal uptake and irreversible protein binding of 1,2-¹⁴C-vinyl bromide. Toxicol. appl. Pharmacol., 44 : 481-489.

BOND, E. J. & BUCKLAND, C. T. (1976) Control of insects with fumigants at low temperatures : toxicity of mixtures of methyl bromide and acrylonitrile to three species of insects. J. econ. Entomol., 69 : 725-727.

BONDAREV, G. I., STASENKOVA, K. P., & VISSARIONOVA, V. Y. (1976) [Effet protecteur des composés soufrés dans l'intoxication par l'acrylonitrile.] Vopr. Pitan., (4) : 55-58 (en russe).

BORCHARDT, VON K., FRANSEN, E., & HARTMAN, B. (1970) [Intoxication orale aiguë par l'acrylonitrile chez les animaux.] Z. Ges. Hyg., 16 : 316-319 (en allemand).

BORG WARNER CHEMICALS (1977) In response to SHA's request for information on occupational exposure to acrylonitrile. Fed. Reg., 42 : 33043 (Letter to OSHA Docket Officer, US Department of Labor).

BOYLAND, E. & CHASSEAUD, L. F. (1967) Enzyme-catalysed conjugations of glutathione with carbonyl compounds. Biochem. J., 104 : 95-102.

BOYLAND, E. & CHASSEAUD, L. F. (1968) Enzymes catalysing conjugations of glutathione with A,B,-unsaturated carbonyl compounds. Biochem. J., 109 : 651-661.

BREWER, W. E. (1976) 90-day subacute vapor inhalation toxicity study with acrylonitrile in beagle dogs, albino rats and albino mice (Industrial Biotest Report No 74-42, prepared for the Monsanto Company).

BRIEGER, H., RIEDERS, F., & HODES, A. B. (1952) Acrylonitrile : spectrophotometric determination, acute toxicity, and mechanism of action. Ind. Hyg. occup. Med., 6 : 128-140.

BRUCE, R. B., HOWARD, J. W., & HANZAL, R. F. (1955) Determination of cyanide, thiocyanate and A-hydroxynitriles in plasma or serum. Anal. Chem., 27 : 1346-1347.

BUFFONI, F., COPPI, C., & SANTONI, C. (1982) Determination of thioethers in urine. Clin. Chem., 28 : 248-250.

CAMPBELL, D. N. & MOORE, R. H. (1979) The quantitative determination of acrylonitrile, acrolein, acetonitrile and acetone in workplace air. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 40 : 904-909.

CANADA, LOI & REGLEMENTATION SUR LES PRODUITS ALIMENTAIRES ET LES MEDICAMENTS (1982) Division 23 - Section B.23.008. Canada, Ministère de l'approvisionnement et des services.

CARPENTER, C. P., SMYTH, H. F., & POZZANI, U. C. (1949) The assay of acute vapour toxicity and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. J. ind. Hyg. Toxicol., 31 : 343-346.

CHANDRA, H., GUPTA, B. H., BHARGAVA, S. K., CLERK, S. H., & MAHENDRA, P. N. (1980) Chronic cyanide exposure - a biochemical and industrial hygiene study. J. anal. Toxicol., 4 : 161-165.

CHERNA, M., KOCHISOVA, J., KODYTKOVA, I., KOPECKY, J., & SHRAM, K. J. (1981) Mutagenic activity of oxiranecarbonitrile (glycidonitrile). In : Gut, I., Cikrt, M. & Plaa, G.L., éd. Industrial & environmental xenobiotics, Berlin, Springer-Verlag, pp. 251-255.

CHOBOT, A. M. (1979) [La menstruation chez les ouvrières de l'industrie des fibres polyacrylonitriliques.] Zdrav. Beloruss., 2 : 24-27 (en russe).

CIA (1978) Codes of practice for chemicals with major hazards - acrylonitrile, Chemical Industries Association.

CINCOLELLA, A., VOIRIN, D., HECHT, G., GERBER, J.-M., DUCOS, P., & LIMASSET, J.-C. (1981) Monitoring of atmospheric concentrations of acrylonitrile in eleven French factories. G. Ital. Med. lav., 3 : 165-167.

CIRC (1979) Acrylonitrile, acrylic and modacrylic fibres, and acrylonitrile-butadiene-styrene and styrene-acrylonitrile copolymers, pp. 73-113 (Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancer humain associés aux produits chimiques, Vol. 19).

CIRC (1982) Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancer humain associés aux produits chimiques, 1-29 (Suppl. 4) pp. 25-27.

CLIVE, D. & SPECTOR, F. S. (1975) Laboratory procedure for assessing specific locus mutagens at the TK locus in cultured L_{5178Y} mouse lymphoma cells. Mutat. Res., 31 : 17-29.

COLLINS, T. F. V. (1977) Written testimony in the matter of acrylonitrile copolymers used to fabricate beverage containers (Docket No 76N-0070, exhibit G-82).

CRISP, S. (1980) Solid sorbent gas samplers. Ann. occup. Hyg., 23 : 47-76.

CUPITT, L. T. (1980) Fate of toxic and hazardous materials in the air environment. (EPA report No EPA-600/3-80-084).

CZAJKOWSKA, T. (1971) [Excrétion de certains métabolites après administration unique d'acrylonitrile.] Med. Pr., 22(4) : 381-385 (en polonais).

CZAJKOWSKA, T., KNOBLOCH, K., KOWALSKI, Z., KRYSIAK, B., PIOTROWSKI, J., ROGACZEWSKA, T., STARZYNSKI, Z., STASIK, M., SZENDZIKOWSKI, S., & ZWIERZCHOWSKI, Z. (1969) [Evaluation de la toxicité de l'acrylonitrile et de l'exposition à ce composé dans l'industrie chimique.] Med. Pr., (Supplement) : 11-16 (en polonais).

DAHM, D. J. (1977) Identification of metabolites of acrylonitrile. Testimony before the US FDA (Rapport No 74-42 d'Industrial Biotest, Appendice 4 : A.1-A.19, rédigé à l'intention de la Société Monsanto).

DAUGHERTY, F. M. & GARRETT, J. T. (1951) Toxicity levels of hydrocyanic acid and some industrial by-products. Texas J. Sci., No 3 : 391-396.

DAUES, G. W. & HAMNER, W. F. (1957) Determination of small amounts of acrylonitrile in aqueous industrial streams. Anal. Chem., 29 : 1035-1037.

DAVIS, J. H., DAVIES, J. E., AMERICO RAFONNELLI, R. S., & REICH, G. (1973) Investigation of fatal acrylonitrile intoxications. Pesticides and the environment, a continuing controversy. Inter. Med. Book Corp., 2 : 547-556.

DELIVANOVA, S., POPOVSKI, P., & ORUSEV, T. (1978) [Blépharo-conjonctivite chez le personnel de l'industrie des fibres polyacrylonitriliques de synthèse.] God. Zb. Med. Fak. Skoje, 24 : 279-282 (en macédonien).

DELLA FIORENTINA, H. & DE WIEST, F. (1979) Recherche d'un indice biologique d'exposition chronique des travailleurs aux dérivés cyanés. Arch. Mal. prof., 40 : 700-703.

DELZELL, E. & MONSON, R. R. (1982) Mortality among rubber workers : VI. Men with potential exposure to acrylonitrile. J. occup. Med., 24(10) : 767-769.

DE MEESTER, C., PONCELET, F., ROBERFROID, M., & MERCIER, M. (1978b) Mutagenicity of acrylonitrile. Toxicology, 11 : 19-27.

DE MEESTER, C., DUVERGER-VAN BOGAERT, M., LAMBOTTE-VAN DEPAER, M., ROBERFROID, M., PONCELET, F., & MERCIER, M. (1979) Liver extract mediated mutagenicity of acrylonitrile. Toxicology, 13(1) : 7-15.

DFG (1982) Maximum concentrations at the workplace and biological tolerance values for working materials 1982, Weinheim, Verlag Chemie GmbH, Commission for Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Deutsche Forschungsgemeinschaft (Report No 18).

DINU, V. (1975a) Activity of glutathione peroxidase and catalase and the concentration of lipid peroxides in acute intoxication with acrylonitrile. Rev. Roum. Biochim., 12(1) : 11-14.

DINU, V. (1975b) Intracellular thiol concentration in acrylonitrile intoxication. Rev. Roum. Biochim., 12(3) : 155-158.

DINU, V. & KLEIN, R. (1976) Catalase activity and glutathione and lactic acid concentrations in rats acutely poisoned by acrylonitrile. J. Pharmacol., 7(2) : 223-226.

DJURIC, D., RAICEVIC, P., & KONSTANTINOVIC, I. (1962) Excretion of thiocyanates in urine of smokers. Arch. environ. Health, 5 : 12-15.

DORIGAN, J., FULLER, B., & DUFFY, R. (1976) Scoring of organic air pollutants chemistry, production and toxicity of selected synthetic organic chemicals (Chemicals A-C), (MITRE Tech. Rep. MTR-7248).

DORODNOVA, N. S. (1976) [Morbidity gynecologique et fonctions spécifiques de l'organisme féminin dans les conditions de production chimique au "Nitron".] Gig. Zabol., 8 : 45-46 (en russe).

DRAMANSKI, W. & TROJANOWSKA, B. (sous presse) Chromatographic determination of S-cyanoethylmercapturic acid - a metabolite of acrylonitrile in urine. Arch. Toxicol.

DUDLEY, H. C. & NEAL, P. A. (1942) Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). I. Study of the acute toxicity. J. ind. Hyg. Toxicol., 24(2) : 27-36.

DUDLEY, H. C., SWEENEY, T. R., & MILLER, J. W. (1942) Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). II. Studies of effects of daily inhalation. J. ind. Hyg. Toxicol., 24 : 255-258.

DUPONT (1977) In response to OSHA's request for information on occupational exposure to acrylonitrile, letter to the OSHA Docket Officer, US Department of Labour, Fed. Reg., 42 : 33043.

DUVERGER-VAN BOGAERT, M., LAMBOTTE-VANDEPAER, M., NOEL, G., ROBERFROID, M., & MERCIER, M. (1978) Biochemical effects of ACN on the rat liver, as influenced by various pre-treatments of the animals. Biochem. Biophys. Res. Comm., 83 : 1117-1124.

DUVERGER-VAN BOGAERT, M., LAMBOTTE-VANDEPAER, M., DE MEESTER, C., ROLLMANN, B., PONCELET, F., & MERCIER, M. (1981) Effect of several factors on the liver extract mediated mutagenicity of acrylonitrile and identification of four new in vitro metabolites. Toxicol. Lett., 7 : 311-319.

DUVERGER-VAN BOGAERT, M., LAMBOTTE-VANDEPAER, M., MERCIER, M., & PONCELET, F. (1982a) In vitro covalent binding of acrylonitrile to rat liver proteins. Toxicol. Lett., 13 : 203-209.

DUVERGER-VAN BOGAERT, M., LAMBOTTE-VANDEPAER, M., DE MEESTER, C., MERCIER, M., & PONCELET, F. (1982b) Role of glutathione in liver-mediated mutagenicity of acrylonitrile. Toxicol. Lett., 11 : 305-311.

EFREMOV, A. M. (1976a) [Etude des radicaux libres sanguins, cérébraux, hépatiques et spléniques chez des rats albinos soumis à une intoxication chronique par l'acrylonitrile.] Zdrav. Beloruss., 6 : 86 (en russe).

EFREMOV, A. M. (1976b) [Etude de la biotransformation des acrylonitriles chez les animaux.] Zdrav. Beloruss., 7 : 85-86 (en russe).

EFREMOV, A. M. (1976c) [Etat des réactions protectrices d'adaptation chez le rat albinos intoxiqué par l'acrylonitrile.] Gig. Tr. Ohr. Zdor. Rab. Neft. Neftehim. Prom-sti., 9 : 120-122 (en russe).

EFREMOV, A. M. (1976d) [Activité de la catalase, de la peroxydase et des groupements sulfhydryles dans le cerveau, le foie et le sang de rats albinos intoxiqués par l'acrylonitrile.] Gig. Tr. Ohr. Zdor. Rab. Neft. Neftehim. Prom-sti., 9 : 123-124 (en russe).

ELLMAN, G. L. (1959) Tissue sulfhydryl groups. Arch. Biochem. Biophys., 82 : 70-77.

ENIKEEVA, N. A., OSTROVSKAJA, R. S., SYSO, L. V.,
PODREZ, Z. G., BRACINSKAJA, L. L., GVOZDEV, N. P.,
NESTEROVA, N. E., MUSSERSKAJA, A. N., SUZDALTEVA, N. A., &
EFREMOV, A. M. (1976) [Hygiène industrielle et état de santé des ouvriers travaillant à la fabrication des fibres synthétiques Nitron.] Gig. Tr. Ohr. Zdor. Rab. Nef. Neftehim. Prom-sti., No 9 : 22-25 (en russe).

ETATS-UNIS D'AMERIQUE, CONSUMER PRODUCT SAFETY COMMISSION (1978) Assessment of acrylonitrile contained in consumer products. Washington, DC (Rapport final, contrat No CPSC-C-77-0009. Travail No 1014K, Analyse économique H.I.A.).

ETATS-UNIS D'AMERIQUE, MINISTERE DES TRANSPORTS (1974) Acrylonitrile. In : CHRIS hazardous chemical data, Department of Transportation, Coast Guard, C-G-446-2.

ETATS-UNIS D'AMERIQUE, EPA (1977) Optional procedures for classification of pesticide uses by regulation. Fed. Reg., 42 : 44170, 44178.

ETATS-UNIS D'AMERIQUE, FDA (1977a) Acrylonitrile copolymer used to fabricate beverage containers, final decision. Fed. Reg., 42 : 48528-48544.

ETATS-UNIS D'AMERIQUE, FDA (1977b) Substances for use only as components of adhesives. US Code Fed. Regul., Title 21, parts 175.105, 175.300, 175.320, 176.170, 176.180, 177.1010, 177.1020, 177.1040, 177.1200, 177.2600, 178.3790, 180.22, pp. 438, 445, 452, 455, 465, 471-472, 482-483, 486, 488, 496, 501-504, 555, 596, 609-611.

EUROP-COST (1976) A comprehensive list of polluting substances which have been identified in various fresh waters, effluent discharges, aquatic animals and plants, and bottom sediments, 2^e éd. Luxembourg, Commission des Communautés européennes, p. 19 (EUCO/MDU/73/76, XII/476/76).

FAROOQUI, M. Y. G. & AHMED, A. E. (1982) Molecular interaction of acrylonitrile and potassium cyanide with rat blood. Chem. Biol. Interact., 38 : 145-149.

FERIN, J., URBANKOVA, J., & VLCHKOVA, A. (1961) [Problèmes hygiéniques et toxicologiques posés par l'acrylonitrile et le diméthylformamide.] Prac. Lék., 13 : 466-468 (en tchèque).

FRANKENBERG, L. (1980) Enzyme therapy in cyanide poisoning : effect of rhodanese and sulfur compounds. Arch. Toxicol., 45 : 315-323.

FRANZEN, E. von & WAGNER, G. (1978) [Profil électrophorétique et chromatographie en gel des protéines sériques chez des rats après intoxication aiguë par acrylonitrile.] Z. Gesamte Hyg., 24 : 534-537 (en allemand).

FREEMAN, R. A., SCHROY, J. M., KLIEVE, J. R., & ARCHER, S. A. (1981) Experimental studies on the rate of air stripping of hazardous chemicals from waste treatment systems. In : APCA Meeting, Montreal, Canada, June 1980.

GAGNON, Y. T. & POSNER, J. C. (1979) Recovery of acrylonitrile from charcoal tubes at low levels. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 40 : 923-925.

GAWELL, G. B-M. (1979) Determination of acrylonitrile monomer in plastic packaging and beverages by headspace gas chromatography. Analyst, 104 : 106-110.

GHANAYEM, B. I. & AHMED, A. E. (1982) In vivo biotransformation and biliary excretion of 1-¹⁴C acrylonitrile in rats. Arch. Toxicol., 50 : 175-185.

GHERSIN, Z., STITZL, A., & MANEA, R. (1969) [Etude comparative des méthodes titrimétrique et colorimétrique pour le dosage de l'acrylonitrile dans les eaux usées.] Rev. Chim. (Bucharest), 20 : 689-694 (en roumain), Chem. Abstr., 72 : 124853m).

GHIRINGHELLI, L. (1954) [Acrylonitrile : toxicité et mode d'action.] Med. lav., 45(5) : 305-312 (en italien).

GINCHEVA, N., STAMOVA, N., HINKOVA, L., KYURKTCHIEV, S., SPASOVSKI, M., BAINOVA, A., MUHTAROVA, M., & HRISTEVA, V. (1977) Study of the health status of workers from the acrylonitrile department. In : Proceedings of the International Symposium on Occupational Health in the Production of Artificial Fibres - Abstracts, Finland, 6-10 June 1977, p. 41.

GOING, J. E., KUYKENDAHL, P., LONG, S., ONSTOT, J., & THOMAS, K. (1979) Environmental monitoring near industrial sites : acrylonitrile. 285 pp (EPA/560/6-79/003).

GRAHAM, J. P. D. (1965) Hydroxycobalamin as an antidote to acrylonitrile. Toxicol. appl. Pharmacol., 7 : 367-372.

GRAVCCZYK, J. & ZWIERZCHOVSKI, Z. (1973) [Effet de l'intoxication expérimentale aiguë par l'acrylonitrile sur les réponses vasopressives à l'adrénaline, à la noradrénaline et à l'acétylcholine.] Med. Pr., 24(2) : 151-158 (en polonais).

GREEN, M. L. H., MURIEL, W. J., & BRIDGES, B. A. (1976) Use of simplified fluctuation test to detect low levels of mutagens. Mutat. Res., 38 : 33-42.

GROTE, A. A., KIM, W. S., & KUPEL, R. E. (1978) Establishing a protocol from laboratory studies to be used in field sampling operations. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 39 : 880-884.

GRUNSKÉ, F. (1949) [Le Ventox et l'intoxication par le Ventox.] Dtsch. med. Wochenschr., 74 : 1081 (en allemand).

GUENGERICH, F. P., GEIGER, L. E., HOGY, L. L., & WRIGHT, P. L. (1981) In vitro metabolism of acrylonitrile to 2-cyanoethylene oxide, reaction with glutathione, and irreversible binding to proteins and nucleic acids. Cancer Res., 41 : 4925-4933.

GUERIN, M. R., OLERICH, G., & HORTON, A. D. (1974) Routine gas chromatographic component profiling of cigarette smoke for the identification of biologically significant constituents. J. Chromatogr. Sci., 12 : 385-391.

GUT, I., NERUDOVA, J., KOPECKY, J., & HOLECCEK, V. (1975) Acrylonitrile biotransformation in rats, mice, and chinese hamsters as influenced by the route of administration and by phenobarbital, SKF-525A, cysteine, dimercaprol, or thiolphate. Arch. Toxicol., 33 : 151-161.

GUT, I., KOPECKY, J., & FILIP, J. (1981a) Acrylonitrile¹⁴C metabolism in rats : effect of the route of administration on the elimination of thiocyanate and other radioactive metabolites in urine and faeces. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol., 25(1) : 12-16.

GUT, I., KOPECKY, J., & NERUDOVA, J. (1981b) Relationship between acrylonitrile biotransformation, pharmacokinetics, and acute toxicity. A short review. G. Ital. Med. lav., 3 : 131-136.

GUT, I., PELECH, L., VEJLUPKOVA, J., MATOUSEK, O., & KLENER, P. (1982) [Induction et inhibition du métabolisme du benzène et ses effets sur l'hématopoïèse chez le rat Wistar mâle.] Cesk. Hyg., 27(1) : 1-13 (en tchèque).

GUT, I., NERUDOVA, J., FRANTIK, E., KOPECKY, J., HOLECHEK, V., STILBOROVA, A., MIRHEJOVSKA, E., & HOLUSHA, R. Effect of acrylonitrile inhalation : Intermediary metabolism and the excretion of thioethers and thiocyanate in rats. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol, 28 : (sous presse).

HALL, M. E. & STEVENS, J. W., Jr (1977) Spectrophotometric determination of acrylonitrile. Anal. Chem., 49(14) : 2277-2280.

HASHIMOTO, K. (1962) Studies on the intoxication of acrylonitrile report IV. Effect of daily inhalation of acrylonitrile on body weight, bodily activity and hemogram of mice. Q. J. Labor. Res., 10 : 11-16.

HASHIMOTO, K. & ANDO, K. (1966) Effect of acrylonitrile on the central and peripheral nervous system. In : Symposium on Higher Nervous Functions & Occupational Health, pp. 87-89.

HASHIMOTO, K. & KANAI, R. (1965) Studies on the toxicology of acrylonitrile, metabolism, mode of action and therapy. Ind. Health, 3(1-2) : 30-45.

HASHIMOTO, K. & KANAI, R. (1972) Effect of acrylonitrile on sulfhydryls and pyruvate metabolism in tissues. Biochem. Pharmacol., 21 : 635-640.

HASHIMOTO, K. & KOBAYASI, T. (1961) A case of acute dermatitis caused by contact with acrylonitrile. Q. J. Labor. Res., 9(1-4) : 21-24.

HASKELL LABORATORY (1975) In vitro microbial mutagenicity studies of acrylonitrile. (Report No 351-357, E.I. Dupont de Nemours & Co., Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine).

HASLAM, J. & NEWLANDS, G. (1955) Determination of acrylonitrile in air. Analyst, 180 : 50-53.

HEINO, J., VILHUNEN, R., & HERNBERG, S. (1968) Urinary thiocyanate concentrations in smokers and non-smokers. Work-Environ.-Health, 5 : 12-15.

HENDERSON, C., PICKERING, G. H., & LEMKE, A. E. (1961) The effect of some organic cyanides (nitriles) on fish. Proc. 15th Ind. Waste Conf. En. Bull., 45(2) : 120-130.

HEUSER, S. G. & SCUDMORE, K. A. (1969) Determination of fumigant residues in cereals and other foodstuffs : a multi-detection scheme for gas chromatography of solvent extracts. J. Sci. Food Agric., 20 : 566-572.

HOFFMANN, P., KLEINE, D., & FRANZEN, E. (1976) [Preuve de l'exposition à l'acrylonitrile : la détoxification de l'acrylonitrile par conjugaison à l'acide D-glucuronique.] Z. Ges. Hyg., 22(5) : 310-312 (en allemand).

HOGAN, G. K. & RINEHART, W. E. (1980) A 24-month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered by inhalation to Spartan rats. Bio/dynamics Inc. (Final report Vols I & II, Project No 77-1746).

HOLECHEK, V. & KOPECKY, J. (1981) Conjugation of glutathione with acrylonitrile and glycidonitrile. In : Gut, I., Cikrt, M. & Plaa, G. L., éd. Industrial and environmental xenobiotics. Berlin, Springer Verlag, pp. 239-245.

HONGRIE (1979) Workplace requirements for air purity, Magyar Nőpköztársasági Országos Szabvány, MSZ 21461-78 Az MSZ 21461-73 helyett G 23, 1er janvier 1979.

HOUTHUIJS, D., REMIJS, B., WILLEMS, H., BOLEIJ, J., & BIERSTEKER, K. (1982) Biological monitoring of acrylonitrile exposure. Am. J. ind. Med., 3(3) : 313-320.

HROMOV, V. E. (1974) [Détection des anticorps circulants et fixés dans le diagnostic des allergies d'origine chimique.] Vrach. Delo, 12 : 115-116 (en russe).

HUGHES, T. W. & HORN, D. A. (1977) Source assessment: acrylonitrile manufacture (air emission) (NITS Report, No PB-271 969).

HUMISTON, C. G. & FRAUSON, L. O. (1975) 90-day oral toxicity study incorporating acrylonitrile in the drinking water of rats. Midland, MI, Dow Chemical Toxicology Research Laboratory, 99 pp.

IDOL, J. D., Jr (1974) Acrylonitrile polymers in prospect and retrospect. In : Proceedings of the Applied Polymer Symposium 25 : Acrylonitrile in Macromolecules, New York, John Wiley, pp. 1-18.

IMANARI, T., TANABE, S., TOIDA, T., SHINZO, T., & TOSHIHIKO, T. (1982) Simultaneous determination of cyanide and thiocyanate by high performance liquid chromatography. Chem. Pharm. Bull. Japan, 30(10) : 3800-3802.

INRS (1983) Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des locaux de travail. Cah. Notes Documen., No 110, (ND 1410-110-83).

IVANOV, V. V. (1980) [Le fondement de l'action toxicologique de l'acrylonitrile : sa transformation oxydative.] Farmakol. Toksikol., 43(3) : 383-384 (en russe).

IVANOV, V. V. (1981) [Evaluation de l'importance du métabolisme de l'acrylonitrile dans le mécanisme de toxicité de ce produit.] Gig. Tr. prof. Zabol., 9 : 48-50 (en russe).

IVANOV, V. V. & AL'SHANSKY, A. M. (1982) GABA-ergic components and lipid peroxidation during acute exogenous acrylonitrile poisoning. Bull. exper. Biol. Med., 94(7) : 40-43.

IVANOV, V. V., GRIHOCHENKO, D. A., & KLIMATSKAJA, L. G. (1979) [Enzymes sériques du sang dans l'évaluation de la nature des lésions hépatiques et l'efficacité de la chimiothérapie après intoxication par l'acrylonitrile.] Vopr. Med. Him., 25(6) : 715-718 (en russe).

IVANOV, V. V., KURNETSOVA, G. P., & ARCHAKOV, A. I. (1978) [Stimulation de la peroxydation des lipides par l'acrylonitrile dans les tissus hépatiques du rat.] Vopr. Med. Him., 24(6) : 816-818 (en russe).

IVANOV, V. V., ZHISNOV, G. F., BACHMANOVA, G. I., MAZUROV, A. V., & ARCHALOV, A. I. (1979) [Interaction de l'acrylonitrile avec le système d'oxydation microsomal dans les tissus hépatiques du rat.] Vopr. Med. Him., 25(4) : 468-471 (en russe).

IVANOV, V. V., ZHIRNOV, G. F., & ARCHAKOV, A. J. (1982) [Activation de l'acrylonitrile dans le système microsomal d'oxydation.] Vopr. Med. Him., 28(2) : 95-98 (en russe).

IWASAKI, K., KANNO, S., SAWATARI, K., SAWADA, S., SUGIMOTO, M., SODA, R., TAKANO, T., NAKAMURA, K., MATSUMURA, Y., MYOJO, T., SAKURAI, H., & TAKEMOTO, K. (1980) [Dosage de l'acrylonitrile dans les ambiances de travail d'un certain nombre d'usines comportant la manipulation d'acrylonitrile.] Annual Report of the National Institute of Industrial Health for 1979, p. 38 (en japonais).

JACOBS, H. W. & SYRJALA, R. J. (1978) The use of infrared analyzers for monitoring acrylonitrile. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 39 : 161-165.

JACKSON, S. & BROWN, V. M. (1970) Effect of toxic wastes on treatment processes and watercourses. Water Pollut. Control, 69(3) : 292-313.

JAEGER, R. J. (1978) Effect of hypoxia on the toxicity of 1,1-dichloroethylene or ACN. Toxicol. appl. Pharmacol., 45 : 257.

JAEGER, R. J. & COTE, I. L. (1982) Effect of hypoxia on the acute toxicity of acrylonitrile. Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol., 36(2) : 345-348.

JAMES, S. P., WARING, R. H., & WHITE, D. A. (1967) Separation of mercapturic acids and related compounds by gas chromatography and a method for the determination of hippuric acid. J. Chromatogr., 26 : 255-258.

JEDLICKA, V., PASEK, A., & GOLLA, J. (1958) Pesticides in foods. III. Acrylonitrile as a food insecticide. J. Hyg. Epid. Microbiol. Immunol., 1 : 116-125.

KANAI, R. & HASHIMOTO, K. (1965) Determination of acrylonitrile, cyanide and thiocyanate in biological materials. Ind. Health, 3(47) : 47-52.

KANKAANPAA, E. E., HEMMINKI, K., & VAINIO, H. (1979) Embryotoxicity of acrolein, acrylonitrile and acryl acid in developing chick embryos. Toxicol. Lett., 4 : 93-96.

KIESSELBACH, N., KORALLUS, U., LANGA, H. J., NIESS, A., & ZWINGERS, T. (1979) Acrylonitrile - Epidemiological Study, Bayer 1977. Zentr. Arbeitsmed. Profyl., 29(10) : 257-259.

KILKIPARI, I. & SAVOLAINEN, H. (1982) Increased urinary excretion of thioether in new rubber workers. Br. J. ind. Med., 39 : 401-403.

KLESHCHEVA, M. S., USACHEVA, V. T., & POZHAROVA, V. N. (1971) [Dosage des monomères résiduels et des impuretés non polymérisables dans les polystyrènes, par chromatographie gazeuse.] Plast. Mass., 7 : 57-58 (en russe).

KNEZEVICH, A. L. & HOGAN, G. K. (1980) A 24-month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered in the drinking water to Fischer 344 rats. Bio/Dynamics Inc. (Final Report Vols I and IV, Project No 77-1744, Bio-Dynamics Inc.).

KNOBLOCH, K., SZENDZIKOWSKI, S., CZAJKOWSKA, T., & KRYSIAK, B. (1971) [Etudes expérimentales sur la toxicité aiguë et subaiguë de l'acrylonitrile.] Med. Pr., 22(3) : 257-269 (en polonais).

KNOBLOCH, K., SZENDZIKOWSKI, S., & CZAJKOWSKA, T. (1972) [Toxicité chronique de l'acrylonitrile.] Med. Pr., 23(3) : 243-257 (en polonais).

KOLK, J. J. (1979) Inventory of employees exposed to acrylonitrile in the Netherlands. Acrylonitrile Consultation Group (Report of the Medical Sub-Group of the Vereniging van de Nederlandse Chemische Industrie [VNCI]).

KOPECKY, J. (1982) Development and methodology for assessment of urinary excretion of S-cyanoethylmercapturic acid in man. (Rapport final au Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, ICP/RCE 903).

- KOPECKY, J., ZACHARDOVA, D., GUT, I., & FILIP, J. (1979) [Métabolisme de l'acrylonitrile chez les rats in vivo.] Prac. Lék., 31 : 203-207 (en tchèque).
- KOPECKY, J., GUT, I., NERUDOVA, J., ZACHARDOVA, D., & HOLECHEK, V. (1980a) Two routes of acrylonitrile metabolism. J. Hyg. Epid. Microbiol. Immunol., 24 : 356-362.
- KOPECKY, J., GUT, I., NERUDOVA, J., ZACHARDOVA, D., HOLECHEK, V., & FILIP, J. (1980b) Acrylonitrile metabolism in the rat. Arch. Toxicol., Suppl., 4 : 322-324.
- KOPECKY, J., ZACHARDOVA, D., & GUT, I. (1980c) New findings on acrylonitrile metabolism. Czech. Med., 3 : 295-301.
- KOPECKY, J., GUT, I., NERUDOVA, J., ZACHARDOVA, D., & HOLECHEK, V. (1981) Metabolic studies on acrylonitrile. In : Gut, I., Cikrt, M. & Plaa, G. L., éd. Industrial and environmental xenobiotics, Berlin, Springer-Verlag, pp. 221-231.
- KORZHOVA, I. T., KLESHCHEVA, M. S., PORODINA, M. N., KORHOVA, R. D., BALANDINA, V. A., & HOHLOV, V. A. (1974) [Dosage par chromatographie en phase gazeuse des vapeurs de styrène et d'acrylonitrile à une concentration toxique au cours de la synthèse des polystyrènes.] Plast. Mass., 5 : 67-69 (en russe, Chem. Abstr., 81 : 110759j).
- KRIVOVA, V. N., USTINOVIC, I. P., & ERENBURG, B. E. (1982) [Activité fonctionnelle du système des cellules immunitaires T résultant de l'intoxication par l'acrylonitrile.] In : Metabolicheskie aspekti deistviya na organism industrial'nih himicheskikh soedinenii, Krasnoïarsk, pp. 53-55 (en russe).
- KROELLER, E. (1970) [Dosage des résidus d'acrylonitrile dans les aliments.] Dtsch Lebensm. Rundsch., 66 : 11-33 (en allemand).
- KRYNSKA, A. (1970) [Méthode de dosage de l'acrylonitrile dans l'air.] Pr. Central. Inst. Ochrony Pr., 20 : 303-310 (en polonais, Chem. Abstr., 74 : 90798w).
- KRYSIK, B. & KNOBLOCH, K. (1971) [Effet de l'acrylonitrile sur le système nerveux central.] Med. Pr., 22(6) : 601-610 (en polonais).

LAMBOTTE-VANDEPAER, M., DUVERGER-VAN BOGAERT, M., DE MEESTER, C., PONCELET, F., & MERCIER, M. (1980) Mutagenicity of urine from rats and mice treated with acrylonitrile. Toxicology, 16 : 67-71.

LAMBOTTE-VANDEPAER, M., DUVERGER-VAN BOGAERT, M., DE MEESTER, C., ROLLMANN, B., PONCELET, F., & MERCIER, M. (1981a) Identification of two urinary metabolites of rats treated with acrylonitrile; influence of several inhibitors on the mutagenicity of those urines. Toxicol. Lett., 7 : 321-328.

LAMBOTTE-VANDEPAER, M., DUVERGER-VAN BOGAERT, M., GARNY, V., PONCELET, F., & MERCIER, M. (1981b) Mutagenicity of metabolites of acrylonitrile detected in urine. Mutat. Res., 80 : 269 (résumé analytique).

LANGVARDT, P. W., PUTZIG, C. L., BRAUN, W. H., & YOUNG, J. D. (1980) Identification of the major urinary metabolites of acrylonitrile in the rat. J. Toxicol. environ. Health, 6 : 273-282.

LAWTON, A. H., SWEENEY, T. A., & DUDLEY, H. C. (1943) Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide) : III. Determination of thiocyanate in blood and urine. J. ind. Hyg. Toxicol., 25 : 13-19.

LEFAUX, R. (1966) [Chimie et toxicologie des matières plastiques.] Mayence, Krausskopf Verlag (en allemand).

LEONARD, A., GARNY, V., PONCELET, F., & MERCIER, M. (1981) Mutagenicity of acrylonitrile in mouse. Toxicol. Lett., 7 : 329-334.

LINDGREN, D. L., VINCENT, L. E., & KROHNE, H. E. (1954) Relative effectiveness of ten fumigants to adults of eight species of stored product insects. J. econ. Entomol., 47(5) : 923-926.

LITTON BIONETICS (1975) Mutagenic evaluation of compounds MCA 730 (Projet LBI No 2547, rédigé pour le compte de la Manufacturing Chemists Association).

LITTON BIONETICS (1976) Mutagenicity evaluation of MCA 730 (Rapport final, Projet LBI No 2548, rédigé pour le compte de la Manufacturing Chemists Association).

LODZ, ENQUETE D'HYGIENE SANITAIRE (1981) [Rapport annuel sur la concentration atmosphérique de l'acrylonitrile sur les lieux de travail de l'usine de fabrication de fibres acryliques "Chemitex-Anilana" de Lodz.] Lodz, Pologne, Station d'épidémiologie sanitaire (en polonais).

LORZ, H. (1950) [Intoxication percutanée par l'acrylonitrile (Ventox).] Dtsch med. Wochenschr., 75(33/34) : 1087-1088 (en allemand).

LOWENBACH, W., SCHLESINGER, S., & KING, J. (1978) Toxic pollutant identification: acrylonitrile manufacture, 160 pp (EPA-TMPQE series 02178-03).

MADDOCK, J. T., BYER, W. L., MALSEED, R. T., KERESZTESY, J., TAYLOR, T. J., & KATZ, A. B. (1977) Acrylonitrile (Monographie rédigée pour le compte de l'US Consumer Product Safety Commission, Washington DC).

MAGOS, L. (1962) A study of acrylonitrile poisoning in relation to methemoglobin-CN complex formation. Br. J. ind. Med., 19 : 283-286.

MALLETTE, F. S. (1943) Industrial hygiene in synthetic rubber manufacture. Ind. Med., 12 : 495-499.

MALTONI, G., CILIBERTI, A., & DI MAIO, V. (1977) Carcinogenicity bioassays on rats of acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion. Med. lav., 68 : 401-411.

MALTONI, G., CILIBERTI, A., & CARRETTI, D. (1982) Experimental contributions in identifying brain potential carcinogens in the petrochemical industry. Ann. N.Y. Acad. Sci., 381 : 216-249.

MARANO, R. R., LEVINE, S. P., & HARVEY, T. M. (1978) Trace determination of subnanogram amounts of acrylonitrile in complex matrices by gas chromatography with a nitrogen-selective detector. Anal. Chem., 50(13) : 1948-1951.

MARCOCI, S. & IONESCU, M. (1974) [Action toxique de l'acrylonitrile sur les poissons.] Strd. Prof. Calitatii Apelor, 16 : 7-22 (en roumain).

MARKELOV, M. A. & SEMENENKO, E. I. (1976) [Dosage des substances présentes dans l'eau à une très faible concentration après migration à partir de matériaux polymères.] Plast. Mass., 1 : 57-59 (en russe, Chem. Abstr., 84 : 155747g).

MAVRINA, E. A. & HRMOV, W. E. (1974) [Altérations fonctionnelles chez les ouvriers travaillant à la production de fibres Nitron.] Vrach. Delo, 6 : 129-131 (en russe).

MAVRINA, E. A. & IL'INA, V. A. (1974) [Modification de la réactivité immunologique dans l'organisme d'étudiants d'une école technique au cours d'un stage dans une usine de fabrication de fibres Nitron.] Cig. i Sanit., 5 : 109-110 (en russe).

MCLAUGHLIN, M., KRIVANEK, N. D., & TROCHIMOWICH, H. J. (1976) Evaluation of antidotes for acrylonitrile poisoning (Abstr.). Toxicol. appl. Pharmacol., 37 : 133-134.

MCNEAL, T. & BREDER, C. V. (1981) Head-space sampling and gas-solid chromatographic determination of residual acrylonitrile in acrylonitrile copolymer solutions. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 64(2) : 270-275.

MCNEAL, T. & BREDER, C. V. (1982) Manual headspace gas-solid chromatographic determination of sub-parts-per-trillion levels of acrylonitrile in 3 % acetic acid. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65(1) : 184-187.

MCOMIE, W. A. (1949) Comparative toxicity of methacrylonitrile and acrylonitrile. J. ind. Hyg. Toxicol., 31 : 113-116.

MILLER, L. M. & VILLAUME, J. E. (1978) Investigation of selected potential environmental contaminants : acrylonitrile. Washington DC, US EPA, 234 pp (Rédigé pour le compte de l'Office of Toxic Substances).

MILLS, E. J., Jr & STACK, V. T., Jr (1955) Acclimation of microorganisms for the oxidation of pure organic chemicals. In : Proceedings of the 9th Industrial Waste Conference Purdue University, pp. 449-464.

MILWY, P. (1978) Letter to the editor. Reply to S. Venitt. Mutat. Res., 57 : 110-112.

MILWY, P. & WOLFF, M. (1977) Mutagenic studies with acrylonitrile. Mutat. Res., 48 : 271-278.

MINAMI, M., SATO, M., SUSUKI, A., YAMAMURA, K., & ISHIZU, S. (1973) [Intoxication par l'acrylonitrile. I. Résultats de l'exposition à des vapeurs d'acrylonitrile.] Tokyo Joshi Ika Daigaku Zasshi, 43(10) : 849-855 (en japonais).

MLETZKO, H. G. von, & HENKEL, W. (1978) Animal experiments with exposure to noise and acrylonitrile from the chronobiological aspect. Z. Gesamte Hyg., 24 : 515-518.

MONSANTO (1975) Joint toxic action between acrylonitrile and potassium cyanide. St Louis, MO, Monsanto Co. Medical Department.

MONSANTO (1977a) Acrylonitrile sales specification, St Louis, MO, Monsanto Chemicals Intermed. Co. (Monsanto data sheet).

MONSANTO (1977b) In response to OSHA's request for information on acrylonitrile (42 FR 34327) (Letter to the OSHA Docket Officer, US Department of Labor).

MONSON, R. R. & FINE, L. J. (1978) Cancer mortality and morbidity among rubber workers. J. Natl Cancer Inst., 61(4) : 1047.

MUHTAROVA, M. (1977) [Echantillon personnel pour l'évaluation du risque professionnel dû aux intoxications.] Hyg. Zdrav., 5 : 447-450 (en bulgare).

MURRAY, F. J., SCHWETZ, B. A., NITSCHKE, K. D., JOHN, J. A., NORRIS, J. M., & GEHRING, P. J. (1978) Teratogenicity of acrylonitrile given to rats by gavage or by inhalation. Food cosmet. Toxicol., 16(6) : 547-551.

MURRAY, F. J., NITSCHKE, K. D., JOHN, J. A., SMITH, F. A., QUAST, J. F., BLOGG, C. D., & SCHWETZ, B. A. (1976) Teratologic evaluation of acrylonitrile monomer given to rats by gavage. Midland MI, USA, Dow Toxicological Research Laboratory (rédigé pour le compte de Manufac. Chem. Assoc.).

NAKAMURA, K. (1981) [Etude de mortalité chez des ouvriers de l'industrie de l'acrylonitrile.] In : Annual Report of the National Institute of Industrial Health for 1980, p. 31 (en japonais).

NERUDOVA, J., HOLECZEK, V., GUT, I., & KOPECKY, J. (1980a) [Relation entre la cinétique de transformation de l'acrylonitrile après administration selon diverses voies et sa conversion en thiocyanate.] Prakt. Lék., 32 : 15-18 (en tchèque).

NERUDOVA, J., KOPECKY, J., GUT, I., & HOLECZEK, V. (1980b) [Métabolisme de l'acrylonitrile chez les rats in vitro.] Prakt. Lék., 32 : 98-103 (en tchèque).

NERUDOVA, J., GUT, I., & KOPECKY, J. (1981) Cyanide effect in acute acrylonitrile poisoning in mice. In : Gut, I., Cikrt, M., & Plaa, G. L., éd. Industrial and environmental xenobiotics, Berlin, Springer Verlag, pp. 245-250.

NILSEN, O. G., TOFTGARD, R., & ENEROTH, P. (1980) Effects of acrylonitrile on rat liver cytochrome P-450, benz(a)pyrene metabolism, and serum hormone levels. Toxicol. Lett., 6 : 399-404.

NIOSH (1976) NIOSH analytical methods for set K, Washington, DC, NIOSH (NTIS Report No PB-254 227).

NIOSH (1978) A recommended standard for occupational exposure to acrylonitrile, Cincinnati, OH, Department of Health, Education and Welfare (NIOSH), (Publ. No 78-116).

NOEL, G., LAMBOTTE-VANDEPAER, M., DUVERGER-VAN BOGAERT, M., ROBERFROID, M., & MERCIER, M. (1978) Hepatotoxic effects of acrylonitrile in rats. Arch. int. Physiol. Biochem., 86(4) : 951-952.

O'BERG, M. T. (1980) Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile. J. occup. Med., 22(4) : 245-252.

OOMENS, A. C. (1980) Experience with a dual detector headspace gas chromatograph for acrylonitrile analysis. In : Kolb, B., éd. Applied headspace gaschromatography, Heydon, pp. 111-116.

ORUSEV, T. & POPOVSKI, P. (1973) [Symptômes cliniques chez les ouvriers professionnellement exposés à l'acrylonitrile.] God. Zb. Med. Fak. Skopje, 19 : 187-192 (en macédonien).

ORUSEV, T., BAUER, S., & POPOVSKI, P. (1973) [Exposition professionnelle à l'acrylonitrile dans une usine de production de fibres synthétiques acryliques.] God. Zb. Med. Fak. Skopje, 19 : 445-449 (en macédonien).

OSHA (1978a) Emergency temporary and permanent standards for occupational exposure to acrylonitrile (vinyl cyanide). Fed. Reg., 43 : 2600, 4562.

OSHA (1978b) Permanent standard for exposure to acrylonitrile. Fed. Reg., 43 : 45809-45817.

OSHA (1981) General Industry - Safety & Health Standards, 29 CFR 1910. US Department of Labor, pp. 830-850, 220 pp.

OSTROVSKAJA, R. S., PODREZ, Z. G., BRAGINSKAJA, L. L., BOKLOG, E. P., EFREMOV, A. M., & VOLKOVA, G. A. (1976) [Etat de santé des ouvriers travaillant actuellement dans la production de l'acrylonitrile.] Gig. Tr. Prof. Zabol., 6 : 8-12 (en russe).

PANOVA, R. V., BELOVA, R. A., & LAVRUSHINA, T. S. (1969) [Dosage chromatographique des monomères résiduels dans le latex.] Prom. Sin. Kauch. Nauch.-Tekh. Sb., 1 : 21-23 (en russe, Chem. Abstr., 74 : 43238d).

PARENT, R. A. & CASTRO, B. C. (1979) Effect of acrylonitrile on primary Syrian golden hamster embryo cells in culture : Transformation and DNA fragmentation. J. Natl Cancer Inst., 62(4) : 1025-1029.

PARSONS, J. S. & MITZNER, S. (1975) Gas chromatographic method for concentration and analysis of traces of industrial organic pollutants in environmental air and stacks. Environ. Sci. Technol., 9 : 1053-1058.

PATTERSON, R. M., BORNSTEIN, M. I., & GARSHICK, E. (1976) Assessment of acrylonitrile as a potential air pollution problem, Vol. VI (US Environmental Protection Agency, Contract No 68-02-1337, Task 8, Springfield, VA, National Technical Information Service, No PB-258 358).

PATTY, F. A., réd. (1963) Acrylonitrile, $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ (vinyl cyanide propenenitrile). In : Industrial hygiene and toxicology, 2^e éd. rév., Vol. 2, pp. 2009-2012.

PAULET, G. & DESNOS, J. (1961) L'acrylonitrile, toxicité-mécanisme d'action-thérapeutique. Arch. int. Pharmacodyn., 131(1-2) : 54-83.

PAULET, G. & VIDAL, M. (1975) De la toxicité de quelques esters acryliques et méthacryliques de l'acrylamide et des polyacryliques. Arch. Mal. prof., 36(1-2) : 58-60.

PAULET, G., DESNOS, J., & BATTIG, J. (1966) De la toxicité de l'acrylonitrile. Arch. Mal. prof., 27(12) : 849-856.

PEROCCO, P., PANE, G., BOLOGNESI, S., & ZANNOTTI, M. (1982) Increase of sister chromatid exchange and unscheduled synthesis of deoxyribonucleic acid by acrylonitrile in human lymphocytes in vitro. Scand. J. Work Environ. Health, 8 : 290-293.

PETER, H. & BOLT, H. M. (1981) Irreversible protein binding of acrylonitrile. Xenobiotica, 11 : 51-56.

PETER, H., APPEL, K. E., BERG, R., & BOLT, H. M. (1983) Irreversible binding of acrylonitrile to nucleic acids. Xenobiotica, 13(1) : 19-25.

PETROVA, L. I., NOSKOVA, M. P., BALANDINA, V. A., & GURICHEVA, Z. G. (1972) [Dosage polarographique de l'acrylonitrile dans l'extrait aqueux de copolymères styrène-acrylonitrile.] Gig. i Sanit., 37 : 62-65 (en russe, Chem. Abstr., 76 : 127898y).

PFEILSTICKER, K., INKMANN, K., & BOCHISCH, M. (1977) Residues of (i-¹⁴C) ACN in fumigated dry food. Z. Lebensmittel-Untersuch. Forsch., 164(4) : 274-276.

POLOGNE (1982) Decree of the Minister of Labour, Wages, and Social Affairs, 22 December, 1982 (Low Gaz. No 43, 29 Décembre 1982, Entry 287).

PONOMAREV, Y. P., ANUFRIEVA, T. L., & SHKORBATOVA, T. L. (1974) [Dosage polarographique de l'acrylonitrile dans les eaux usées, après extraction.] Vodosnabz., Kanaliz. Gidroteh. Sooruz., 17 : 67-70 (en russe, Chem. Abstr., 82 : 34803x).

PORTMANN, J. K. & WILSON, K. W. (1971) The toxicity of 140 substances to the brown shrimp and other marine animals. 12 pp (Ministry Agriculture Fisheries & Food Laboratories, Angleterre; Shellfish Inf. Leaflet No 22).

PUJADO, P. R., VORS, B. V., & KRUEDING, A. P. (1977) Newest acrylonitrile process. Hydrocarbon Process, (May, 1977) : 169-172.

QUAST, J. F., HUMISTON, C. G., SCHWETZ, B. A., FRAUSON, L. A., WADE, C. E., & NORRIS, J. M. (1975) A six-month oral toxicity study incorporating acrylonitrile in the drinking water of pure-bred beagle dogs. Midland MI, USA, Dow Toxicology Research Laboratory, (rédigé pour le compte de la Manuf. Chem. Assoc.).

QUAST, J. F., ENRIQUEZ, R. M., WADE, C. E., HUMISTON, C. C., & SCHWETZ, B. A. (1977) Toxicity and drinking water containing acrylonitrile in rats : results after 12 months. Midland MI, USA, Dow Toxicology Research Laboratory (rédigé pour le compte de la Manuf. Chem. Assoc.).

QUAST, J. F., SCHWETZ, D. J., BALMER, M. F., GUSHOW, T. S., PARK, C. N., & MCKENNA, M. J. (1980a) A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile following inhalation exposure of rats. Final Report. Midland MI, USA, Dow Toxicology Research Laboratory.

QUAST, J. F., WADE, C. E., HUMISTON, C. G., CARREON, R. M., HERMANN, E. A., PARK, C. N., & SCHWETZ, B. A. (1980b) A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats. Final Report. Midland MI, USA, Dow Toxicology Research Laboratory.

RABELLO-GAY, M. N. & AHMED, E. (1980) Acrylonitrile : in vivo cytogenetic studies in mice and rats. Mut. Res., 79 : 249-255.

RAJENDRAN, S. & MUTHU, M. (1981) Detection of acrylonitrile and ethylene oxide in air and fumigated foodstuffs. Bull. environ. Contam. Toxicol., 27 : 426-431.

RAJENDRAN, S. & MUTHU, M. (1981) Effect of acrylonitrile on trehalase, phosphorylase and acetylcholinesterase activities in Tribolium castenulum Herbst and Trogoderma granarium Everts. Experientia (Basel), 37(8) : 886.

RAMSTAD, T. & NICHOLSON, L. W. (1982) Determination of sub-parts-per-billion levels of acrylonitrile in aqueous solutions. Anal. Chem., 54 : 1191-1196.

REICHLER, A. & TENGLER, H. (1968) [Méthode de chromatographie en phase gazeuse pour le dosage des monomères résiduels dans le polymère. Dosage de l'acrylonitrile dans le polyacrylonitrile.] Plastverarbeiter, 19 : 921-924 (en allemand, Chem. Abstr., 70 : 97206c).

ROGACZEWSKA, T. (1964) [Dosage polarographique de l'acrylonitrile dans l'air.] Chem. Anal., 9 : 417-423 (en polonais).

ROGACZEWSKA, T. (1965) [Méthode colorimétrique de dosage de l'acrylonitrile atmosphérique.] Med. Pr., 16(6) : 465-475 (en polonais).

ROGACZEWSKA, T. (1971) The problems of obtaining the evaluation of deleterious effects of acrylonitrile vapours in industrial conditions. Thèse, Lodz, Pologne, Institut de médecine industrielle.

ROGACZEWSKA, T. (1975) [Absorption percutanée des vapeurs d'acrylonitrile chez les animaux.] Med. Pr., 26(6) : 459-465 (en polonais).

ROGACZEWSKA, T. (1976) [Dosage de l'acrylonitrile dans l'air.] Med. Pr., 27(2) : 115-126 (en polonais).

ROGACZEWSKA, T. & PIOTROWSKI, J. (1968) [Voies d'absorption de l'acrylonitrile chez l'homme.] Med. Pr., 19(4) : 349-353 (en polonais).

ROSE, V. E. & PERKINS, J. L. (1982) Passive dosimetry - state of the art review. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 43 : 605-621.

ROUDABUSH, R. L., TERHAAR, C. J., FASSETT, D. W., & DZIUBA, S. P. (1965) Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea-pigs. Toxicol. appl. Pharmacol., 7 : 559-565.

ROYAUME-UNI, HEALTH & SAFETY EXECUTIVE (1981a) Acrylonitrile in air. Laboratory method using charcoal adsorption tubes and gas chromatography. Methods for the Determination of Hazardous Substances, 1, mars 1981.

ROYAUME-UNI, HEALTH & SAFETY EXECUTIVE (1981b) Acrylonitrile in air. Laboratory method using porous polymer adsorption tubes, and thermal desorption with gas chromatographic analysis. Methods for the Determination of Hazardous Substances, 2, mars 1981.

ROYAUME-UNI, MINISTRY OF AGRICULTURE, FISHERIES & FOOD (1982) Survey of acrylonitrile and methacrylonitrile in food contact materials and in food, Londres, HMSO (Food Surveillance Paper No 6).

RUSSELL, J. W. (1975) Analysis of air pollutants using sampling tubes and gas chromatography. Environ. Sci. Technol., 9 : 1175-1178.

RUSSKIH, A. A. (1972) [Dosage de l'acétone, la cyanhydrine et de l'acrylonitrile dans l'air.] In : Bezhaev, M. S., éd. Proceedings of the 4th Conference of People Employed in Universities and Industrial Laboratories of South-east USSR on Physico-chemical Methods of Analytical Control of Industrial Products, USSR, Dagestan State University, Vol. 3, p. 100 (en russe, Chem. Abstr., 81 : 16301g).

RUSSKIH, A. A. (1973) [Dosage photométrique de l'acrylonitrile atmosphérique.] Zavod. Lab., 39(1) : 5-6 (en russe).

SAKURAI, H. & KUSUMOTO, M. (1972) [Etude épidémiologique des problèmes de santé dans l'industrie de l'acrylonitrile.] J. Sci. Labour (Tokyo), 48(5) : 273-282 (en japonais).

SAKURAI, H., ONODERA, M., UTSUNOMIYA, T., MINAKUCHI, H., IWAI, H., & MATYUMURA, H. (1978) Health effects of acrylonitrile in acrylic fibre factories. Br. J. ind. Med., 35(3) : 219-225.

SANDBERG, E. C. & SLANINA, P. (1980) Distribution of (1-¹⁴C) acrylonitrile in rat and monkey. Toxicol. Lett., 6 : 187-191.

SAPOTA, A. (1982) The disposition of ¹⁴C-acrylonitrile in rats. Xenobiotica, 12(4) : 259-264.

SAPOTA, A. & CHMIELNICKA, J. (1981) [Toxicité et métabolisme de l'acrylonitrile.] Med. Pr., 32(1) : 25-33 (en polonais).

SAPOTA, A. & DRAMINSKI, W. (1981) The fate of ^{14}C -acrylonitrile in rats. In : Gut, I., Cikrt, M., & Plaa, G. L., éd. Industrial and environmental xenobiotics, Berlin, Springer Verlag, pp. 231-237.

SARTORELLI, E. (1966) [Intoxication aiguë par l'acrylonitrile.] Med. lav., 57(3) : 184-187 (en italien).

SATO, M. (1978) [Etudes sur l'effet toxique de l'acrylonitrile - métabolisme, absorption et excrétion.] Jpn. J. Hyg., 33(3) : 497-505 (en japonais).

SATO, M., ISHIZU, S., & MOMOTANI, H. (1975) [Dosage de l'acrylonitrile, du cyanure et du thiocyanate dans le sang et les urines.] Sangyo Igaku, 17 : 99-105 (en japonais, Chem. Abstr., 100292z).

SATO, M., HIRASAWA, F., OGATA, M., TAKIZAWA, Y., KOJIMA, H., & YOSHIDA, T. (1982) Distribution and accumulation of (2,3- ^{14}C) acrylonitrile in rat after single injection. Ecotoxicol. environ. Safety, 6(5) : 489-494.

SATO, S., KOSHIO, H., MIMURA, M., NAKAMURA, S., & ICHIMURA, M. (1979) Enquête sur les mesures prises en 1978 en vue de limiter les sources de produits chimiques nocifs en général. pp. 1-19 (en japonais, Rapport de l'étude patronnée par l'Agence de l'environnement).

SCHEUFLER, H. von (1976) Experimental testing of chemical agents for embryotoxicity, teratogenicity and mutagenicity - ontogenic reactions of the laboratory mouse to these injections and their evaluation - a critical analysis method. Biol. Rundsch., 14(4) : 227-229.

SCHEUFLER, H. von (1980) [Efficacité embryotoxique de l'acrylonitrile chez la souris de laboratoire.] Z. Gesamte Hyg., 26 : 564-565 (en allemand).

SCUPAKAS, D. (1968) [Conditions d'hygiène industrielle lors du retraitement des matières plastiques, et problèmes rencontrés pour les améliorer.] In : Yavnaist, E. Y., éd. Proceedings of the first conference on actual problems of industrial hygiene and occupational pathology, 1967, Riga, Institut de médecine, pp. 128-132 (en russe, Chem. Abstr., 72 : 47094k).

SEKI, S. (1967) [Intoxication par l'acrylonitrile dans une usine de fabrication de résines synthétiques.] Jpn. J. Hyg., 22(1) : 257 (en japonais).

SEUTTER-BERLAGE, F., VAN DORP, H. L., KOSSE, H. G. J., & HENDERSON, P. T. (1977) Urinary mercapturic acid excretion as a biological parameter of exposure to alkylating agents. Int. Arch. occup. environ. Health, 39 : 45-51.

SEUTTER-BERLAGE, F., DELBRESSINE, L. P. C., SMEETS, F. L. M., & KETELAARS, H. C. J. (1978) Identification of three sulfur-containing urinary metabolites of styrene in the rat. Xenobiotica, 8 : 413-418.

SHACKELFORD, W. M. & KEITH, L. H. (1976) Frequency of organic compounds identified in water, Athens GA, USA, US Environmental Protection Agency, p. 55 (EPA-600/4-76-062).

SHEVCHIK, J. (1976) Detectors in gas chromatography, Amsterdam, Elsevier, 192 pp.

SHUSTOV, V. J. (1968) [Manifestations cliniques et altérations hématologiques chez les ouvriers travaillant à la production d'acrylonitrile au Combinat chimique de Saratov.] Gig. Tr. prof. Zabol., 3 : 27-29 (en russe).

SHUSTOV, V. Y. & MAVRINA, E. A. (1975) [Tableau clinique de l'intoxication chronique dans la production de Nitron.] Gig. Tr. prof. Zabol., 3 : 27-29 (en russe).

SILVER, E. H. & SZABO, S. (1982) Possible role of lipid peroxidation in the action of acrylonitrile on the adrenals, liver and gastrointestinal tract. Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol., 36(1) : 33-43.

SILVER, E. H., KUTTAB, S. H., HASAN, T., & HASSAN, M. (1982a) Structural considerations in the metabolism of nitriles to cyanide in vivo. Drug Metab. Disposition, 10 : 495-498.

SILVER, E. H., McCOMB, D. J., KOVACS, K., & SZABO, S. (1982b) Limited hepatotoxic potential of acrylonitrile in rats. Toxicol. appl. Pharmacol., 64 : 131-139.

SILVERSTEIN, L. G. (1977) Calibration of abcor GASBADGE for acrylonitrile and improved desorption efficiency. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 38(8) : 412-413.

SKVOSTSOV, Ju. I. (1980) [Variation de la distribution des acides aminés dans le sérum d'ouvriers employés à la production d'acrylonitrile et correction par voie nutritionnelle.] Vopr. Pitan., No 2 : 31-33 (en russe).

SLATER, E. E., ANDERSON, M. D., & ROSENKRANZ, S. (1971) Rapid detection of mutagens and carcinogens: Cancer Res., 31(7) : 970-973.

SLOOF, W. (1979) Detection limits of a biological monitoring system based on fish respiration. Bull environ. Contam. Toxicol., 23 : 517-523.

SMYTH, H. F. & CARPENTER, C. P. (1948) Further experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. J. ind. Hyg. Toxicol., 30 : 63-68.

SOKAL, J. A. & KLYSZEJKO-STEFANOWICZ, L. (1972) [Nicotinamide- adénine dinucléotides dans l'intoxication aiguë par certains agents toxiques.] Lodz Tow. Nauk., No 112 : 64-101 (en polonais, Chem. Abstr., 79 : 62271d).

SOKAL, J. A., KNOBLOCH, K., MAJKA, J., SAPOTA, A., & SZENDZIKOWSKI, S. (1977) [Toxicité des composés acryliques employés dans l'industrie.] Prakt. Lék., 29(4) : 157-161 (en tchèque).

SPASSOVSKI, M. (1976) Health hazards in the production and processing of some fibres, resins, and plastics in Bulgaria. Environ. Health Perspect., 17 : 199-202.

STAMOVA, N., GINCHEVA, N., SPASSOVSKI, M., BAINOVA, A., IVANOVA, S., KURKCHIEV, S., HINKOVA, L., KHRISTEVA, V., MUKHTAROVA, M., KARADZHOVA, N., TSANEVA, L., & FIKOVA, E. (1976) [Hygiène du travail dans la production de fibres synthétiques "Bulana".] Hyg. Zdrav., 2 : 134-140 (en russe).

STANFORD RESEARCH INSTITUTE (1976) Interim Report: In vitro microbiological mutagenicity studies of Dow Chemical Company Compounds (SRI Project No LSC-4378, prepared for Dow Chemical Company).

STEICHEN, R. J. (1976) Modified solution approach for the gas chromatographic determination of residual monomers by head-space analysis. Anal. Chem., 48 : 1398-1402.

SUEDE (1981) Ordonnance du Conseil national suédois de sécurité et d'hygiène du travail concernant les valeurs limites à visée hygiénique (en suédois).

SUTA, B. E. (1979) Assessment of human exposures to atmospheric acrylonitrile (Rédigé par le Stanford Research Institute - Contract 68-02-2835-EPA).

SVIRBELY, J. L. & FLOYD, E. P. (1961) Toxicologic studies of acrylonitrile and B,B'-oxydipropionitrile. III. Chronic studies. Meeting paper AINA-ACSIH, Detroit MI, USA.

SZABO, S. & SELYE, H. (1971) Adrenal apoplexy and necrosis produced by acrylonitrile. Endocrinol., 57(3) : 405-408.

SZABO, S. & SELYE, H. (1972) Effects of phenobarbital and steroids on the adrenal apoplexy produced by acrylonitrile in rats. Endocrinol. Exp., 6(3) : 141-146.

SZABO, S., REYNOLDS, E. S., KOMANICKY, P., MOSLEN, M. T., & MELBY, J. C. (1976) Effect of chronic acrylonitrile ingestion on rat adrenal. Toxicol. appl. Pharmacol., 37(1) : 133.

SZABO, S., BAILEY, K. A., BOOR, P. J., & JAEGER, R. J. (1977) Acrylonitrile and tissue glutathion - differential effect of acute and chronic interactions. Biochem. Biophys. Res. Commun., 79(1) : 32-37.

SZABO, S., HUTTNER, I., KOVACS, K., HORVATH, E., SZABO, D., & HORNER, H. C. (1980) Pathogenesis of experimental adrenal hemorrhagic necrosis ("apoplexy"). Ultrastructural, biochemical, neuropharmacologic and blood coagulation studies with acrylonitrile in the rat. Lab. Invest., 42(5) : 533-545.

TADA, O. (1971) [Méthodes de dosage des substances toxiques dans l'air - composés organiques.] J. Sci. Lab., (Part II), 47 : 789-796 (en japonais).

TAKAGI, N., TAKAGI, K., MATSUDA, T., & KOIZUMI, S. (1968) [Effet de l'administration de vitamines B₁ ou B₂ et de L-cystéine à des rats exposés à l'acrylonitrile gazeux pendant une longue durée.] J. Sci. Lab., 44(8) : 454-464 (en japonais).

TARKOWSKI, S. (1966) [Effet du cobalt sur l'inhibition par le cyanure de potassium de la cytochrome-oxydase.] Med. Pr., 17(2) : 116-119 (en polonais).

TARKOWSKI, S. (1968) [Effet de l'acrylonitrile sur certaines propriétés de la cytochrome-oxydase.] Med. Pr., 19(6) : 525-531 (en polonais).

TATSUNO, T., INOUE, T., & TANIMURA, A. (1979) [Etudes chimiques hygiéniques sur les matières plastiques (II). Résidus d'acrylonitrile dans les résines ABS ou les résines AS et migration dans l'eau.] Report of the National Institute of Hygiene, 97 : 93-97 (en japonais).

TATSUNO, T., INOUE, T., & TANIMURA, A. (1980) [Etudes chimiques hygiéniques sur les matières plastiques (V). Migration de l'acrylonitrile à partir du copolymère acrylonitrile-butadiène-styrène et du copolymère acrylonitrile-styrène dans divers solvants simulant des produits alimentaires, sur une longue période.] Report of the National Institute of Hygiene, 98 : 110-115 (en japonais).

TERENT'EV, A. P. & OBTEMPERANSKAJA, S. I. (1956) [Dosage de l'acrylonitrile par le sulfite de sodium.] Z. Anal. Him., 11 : 638-639 (en russe).

THIESS, A. M. & FLEIG, I. (1978) Analysis of chromosomes of workers exposed to acrylonitrile. Arch. Toxicol., 41(2) : 149-152.

THIESS, A. M., FRENTZEL-BEYME, R., LINK, R., & WILD, H. (1980) [Etude de mortalité chez des ouvriers de l'industrie chimique dans diverses usines de production, comportant également une exposition à l'acrylonitrile.] Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz Prophyl. Ergonomie, 30(7) : 259-267 (en allemand).

TULLAR, P. E. (1947) Final report on the pharmacology and toxicology of acrylonitrile and acrylon. Washington, Palusowski Memorial Research Laboratory, George Washington University.

UHDE, W. J. & KOEHLER, U. (1967) [Contrôle des articles en matières plastiques. Dosage des monomères dans la fraction volatile des polymères à base de styrène.] Z. Lebensm. Unters.-Forsch., 135 : 135-140 (en allemand).

UNION CARBIDE CORPORATION (1977) In response to OSHA's request for information on occupational exposure to acrylonitrile. Fed. Reg., 42 : 33042 (Lettre non publiée à l'OSHA Docket Officer, US Department of Labor).

URSS (1982) System of standards of work safety. The air of the working zone. General sanitary-hygienic requirements (GOST 12.1.005-76). MAC of harmful substances in the air of working zone (Suppl. to Tab. 4, SN 245-71, No 7-11). MAC of harmful substances in the air of working zone (part 12-19), confirmed in 1977-1982 years.

VAINIO, M. & MAKINEN, M. (1977) Styrene and acrylonitrile induced depression of hepatic nonprotein sulfhydryl content in various rodent species. Res. Commun. chem. Pathol. Pharmacol., 17(1) : 115-124.

VAN BLADEREN, P. J., DELBRESSINE, L. P. C., HOOGETERP, J. J., BEAUMONT, A. H. G. M., BREIMER, D. D., SEUTTER-BERLAGE, F., & VAN DER GEN, A. (1981) Formation of mercapturic acids from acrylonitrile, crotononitrile, and cinnamonitrile by direct conjugation and via an intermediate oxidation process. Drug Metab. Disposition, 9 : 246-249.

VAN DOORN, R., BOS, R. P., LEIJDEKKERS, C.-M., WAGENAAS-ZEGERS, M. A. P., THEUWS, J. L. G., & HENDERSON, P. T. (1979) Thioether concentration and mutagenicity of urine from cigarette smokers. Int. Arch. occup. environ. Health, 43 : 159-166.

VED BRAT, S. & WILLIAMS, G. M. (1982) Hepatocyte-mediated production of sister chromatid exchanges in co-cultured cells by acrylonitrile : evidence for extra cellular transport of a stable reactive metabolite. Cancer Lett., 17(2) : 213-216.

VENITT, S., BUSHELL, C. T., & OSBORNE, M. (1977) Mutagenicity of acrylonitrile (cyanoethylene) in Escherichia coli. Mutat. Res., 45(2) : 283-288.

VERSCHUEREN, K. (1977) Handbook of environmental data on organic chemicals, Van Nostrand Reinhold, pp. 78-81.

VISSARIONOVA, V. U., BONDAREV, G. I., STASENKOVA, K. P., & ZEMLJANSKAJA, T. A. (1979) [Effets sur le rat de rations à teneur variable en protéines, après intoxication par l'acrylonitrile.] Vopr. Pitan., (1) : 36-40 (en russe).

VOLKOVA, Z. A. & BAGDINOV, Z. M. (1969) [Problèmes d'hygiène industrielle dans les procédés de vulcanisation intervenant dans la production de caoutchouc.] Gig. i Sanit., 34 : 33-40 (en russe).

WERNER, J. B. & CARTER, J. T. (1981) Mortality of United Kingdom acrylonitrile polymerisation workers. Br. J. ind. Med., 38 : 247-253.

WILLHITE, C. C. (1981a) Inhalation toxicology of acute exposure to aliphatic nitriles. Clin. Toxicol., 18(8) : 991-1003.

WILLHITE, C. C. (1981b) Teratogenic effects of aliphatic nitriles. Teratology, 23 : 317-323.

WILLHITE, C. C. & SMITH, R. P. (1981) The role of cyanide liberation in the acute toxicity of aliphatic nitriles. Toxicol. appl. Pharmacol., 59 : 589-602.

WILSON, R. H. (1944) Health hazards encountered in the manufacture of synthetic rubber. J. Am. Med. Assoc., 124 : 701-703.

WILSON, R. H. & McCORMICK, W. E. (1949) Acrylonitrile : its physiology and toxicology. Ind. Med., 18 : 223-245.

WILSON, R. H., HOUGH, G. V., & McCORMICK, W. E. (1948) Medical problems encountered in the manufacture of American-made rubber. Ind. Med., 17 : 199-207.

WISNIEWSKA-KNYPL, J. M., KNOBLOCH, J. M., JABLONSKA, J., & RUTA, U. (1970) [Diminution de la respiration tissulaire, de l'activité de l'oxoglutarate-déshydrogénase et de la concentration des groupements sulfhydryles dans l'intoxication aiguë par l'acrylonitrile chez le rat.] Med. Pr., 21(6) : 543-549 (en polonais).

WISNIEWSKA-KNYPL, J. M., TARKOWSKI, S., KLIMZAK, J., & DRAMINSKI, W. (1978) [Métabolisme du chlorure de vinyle dans le foie du rat.] (en polonais) (Rapport final sur le projet de recherche de l'Institut de médecine professionnelle de Lodz, Pologne).

WRIGHT, P. L. (1977) Studies on the metabolism of acrylonitrile. Testimony before the FDA. In : Monsanto Co. (1976b) Appendix A, pp. A-20 - A-28.

WYNDER, E. L. & HOFFMANN, D. (1967) Tobacco and tobacco smoke. Studies in experimental carcinogenesis. New York, Academic Press, p. 450.

YOSHIKAWA, H. (1968) [Toxicité des nitriles. II. Nitriles aliphatiques.] Igak. Scibut., 77(1) : 1-4 (en japonais).

YOUNG, J. D., SLAURER, R. W., & KARBOWSKI, R. J. (1977) The pharmacokinetic and metabolism profile of ¹⁴C-acrylonitrile given to rats by three routes. Midland MI, USA, Toxicol. Res. Lab. Dow Chem., (rédigé pour le compte de Manufacturing Chem. Assoc.).

ZAYTSEVA, N. A., TOLSTOBROVA, S. A., & IL'IN, D. T. (1972) [Dosage chromatographique des monomères n'ayant pas réagi dans les émulsions de copolymères acryliques.] Soviet Chem. Ind., 48 : 298-299 (en russe).

ZELLER, H., HOFMANN, H. T., THIESS, A. M., & HEY, W. (1969) [Toxicité des nitriles. Résultats de l'expérimentation animale et de l'expérience industrielle au cours de 15 années.] Zent. Arbeitmed. Arbeitsschutz, 19(8) : 226-238 (en allemand).

ZHURKOV, V. S., SHRAM, R. L. & DUCAN, A. M. (1983) [Analyse de l'activité mutagène de l'acrylonitrile.] Gig. i. Sanit., 1 : 71-72 (en russe).

ZITTING, A., TENHUNEN, R., & SAVOLAINEN, H. (1981) Effects of intraperitoneally injected acrylonitrile on liver, kidney and brain. Acta pharmacol. toxicol., 49 : 412-415.

ZOTOVA, L. V. (1975a) [Conditions de travail dans la fabrication de l'acrylonitrile et effet sur le personnel.] Gig. Tr. prof. Zabol., No 8 : 8-11 (en russe).

ZOTOVA, L. V. (1976) [Effet toxique de l'acrylonitrile sur les animaux d'expérience après absorption percutanée.] Gig. i Sanit., 41(10) : 103-105 (en russe).