

FICHE DEMETER

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

N° DEM 085

Acide méthacrylique

Formule

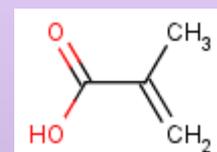
C₄H₆O₂

Numéro CAS

79-41-4

Famille chimique

Formule éclatée



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

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet (à confirmer)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet (à confirmer)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

Synonymes

Acide méthylacrylique

Names / Synonyms

Methacrylic acid,
2 methylpropenoic acid

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé (ATP Avril 2001).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 70 mg/m ³ (20 ppm) (France).

[Glossaire](#)

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore d'odeur âcre caractéristique.
	Solubilité : miscible à l'eau et à de nombreux solvants organiques.
	Volatilité : modérément volatil (tension de vapeur : 0,9 hPa à 20 °C).
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 86,09 g • Pka : 4,66 • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : $\log P_{OW} = 0,93$ à 22 °C
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 3,52 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : principalement par voie respiratoire et voie cutanée.
	<p>Métabolisme : il n'existe pas de donnée spécifique quant à la toxicocinétique, au métabolisme et à la distribution de l'acide méthacrylique.</p> <p>Il semblerait néanmoins que son absorption au niveau pulmonaire soit relativement faible, en raison de son caractère ionique et peu lipophile (par opposition à son ester méthylique le méthacrylate de méthyle) (voir fiche DEM 045).</p> <p>Bien que l'exposition au méthacrylate de méthyle conduise via la carboxyestérase à la formation intracellulaire d'acide méthacrylique, la similitude des voies métaboliques reste incertaine.</p> <p>Aucune donnée sur sa détection dans le lait maternel.</p>
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques de l'UE
<p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Methacrylic acid. EUR 19837 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2002 : 124 p.</p>	<p>Effets sur la reproduction et le développement :</p> <p>Aucune donnée relative à la toxicité de l'acide méthacrylique sur le développement ou la reproduction n'a été répertoriée chez l'homme.</p> <p><i>Composés de structure analogue (voir fiche méthacrylate de méthyle ; DEM 045)</i></p> <p>Dans une étude de cohorte réalisée sur des femmes ayant été exposées professionnellement au méthacrylate de méthyle de 1976 à 1985, une augmentation de l'incidence d'avortements spontanés et de signes cliniques chez les nouveau-nés a été rapportée (Fedetova, 1997). L'étude est seulement basée sur une évaluation rétrospective d'anciens dossiers hospitaliers. L'évaluation réalisée à partir d'un total de 502 grossesses a permis de mettre en évidence une augmentation statistiquement significative du taux d'avortements précoces (jusqu'à 12 semaines de grossesse) chez les femmes ayant été affectées au groupe les exposant professionnellement à des concentrations > 20 mg/m³, par comparaison à celles exposées sur leur lieu de travail à une concentration < 10 mg/m³ ou également un autre groupe témoin de femmes non exposées. L'examen d'un total de 319 accouchements a permis de trouver le plus fort taux d'avortements tardifs et de complications au cours de la grossesse dans le groupe des femmes affectées aux plus fortes concentrations d'exposition en milieu professionnel. Dans l'évaluation réalisée à partir des données mentionnées sur les nouveau-nés, ceux, dont les mères ont été assignées au groupe d'exposition professionnelle < 10 mg/m³, ont été signalés comme étant exposés aux plus fortes incidences d'asphyxie, malformations congénitales (sans plus de précisions) et de naissances prématurées par comparaison aux données de base. En dehors du manque général d'informations, le point le plus limitant de cette étude est l'absence de précisions sur le lieu de travail et sur les conditions d'exposition relatées par les patients questionnés. En raison de la très faible définition sur l'évaluation de l'exposition de la cohorte, la portée de cette étude et la signification des données mentionnées restent incertaines. Tenant compte du manque de détails et du flou sur la situation d'exposition, il n'est pas possible de relier ces effets directement au méthacrylate de méthyle. En raison de la faible validité de cette étude, ces données n'ont pas été retenues dans le cadre de l'évaluation des risques.</p> <p>Des troubles sexuels (sans plus de précisions) ont été décrits dans deux études russes chez des hommes et des femmes exposés professionnellement à la fois au méthacrylate de méthyle et au chlorure de vinyle (Makarov, 1984 ; Makarov et al., 1984). En raison de la validité incertaine de ces études (résumés), les données sur ces travaux n'ont pas été retenues dans le cadre de l'évaluation des risques.</p>
Synthèse des données humaines	
<p>Les effets de l'acide méthacrylique ne sont pas directement documentés dans l'espèce humaine. Néanmoins, par analogie structurale, il est supposé ne pas présenter un risque particulier pour la reproduction ou le développement.</p>	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques de l'UE
<p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Methacrylic acid. EUR 19837 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2002 : 124 p.</p>	<p>Effets sur la fertilité :</p> <p>Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée chez l'animal.</p> <p>Néanmoins, l'exposition de rats par inhalation pendant 90 jours jusqu'à 300 ppm d'acide méthacrylique n'a pas entraîné l'apparition de lésions histologiques des organes reproducteurs mâles ou femelles (CIT, 1984).</p> <p><i>Composés de structure analogue (voir fiche méthacrylate de méthyle ; DEM 045) :</i></p> <p>Un test de dominance létale a été réalisé sur un groupe de 20 souris mâles exposées par inhalation à différentes atmosphères de 100, 1 000 ou 9 000 ppm de méthacrylate de méthyle, 6 heures/jour, pendant 5 jours. Ces concentrations, déterminées à partir d'études préliminaires, ont entraîné la mort d'un animal sur 20 dans les groupes exposés à 100 et 1 000 ppm, et de 6 animaux sur 20 dans le groupe exposé à 9 000 ppm. Chacun des mâles survivants a été accouplé chaque semaine à deux femelles vierges, pendant une période de 8 semaines. Aucun effet sur la fertilité ou sur le développement pré-implantatoire n'a été observé à partir du protocole de cette étude. Cependant, la période d'exposition de 5 jours est jugée trop courte, par rapport à la durée du cycle de la spermatogenèse chez la souris (35 jours).</p>

La réalisation d'une étude sur deux générations, programmée aux Etats-Unis, devrait prochainement permettre d'évaluer avec certitude les effets du méthacrylate de méthyle sur la fertilité (à notre connaissance non publiée à ce jour).

Effets sur le développement :

Aucune étude sur le développement n'a été réalisée chez l'animal.

Composés de structure analogue (voir fiche méthacrylate de méthyle ; DEM 045) :

Le méthacrylate de méthyle a été testé dans une série d'études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin.

Dans une étude de toxicité sur le développement prénatal, répondant au protocole 414 de l'OCDE et conduite selon le principe des BPL, 5 groupes de rates (27 rates/groupe) présumées gravides ont été exposées par inhalation à 0, 99, 304, 1 178 et 2 028 ppm (0, 412, 1 285, 4 900, 8 436 mg/m³) de méthacrylate de méthyle (99,9 % forme active), 6 h/j entre les 6 et 15^{èmes} jours de gestation (Rohm et Hass, 1991).

Aucun décès lié au traitement n'a été constaté aux différentes doses testées. Seule une faible augmentation de l'incidence du traitement sur des fèces peu abondantes a été observée à 2 028 ppm. Une perte de poids du corps, une baisse du gain pondéral ou une diminution de consommation d'aliments ont été notées chez les mères à toutes les doses testées. Dans les groupes exposés à 1 178 et 2 028 ppm, la perte de poids des mères a débuté dès les deux premiers jours d'exposition et s'est poursuivie par une augmentation réduite du gain de poids tout au long du traitement. Des effets plus discrets ont été observés dans les groupes traités à 99 et 304 ppm et se sont traduits uniquement par une baisse transitoire (durant les 2 premiers jours d'exposition) du gain de poids maternel. Selon les auteurs, aucune valeur de DSENO maternelle n'a néanmoins pu être déterminée. Aucune toxicité embryonnaire ou fœtale n'a été mise en évidence, et aucune augmentation de l'incidence du traitement sur des malformations ou variations n'a été observée dans les groupes exposés, y compris jusqu'à 2 028 ppm. La toxicité au cours de la conception n'a pas été correctement examinée à des niveaux d'exposition qui ont par ailleurs entraîné une toxicité maternelle.

Au cours de deux études expérimentales différentes, des rats ont reçu par inhalation 0, 100 et 1 000 ppm de méthacrylate de méthyle entre les 6 et 15^{èmes} jours de gestation (ICI, 1977). La DSENO maternelle a été déterminée comme étant de 1 000 ppm. Les fœtus n'ont montré aucune anomalie ou malformation morphologique. Les auteurs ont décrit à la plus forte dose une augmentation du nombre de résorptions précoces dans les deux études, alors qu'une augmentation de résorptions tardives n'a été observée qu'au cours d'une seule des études. À partir de leurs résultats, les auteurs ont déterminé une DSENO de 100 ppm pour le méthacrylate de méthyle. Cette étude, souffrant néanmoins de lacunes méthodologiques (randomisation insuffisante des animaux testés, test de protocole incomplet, résultats faiblement documentés), les interprétations des auteurs sur leurs résultats ne peuvent pas être validées.

Des données supplémentaires ont été obtenues à partir d'une étude par inhalation réalisée à des doses légèrement plus faibles que la dose létale de toxicité aiguë (Nicholas et al., 1979). Des groupes de 22 à 27 rates Sprague Dawley gravides ont été exposées à 110 mg/L (26 800 ppm) de vapeurs de méthacrylate de méthyle (tête uniquement), pendant respectivement 17 et 54 minutes par jour (soit environ 25 et 75 % des 72 minutes qui correspondent à la durée d'exposition unique ayant entraîné la mort de 50 % des animaux), entre les 6 et 15^{èmes} jours de gestation. Les fœtus ont uniquement fait l'objet d'un examen des malformations externes et du squelette. Les deux doses ont été toxiques pour les mères, comme le montre la mortalité maternelle, la perte de poids durant les premiers jours d'exposition et la diminution de la prise de nourriture tout au long de l'étude. La plus forte dose a entraîné une petite, mais néanmoins significative augmentation du nombre de morts fœtales précoces, alors qu'une baisse du poids des fœtus et de leur taille a été observée aux deux doses. La plus forte dose a également conduit à une augmentation de l'incidence des hématomes et à un retard d'ossification.

Le méthacrylate de méthyle a également été administré sous forme liquide par voie intrapéritonéale au cours d'une étude où toute une série d'esters de méthacrylate ont été testés sur des groupes de 5 femelles Sprague-Dawley à des doses de 0 ; 0,133 ; 0,266 et 0,443 ml/kg (soit 1/10, 1/5 et 1/3 de la DL50 aiguë qui est de 1,33 ml/kg), aux 5, 10 et 15^{èmes} jours de gestation (Singh et al., 1972). La toxicité maternelle n'a pas été examinée au cours de cette étude. La comparaison des groupes traités et témoins (eau distillée ou saline normale) n'a révélé, à la fin du 20^{ème} jour de gestation, aucun effet du traitement sur les résorptions, nombre de fœtus morts ou vivants, ou sur la moyenne du poids des fœtus. Une augmentation d'anomalies grossières (hémangiomes), en relation avec la dose, a été observée sur les fœtus, mais aucune malformation squelettique.

Dans une autre étude, des groupes de 12 femelles gestantes lapines Dutch ont été traitées par injection intrapéritonéale de 0,004 ; 0,04 et 0,4 ml/kg/j de méthacrylate de méthyle du 6 au 18^{ème} jours de gestation 9 des animaux, répartis uniformément dans les différents groupes, sont morts ou ont été prématurément sacrifiés au cours de l'étude (ICI, 1976). De plus, une forte augmentation de l'incidence du traitement sur des péritonites, probablement dues aux effets irritants du méthacrylate de méthyle, et

une augmentation du rythme respiratoire ont été décrites à la plus forte dose. Une baisse du poids des fœtus a été significativement mise en évidence dans le groupe exposé à 0,4 ml/kg/j, ainsi qu'une augmentation du nombre de résorptions précoces observée uniquement dans le groupe exposé à la plus forte dose. Il n'y a eu aucune augmentation d'anomalies au niveau des tissus mous ou du squelette.

Synthèse des données animales (EU, 2002)

Les effets de l'acide méthacrylique sur la reproduction n'ont pas été étudiés chez l'animal. Néanmoins, les études réalisées avec l'ester méthylique de l'acide méthacrylique peuvent être considérées comme des données alternatives, en raison notamment du clivage rapide de la liaison ester par les carboxyestérases non spécifiques. Sur la base des résultats de ces études, les effets de l'acide méthacrylique sur la reproduction ne sont pas considérés comme étant préoccupants.

Principales données animales (Données non incluses dans European Chemicals Bureau, 2002)

Références bibliographiques	Protocole
Saillenfait AM, Bonnet P, Gallissot F, Peltier A et al. - Developmental toxicities of methacrylic acid, ethyl methacrylate, n-butyl methacrylate, and allyl methacrylate in rats following inhalation exposure. <i>Toxicol Sci.</i> 1999 ; 50 (1) : 136-45.	<p><i>Étude</i> : toxicité pour le développement prénatal. <i>Doses</i> : 50, 100, 200 et 300 ppm.</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j</p> <p><i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j120</p> <p><i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : acide méthacrylique (98 %) <i>Méthode OCDE</i> : 414</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>L'exposition à 300 ppm a entraîné une diminution de la consommation de nourriture, ainsi qu'une baisse de la croissance pondérale des mères. Ces effets ont conduit à une diminution significative du gain absolu de poids chez les femelles exposées à la plus forte dose.</p> <p>Les auteurs n'ont observé aucune variation du nombre d'implantations, de fœtus vivants, ni aucun effet du traitement sur l'incidence des implants non-viables ou des résorptions, de même que sur le poids des fœtus.</p> <p>Aucune malformation externe, viscérale ou squelettique n'a été notée.</p> <p>Les auteurs ont déterminé une valeur de DSENO sur le développement supérieure à 300 ppm.</p>

Synthèse des données animales

Administré pendant la gestation, l'acide méthacrylique n'est pas toxique pour le développement.

Autres données pertinentes

Pas d'étude disponible *in vivo*. Néanmoins, l'analogie de structure avec le méthacrylate de méthyle, non mutagène *in vivo*, dispense de la mise en œuvre d'études supplémentaires (European Chemicals Bureau, 2002).

COMMENTAIRES

- Aucune donnée humaine ou étude animale ne permet d'évaluer les effets éventuels de l'acide méthacrylique sur la reproduction. Si l'on tient compte a priori d'un faible taux d'absorption, le risque de toxicité systémique paraît minime.
- La seule étude sur le développement réalisée chez le rat avec l'acide méthacrylique n'a mis en évidence aucun effet sur le fœtus, y compris en présence d'une toxicité maternelle.
- Le document d'évaluation des risques réalisé par l'Union européenne (2002) s'est appuyé sur les données du méthacrylate de méthyle (DEM 045) pour considérer l'acide méthacrylique comme étant non préoccupant vis-à-vis des effets sur la reproduction et le développement.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Les conclusions sont reprises de la fiche sur le méthacrylate de méthyle (DEM 45).

Le méthacrylate de méthyle a été testé selon des études non conformes aux règles considérées comme actuellement adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. Aucun signal d'alerte n'a cependant été détecté.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Les conclusions sont reprises de la fiche sur le méthacrylate de méthyle (DEM 45).

Le méthacrylate de méthyle a été testé selon des études de bonne qualité dans une espèce animale, mais les règles considérées comme actuellement optimales demandent que des études soient conduites sur deux espèces afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. On peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon est peu probable. Il n'y a donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit. Du fait des données partielles permettant de détecter des signaux d'alerte, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP et/ou VLB).

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée dans l'espèce humaine ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Acide 2-méthacrylique (2007, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Final RAR LP1 n° 033 (2002)
IUCLID	19/02/2000
Etiquetage	Non cherché
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	23/06/2005 Aucun 08/09/2004 Aucun 7 références
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 Aucun 1998

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