

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 045

# Méthacrylate de méthyle

### Formule

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

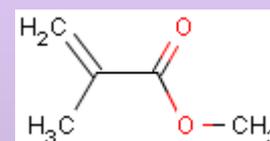
### Numéro CAS

80-62-6

### Famille chimique

Méthacrylates

### 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	Données insuffisantes
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet aux doses non toxiques pour les mères
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet aux doses non toxiques pour les mères
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas 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

2-Méthylpropénoate de méthyle

### Names / Synonyms

Methyl methacrylate ;  
Methyl 2-methylpropenoate ;  
Methyl 2-methylprop-2-enoate

### FT INRS

N° 62

[www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé (test de dominance létale négatif ; Evaluation des risques, 2002).
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé (Evaluation des risques, 2002). IARC : groupe 3, l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (1997). EPA : non classé.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : non classé (Evaluation des risques, UE, 2002 ; ATP août 2001).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VME = 100 ppm (410 mg/m <sup>3</sup> ) (valeur française).

### Biotox

Pas de fiche

[Glossaire](#)

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme :</b> liquide incolore, d'odeur caractéristique. À l'état pur, composé très réactif qui se polymérise facilement.
	<b>Solubilité :</b> soluble dans l'eau et miscible à de nombreux solvants organiques.
	<b>Volatilité :</b> volatil (tension de vapeur de 3,9 kPa à 20 °C).
	<b>Autre :</b> produit commercial stabilisé par addition d'un dérivé phénolique (10 à 15 ppm d'éther monométhyle de l'hydroquinone). Odeur détectée par l'homme à partir de 0,05 ppm.
	<b>Facteur de conversion :</b> 1 ppm = 3 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions :</b> respiratoire, cutanée, digestive.
	<b>Métabolisme :</b> rapidement absorbé par voie orale ou pulmonaire, et distribué dans le sang circulant, le foie, les reins, les poumons et le cerveau. Faiblement absorbé par voie cutanée. Le méthacrylate de méthyle est principalement métabolisé par la voie oxydative (cytochrome P450) pour être éliminé dans l'air exhalé sous forme de CO <sub>2</sub> . D'autres voies métaboliques peuvent également conduire à la formation d'acides mercapturiques ou de thioéthers, éliminés par les urines. La toxicocinétique du méthacrylate de méthyle semble être similaire chez l'homme ou l'animal.
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	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 <sup>ère</sup> 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

<p><b>Principales données humaines</b></p> <p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Methyl methacrylate. EUR 19832 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2002 : 194 p.</p>	<p><b>Rapport d'évaluation des risques, UE (2002)</b></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 &gt; 20 mg/m<sup>3</sup>, par comparaison à celles exposées sur leur lieu de travail à une concentration &lt; 10 mg/m<sup>3</sup> 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 &lt; 10 mg/m<sup>3</sup>, 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 relatives 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 validité incertaine de cette étude, les données sur ce travail ne seront pas prises en compte au cours de l'évaluation du risque.</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 ne seront pas prises en compte au cours de l'évaluation du risque.</p>
---	---

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Synthèse de l'évaluation des risques</b>
<p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Methyl methacrylate. EUR 19832 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2002 : 194 p.</p>	<p><b>Effets sur la reproduction</b></p> <p>Aucune étude sur une ou plusieurs générations ou étude sur la fertilité n'a actuellement été réalisée sur le méthacrylate de méthyle.</p> <p>L'évaluation des effets potentiels du méthacrylate de méthyle sur la fertilité se limite aux seules données peu exploitables d'un test de dominance létale. Un groupe de 20 souris mâles ont été exposés par inhalation à différents atmosphères de 100, 1 000, ou 9 000 ppm de méthacrylate de méthyle, 6 h/j, 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 et sur le développement préimplantatoire n'a été détecté à partir du protocole de cette étude. Cependant, la période d'exposition de 5 jours est trop courte, comparée à la durée du cycle de la spermatogenèse chez la souris (35 jours).</p> <p><b>Effets sur le développement</b></p> <p>Le méthacrylate de méthyle a été testé dans une série d'études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin.</p> <p>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 (témoin), 99, 304, 1 178 et 2 028 ppm (0, 412, 1 285, 4 900, 8 436 mg/m<sup>3</sup>) de méthyle de méthacrylate (99,9 % forme active), 6 h/j entre les 6<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jours de gestation. Toutes les doses ont été administrées, dans des conditions dynamiques, par inhalation corps</p>

entier. Les signes cliniques ont été quotidiennement enregistrés du début (j0) au 20<sup>ème</sup> jour de la gestation. Les mères ont été pesées aux 0, 6, 8, 10, 13, 16 et 20<sup>èmes</sup> jours de gestation. La consommation de nourriture a été enregistrée pendant toute la durée de la gestation. L'euthanasie des mères à j20 a été suivie par l'examen macroscopique des cavités thoraciques et abdominales afin de déceler d'éventuelles anomalies. Chaque fœtus a été pesé, et le nombre de *corpora lutea*, sites d'implantations et de résorptions ont été comptés. Les fœtus ont été pesés, le sexe déterminé, et les animaux soumis à un examen externe. La moitié des fœtus de chaque portée ont fait l'objet d'un examen des viscères. Tous les fœtus ont ensuite été préparés, colorés, et ont fait l'objet d'un examen pour détecter les anomalies squelettiques.

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 abondants a été observée à 2 028 ppm. Une perte du poids du corps, baisse du gain pondéral ou une diminution de consommation en 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<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jours de gestation. 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 de nombre de résorptions précoces dans les deux études, alors qu'une augmentation des 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. 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 % de 72,2 minutes qui correspondent à la durée d'exposition unique ayant entraîné la mort de 50 % des animaux), entre les 6<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> 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 longueur ont été observés aux deux doses. La plus forte dose a également conduit à une augmentation de l'incidence des hématomes et 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<sup>èmes</sup> jours de gestation. 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<sup>ème</sup> jour de gestation, aucun effet du traitement sur les résorptions, sur le 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<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jours de gestation. 9 des animaux, répartis uniformément dans les différents groupes, sont morts ou ont été prématurément sacrifiés au cours de l'étude. 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.

**Conclusions sur les effets sur la reproduction**

Les données humaines sur les désordres sexuels rapportés chez l'homme et la femme en milieu professionnel ne sont pas prises en compte dans l'évaluation du risque de toxicité sur la reproduction, en raison du manque de validité de ces études.

Une évaluation définitive des effets possibles sur la reproduction devrait pouvoir être validée à partir d'une étude par inhalation sur 2 générations planifiée aux Etats-Unis dans un futur proche. À présent, seules les données limitées d'un test de dominance létale sur une courte durée d'exposition par inhalation sont disponibles. Le protocole de cette étude n'a pas révélé d'effet sur la fertilité des mâles chez la souris lorsque les animaux ont été exposés jusqu'à 9 000 ppm pendant une période de 5 jours précédant l'accouplement.

En ce qui concerne les investigations sur la toxicité sur le développement, parmi toute une série d'études par inhalation, l'étude de Salomon et al. (1993), réalisée selon un protocole rigoureux répondant aux lignes directrices l'OCDE et selon les conditions des BPL, est celle qui fait le plus référence. Aucun effet tératogène, embryotoxique ou fœtotoxique n'a été observé jusqu'à un niveau d'exposition incluant 2 028 ppm (8 425 mg/m<sup>3</sup>). Les études réalisées par voie d'administration intrapéritonéale et qui ont conduit à quelques résultats contradictoires, ont une signification incertaine dans la mesure où cette voie d'administration n'est pas considérée comme une voie d'exposition appropriée ou pertinente.

**Autres données pertinentes**

Test de dominance létale négatif (Evaluation des risques, 2002).

## COMMENTAIRES

- **Dossier Evaluation des risques 2002 :**

**Fertilité :** à ce jour, il n'existe pas suffisamment d'études validées sur la fertilité. Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence à partir des données préliminaires obtenues chez l'animal. Une étude sur 2 générations est en cours de préparation.

Aucun risque sur la fertilité n'a actuellement été identifié en milieu professionnel.

**Développement :** il existe plusieurs données épidémiologiques, qui dans leur ensemble, ne sont suffisamment validées pour être intégrées dans l'évaluation des risques. Des études par inhalation réalisées chez l'animal n'ont, à ce jour, pas permis de révéler d'effets du méthacrylate de méthyle sur le développement. La DSENO est de 2 028 ppm (environ 8 300 mg/m<sup>3</sup>), soit environ 80 à 20 fois plus élevée que la DSENO déterminée respectivement pour la toxicité locale ou systémique.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

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

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) Méthacrylate de méthyle (2004, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	2002 (n° 024)
<b>Étiquetage</b>	
<b>NTP CERHR</b>	
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b> NTP TER NTP RDGT NTP RACB	
<b>TOXNET</b> HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	16/10/2002 Aucun 01/03/2001 03/12/2002 20 références
<b>Bases de données bibliographiques</b> INRS-Biblio DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b> Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	Aucun 1991 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.