

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 082

### Formule

C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

### Numéro CAS

625-45-6

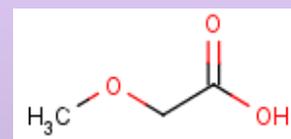
## Acide méthoxyacétique

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

### Famille chimiques

Acide alkoxyacétique

### Formule éclatée



	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité, baisse de la motilité et de la quantité du sperme, perturbation de la maturation des spermatozoïdes, baisse de poids des organes reproducteurs.
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : létalité, malformations graves du squelette et des viscères
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de croissance pondérale
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

### Synonymes

MAA ;  
Acide 2-méthoxyacétique

### Names / Synonyms

2-Methoxyacetic Acid ;  
MAA ;  
Methylglycolic Acid ;  
Methoxyethanoic Acid

#### Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

### FT INRS

Pas de fiche  
(voir fiche DEM 008, 004)  
([www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox))

### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

### Biotox

Pas de fiche  
(voir fiche DEM 008)

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : catégorie 2 (R60) peut altérer la fertilité et (R61) risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant (Août 2001, 28 <sup>ème</sup> ATP) (Cat. 1B CLP, phrase de risque H360).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	MAK = 19 mg/m <sup>3</sup> (5 ppm) (valeur allemande).

### Glossaire

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore.
	<b>Solubilité</b> : miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques.
	<b>Volatilité</b> : très peu volatil (0,018 Pa à 20 °C).
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 90,08 g</li> <li>• Pka : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (K<sub>OW</sub>) : -</li> </ul>
	<b>Autre</b> : métabolite terminal de l'éthylène glycol méthyl éther (EGME) (voir fiche DEM 008) et de ses dérivés, ainsi que des acétates correspondant (EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGME). Il est également le métabolite terminal du phtalate de bis(2-méthoxyéthyle) (DMEP) (voir fiche DEM 004).
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 3,68 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : cutanée, digestive, peu probable par inhalation (uniquement dans le cas de la production d'aérosols ou d'élévation thermique).
	<b>Métabolisme</b> : les études animales permettent d'évoquer une absorption rapide et efficace par voie orale. Il semblerait que l'acide méthoxyacétique puisse, après absorption, donner naissance au méthoxyacétyl-CoA qui constituerait un faux substrat pour divers processus métabolique. Traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait chez 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

### Principales données humaines

#### Synthèse des données humaines

Aucune étude réalisée en milieu professionnel ne permet d'évaluer les effets de l'acide méthoxyacétique sur la reproduction ou le développement.

### Principales données animales

Références bibliographiques	Protocole
<p>Methoxyacetic acid (CAS#625-45-6): Reproductive and Fertility Assessment in CD-1 Mice When Administred in the Drinking Water. NTP report # RACB84103. National Toxicology Program, 1986 (<a href="http://ntp.niehs.nih.gov/">http://ntp.niehs.nih.gov/</a>).</p> <p>Morrissey RE, Lamb JC 4th, Morris RW, Chapin RE et al. - Results and evaluation of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1989 ; 13 (4) : 747-77.</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur deux générations</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : Orale (eau de boisson)</p> <p><i>Doses</i> : 0,1 ; 0,2 et 0,4 % (140, 240 et 390 mg/kg/j)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : exposition en continue avant et pendant l'accouplement, puis génération F1 jusqu'au sevrage.</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : gestation + lactation</p> <p><i>Sexe</i> : mâle/femelle</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : MAA</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> <p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Une baisse de gain pondéral a été observée aussi bien chez les mâles que chez les femelles tout au long de la phase de reproduction. Elle a atteint 9 % chez les mâles à la plus forte dose, et respectivement 19, 24 et 32 % par dose croissante chez les femelles. Cette réduction de croissance pondérale s'est accompagnée d'une baisse plus ou moins marquée de la consommation d'eau.</p> <p>Les animaux exposés à la plus forte dose n'ont donné naissance à aucune portée. Aux doses intermédiaires, des réductions de 14 et 33 % du nombre de portées/couple et de 33 et 86 % du nombre de petits vivants/portée ont été respectivement observées dans les groupes exposés à 0,1 et 0,2 % de MAA. De plus, ces effets ont été accompagnés d'une diminution du poids des petits de 8 et 15 %, par dose croissante.</p> <p>Les accouplements entre animaux traités à la plus forte dose (mâles ou femelles) et des animaux non traités ont mis en évidence une baisse de la fertilité de 92 % pour les deux sexes. Les examens des petits ont montré une baisse de 48 % du poids des testicules, de l'épididyme (32 %) et des vésicules séminales (18 %). À cette même dose, les auteurs ont constaté une baisse de la motilité (75 %) et de la quantité du sperme (89 %), de même que l'augmentation d'anomalies morphologiques (6 %). Une atrophie testiculaire a parallèlement été rapportée.</p> <p>Aucune portée viable n'a été obtenue chez les animaux de génération F1 exposés aux doses de 0,2 ou 0,4 % de MAA. À la plus faible dose, seuls 15 mâles et 15 femelles ont survécu au traitement. La consommation d'eau de ces animaux a été réduite de 35 % par comparaison aux animaux du groupe témoin. L'accouplement de ces animaux au 74<sup>ème</sup> jour post-natal n'a donné lieu à aucune portée viable. L'examen des animaux de génération F1 a mis en évidence une perte de gain pondéral de 10 % chez les mâles et 17 % chez les femelles, ainsi que l'augmentation du poids relatif du foie des mâles et des reins des femelles. La motilité du sperme était réduite de 40 %, la quantité de 30 % et les anomalies morphologiques ont atteint 29 % (versus 7 % chez les témoins).</p> <p>Les auteurs ont conclu que cette étude avait clairement démontré les effets toxiques du MAA sur la reproduction aussi bien chez les mâles que chez les femelles, à des doses qui entraînent une baisse significative de la consommation d'eau par les animaux.</p> <p>Aucune valeur de NOAEL sur la reproduction n'a pu être déterminée à partir de cette étude.</p>

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Bolon B, Bucci TJ, Warbritton AR, Chen JJ et al. - Differential follicle counts as a screen for chemically induced ovarian toxicity in mice: results from continuous breeding bioassays. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1997 ; 39 (1) : 1-10.	<i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations <i>Voie d'exposition</i> : orale  <i>Animal</i> : souris  <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : MAA	<i>Doses</i> : 0,1 et 0,4 % <i>Modalité de traitement</i> : 7 jours précédant l'accouplement, puis pendant 98 de cohabitation (possibilité de plusieurs portées) F0, toute la génération F1 jusqu'au sevrage. <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : toute la gestation et jusqu'au sevrage pour la dernière portée (F0, F1). <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>MAA réduit de manière significative le nombre de follicules ovariens (petits et gros) chez les souris CD-1 uniquement de la génération F1 (âgées de 117 jours) à la dose de 0,1 % (la seule testée).</p> <p>En effet, les auteurs n'ont pas pu observer d'effet du traitement sur le nombre de follicules chez les souris femelles de génération F0 (âgées de 240 jours) et exposées à 0,4 % de MAA. La dose de 0,4 % n'a pas permis d'obtenir une génération F1.</p> <p>Des essais comportant des accouplements croisés ont permis de montrer que la toxicité pour l'appareil reproducteur concernait aussi bien les femelles que les mâles (pas de données plus précises dans cet article).</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Foster PM, Lloyd SC, Blackburn, DM - Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-, ethoxy-, and N-butoxy acetic acids in the rat. <i>Toxicology.</i> 1987 ; 43 (1) : 17-30.	<i>Étude</i> : toxicité aiguë <i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : MAA	<i>Doses</i> : 118, 295, et 590 mg/kg <i>Modalité de traitement</i> : dose unique <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>14 jours après l'administration d'une dose unique de MAA, les examens ont mis en évidence une baisse de poids des testicules à toutes les doses testées. Les analyses histologiques ont révélé une atteinte spécifique de la maturation des spermatoctytes, perturbant en particulier la division méiotique (stades XIII à XIV).</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Bartlett JM, Kerr JB, Sharpe RM - The selective removal of pachytene spermatocytes using methoxy acetic acid as an approach to the study in vivo of paracrine interactions in the testis. <i>J Androl.</i> 1988 ; 9 (1) : 31-40.	<i>Étude</i> : toxicité aiguë <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : MAA	<i>Doses</i> : 650 mg/kg <i>Modalité de traitement</i> : dose unique <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les auteurs ont décrit 3 jours après l'administration du traitement une déplétion sélective des spermatoctytes à partir du stade pachytène au niveau des tubes séminifères, préservant uniquement les stades VIII à XI. Ces lésions se sont accompagnées à un stade plus avancé, entre les 14 et 21 jours, par l'absence de spermatides de forme ronde ou allongée dans la plupart des tubes séminifères.</p> <p>Les autres stades de la spermatogenèse n'ont pas semblé être perturbés par le traitement et les auteurs ont pu observer après 70 jours une réversibilité totale des effets du MAA sur l'appareil reproducteur des mâles.</p>	

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Spano M, Amendola R, Bartoleschi C, Emiliani S et al. - Evaluation of 2 - methoxyacetic acid toxicity on mouse germ cells by flow cytometry. <i>J Toxicol Envir Health.</i> 1991 ; 34 (1) : 157-76.	<i>Étude</i> : toxicité aiguë	<i>Doses</i> : 50, 100, 300, 600 et 900 mg/kg
	<i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)	<i>Modalité de traitement</i> : dose unique
	<i>Animal</i> : souris	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -
	<i>Sexe</i> : mâle	<i>BPL</i> : nd
	<i>Substance</i> : MAA	<i>Méthode OCDE</i> : nd
		<i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	2 jours après le traitement, les auteurs ont commencé à observer une diminution du poids des testicules dans les groupes d'animaux exposés au delà de 50 mg/kg/j. Cette diminution s'est confirmée chez tous les groupes d'animaux traités à partir des doses supérieures à 300 mg/kg/j au cours des examens réalisés 7, 14 et 28 jours après le traitement. En revanche, des valeurs comparables à celles des témoins ont été observées dès le 7 <sup>ème</sup> jour en ce qui concerne les deux plus faibles doses, alors qu'il a fallu attendre 45 jours pour que le poids des testicules des animaux traités à fortes doses ( $\geq$ à 300 mg/kg/j) soit comparable à celui du groupe témoin.	
	Les examens par cytométrie de flux ont pu mettre en évidence une atteinte spécifique des spermatozoïdes primaires (lésions des cellules tétraploïdes et haploïdes). Les auteurs ont également pu décrire une atteinte spécifique due au MAA sur le volume énergétique mitochondrial des spermatozoïdes ayant résisté au traitement.	
<b>Synthèse des données animales vis-à-vis de la fertilité</b>		
Il existe chez les mâles une atteinte testiculaire avec diminution de la production des spermatozoïdes, a priori réversible, après exposition unique. L'appareil reproducteur des mâles et des femelles (diminution de la production folliculaire) est également sensible à une exposition en continue : la réversibilité des effets n'a pas été étudiée. L'acide méthoxyacétique a été classé toxique pour la reproduction catégorie 2 pour la fertilité (R60) (Cat. 1B CLP).		
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Ritter EJ, Scott WJ Jr, Randall JL, Ritter JM - Teratogenicity of dimethoxyethyl phthalate and its metabolites methoxyethanol and methoxyacetic acid in the rat. <i>Teratology.</i> 1985 ; 32 (1) : 25-31.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 2,07 et 4,14 mmol/kg (186 et 372 mg/kg)
	<i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)	<i>Modalité de traitement</i> : -
	<i>Animal</i> : rat	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j12
	<i>Sexe</i> : femelle	<i>BPL</i> : nd
	<i>Substance</i> : MAA	<i>Méthode OCDE</i> : nd
		<i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	L'observation des fœtus a été réalisée au 20 <sup>ème</sup> jour de la gestation. Les auteurs ont observé l'augmentation significative des cas d'hydronéphroses, de malformations cardiaques, et d'anomalies au niveau des membres et de la queue.	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Sleet RB, Greene JA, Welsch F - The relationship of embryotoxicity to disposition of 2-methoxyethanol in mice. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1988 ; 93 (2) : 195-207.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : de 100 à 693 mg/kg (soit 1,1 à 7,7 mmol/kg)
	<i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)	<i>Modalité de traitement</i> : -
	<i>Animal</i> : souris	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j11
	<i>Sexe</i> : femelle	<i>BPL</i> : nd
	<i>Substance</i> : MAA	<i>Méthode OCDE</i> : nd
		<i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	Les auteurs n'ont pas observé de toxicité maternelle consécutive au traitement. Les fœtus ont été examinés au 18 <sup>ème</sup> jour de gestation. La baisse de poids des fœtus et l'augmentation des résorptions n'ont pas été quantitativement décrites dans cette étude. Par contre, les auteurs ont pu observer une augmentation dose-dépendante de la fréquence d'apparition des malformations au niveau des pattes.	

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Sleet RB, Greene JA, Welsch F - The relationship of embryotoxicity to disposition of 2-methoxyethanol in mice. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1988 ; 93 (2) : 195-207.	<i>Étude</i> : développement prénatal (non conventionnelle) <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : Méthoxyéthanol	<i>Doses</i> : 250 mg/kg <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j11 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	1 heure après l'administration aux femelles gestantes, les auteurs ont pu observer environ 90 % du méthoxyéthanol converti en MAA au niveau de l'embryon et du plasma maternel. Une augmentation de l'incidence des malformations des doigts des pattes a été décrite chez les fœtus.	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Rasjad C, Datu AR, Yasuda M, Yamashita K - Pathology and pathogenesis of limb malformations in mice induced by methoxyacetic acid. <i>Teratology.</i> 1990 ; 42 (6) : 45.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : MAA	<i>Doses</i> : 585 et 930 mg/kg <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j10,5 ou j11 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	La plus forte dose a entraîné des malformations des membres visibles chez les fœtus au 15,5 <sup>ème</sup> jour de gestation. Par ailleurs, les résultats ont montré que les membres antérieurs sont plus sensibles au MAA que les membres postérieurs et que le 11 <sup>ème</sup> jour de gestation est plus propice au développement de ces malformations que le 10,5 <sup>ème</sup> jour.	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Rasjad C, Yamashita K, Datu AR, Yasuda M - Pattern of limb malformations in mice induced by methoxyacetic acid. <i>Hiroshima J Med Sci.</i> 1991 ; 40 (3) : 93-99.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : MAA	<i>Doses</i> : 900 mg/kg (10 mmol/kg) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j10,5 ; j11 ou j11,5 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	Les mêmes auteurs que ceux de l'étude précédente confirment une plus forte sensibilité des membres antérieurs au MAA. Ils démontrent par ailleurs, que l'effet tératogène du MAA s'exprime plus sévèrement lors de l'exposition tardive au cours de la gestation. En effet, la plus forte incidence du nombre de petits malformés a été observée chez les petits exposés <i>in utero</i> à j11,5.	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Dow, information submitted to EPA (TSCA 8e) 1996. In: Methoxyacetic acid. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 1997 (non publié).	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : MAA	<i>Doses</i> : 2,5 ; 7,5 et 15 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7 à j19 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	Une toxicité maternelle a été décrite à la plus forte dose. Des malformations au niveau des membres, des doigts, des côtes et du diaphragme ont été décrites chez les animaux exposés <i>in utero</i> aux deux plus fortes doses.	
Carney EW, Johson KA - Comparative	Une augmentation du nombre des résorptions, et une réduction de la taille des portées et du poids de	

developmental toxicity of the glycol ether metabolites, methoxyacetic acid and methoxypropionic acid. <i>Teratology</i> . 2000 ; 61 (6) : 454.	l'utérus ont été observées uniquement dans le groupe exposé à la plus forte dose. L'exposition à la plus faible dose ne semble pas avoir eu d'effet sur le développement embryonnaire ou fœtal. La DSENO sur le développement chez le lapin est de 2,5 mg/kg/j.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Synthèse des données animales vis-à-vis du développement

L'acide méthoxyacétique est toxique chez de nombreuses espèces sur le fœtus en cours développement. Il est tératogène et a été classé toxique pour le développement (Cat. 2, R61) (Cat. 1B CLP).

<b>Autres données pertinentes</b>	<p>Test <i>in vitro</i> négatif sur cellules ovariennes de Hamster (CHO) (Ma H, An J, Hsie AW, Au WW – Mutagenicity and cytotoxicity of 2-methoxyethanol and its metabolites in Chinese hamster cells (the CHO/HPRT and AS52/GPT assays. <i>Mutat Res.</i> 1993 ; 298 (3) : 219-25). Cassure de l'ADN des cellules germinales de rat 24 heures après injection intra-péritonéale de 650 ou 1 300 mg/kg de MAA (Krishnamurthy H, Weinbauer GF, Aslam H, Yeung CH et al. - Quantification of apoptotic testicular germ cells in normal and methoxyacetic acid-treated mice as determined by flow cytometry. <i>J Androl.</i> 1998 ; 19 (6) : 710-17).</p> <p>Les effets du MAA sur la spermatogenèse (apoptose des spermatocytes au stade pachytène) seraient consécutifs à une action directe sur les cellules de Sertoli en limitant l'expression des récepteurs androgènes (Tirado OM, Martiniez ED, Rodriguez OC, Danielsen M et al. – Methoxyacetic acid dysregulation of androgen receptor and androgen-binding protein expression in adult rat testis. <i>Biol Reprod.</i> 2003 ; 68 (4) : 1437-46). Les mêmes auteurs évoquent également une augmentation des récepteurs-<math>\beta</math> aux œstrogènes au niveau même des spermatocytes au stade pachytène (Tirado OM, Selva DM, Toran N, Suarez-Quian CA et al. – Increased expression of estrogen receptor <math>\beta</math> in pachytene spermatocytes after short-term methoxyacetic acid administration. <i>J Androl.</i> 2004 ; 25 (1) : 84-94).</p>
-----------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- **Dossier classification UE (Fév. 97) :**

**Toxicité sur la reproduction :** après une administration unique par voie orale chez le rat et la souris, la substance produit une spermatotoxicité avec atrophie testiculaire. Une réduction de la fertilité a également été trouvée dans une étude plus spécifique chez la souris après administration orale de la substance. Cette action justifie une classification reprotoxique cat. 2, R60.

**Toxicité sur le développement :** la substance est responsable d'une fœtotoxicité avec malformations du squelette et des viscères lorsqu'elle est administrée en dose unique par voie orale chez le rat et la souris pendant la gestation. Des malformations du squelette sont également retrouvées chez le lapin en l'absence d'une toxicité maternelle (membres, côtes). Cette action sur le développement chez les rongeurs et chez les non rongeurs justifie la classification reprotoxique cat. 2, R61.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

L'acide méthoxyacétique a été testé selon des études adéquates et de bonne qualité chez les rongeurs. Des signaux d'alerte forts d'atteinte à la fertilité ont été détectés pour les deux sexes : anomalies de la spermatogenèse, *a priori* réversible, après une exposition unique par voie orale, atteinte également de la spermatogenèse lors d'expositions chroniques, atteinte des follicules ovariens de la génération exposée *in utero*.

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il est nécessaire d'évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. En absence de VTR fertilité et de VLEP récente, les résultats devront être inférieurs au millième de la LOAEL, soit  $140 \text{ mg/kg/j} / 1000 = 0,14 \text{ mg/kg/j}$ . Pour un homme de 70 kg, la valeur à ne pas dépasser par inhalation serait de  $0,98 \text{ mg/m}^3$  (0,26 ppm). Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront en particulier évités (l'acide méthoxyacétique étant absorbé par voie cutanée et orale).

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites de médecine du travail par l'interrogatoire. En cas d'effets signalés, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée en lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

### Exposition durant la grossesse

L'acide méthoxyacétique a été testé selon des études de bonne qualité chez les rongeurs. Une augmentation du taux de malformations viscérales et squelettiques a été observée, qui doit être considérée comme un signal d'alerte fort.

L'acide méthoxyacétique a été classé par l'Union européenne comme agent toxique pour le développement de catégorie 2. L'exposition de femmes enceintes à ce produit est donc réglementairement interdite. Il est donc nécessaire de substituer ce produit, ou en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

Les risques d'exposition accidentelle doivent être pris en compte. Les contacts cutanés seront également évités.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques.

Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

### Exposition durant l'allaitement

L'exposition professionnelle durant l'allaitement est interdite car il s'agit d'un produit classé toxique pour la reproduction catégorie 2. Si malgré tout une exposition devait se produire, le peu de données disponibles ne nous permet pas de conseiller une conduite à tenir particulière, mais la substance peut être excrétée dans le lait. Une consultation auprès d'un pédiatre est conseillée en lui signalant cette exposition. On suspendra bien entendu l'allaitement.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité dans l'espèce humaine et substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine) par l'Union européenne, il est donc concerné par le décret n° 2001-97 du 1<sup>er</sup> février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (*J Off Répub Fr.* 2001 ; 3 février 2001 : 1866-68). Ce décret précise que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du Travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du Travail).

Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction (art. D. 4152-10 du Code du Travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Acide méthoxyacétique (2007, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	Aucun (Pas sur LP)
<b>IUCLID</b>	Aucun
<b>Etiquetage</b>	D092 (1997)
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b> NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun RACB84103 (17/01/1986)
<b>TOXNET</b> HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	Aucun Aucun 02/10/1996 Aucun 172 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	2001 1991 Aucun

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.