

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Élaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour le méthacrylate de méthyle

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Mars 2018

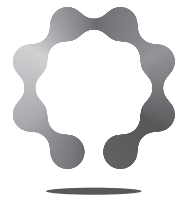
Édition scientifique





**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Élaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour le méthacrylate de méthyle

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Mars 2018

Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 mars 2018

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à l'élaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour l'acétate d'éthyle (n° CAS 141-78-6), le méthacrylate de méthyle (n° CAS 80-62-6), et l'acétate de n-butyle (n° CAS 123-86-4)**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.  
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.  
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.  
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).  
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie conjointement le 23 novembre 2015 par la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et par la Direction générale de la santé (DGS) afin de procéder à l'identification ou à la construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) chronique par inhalation pour les trois substances suivantes: l'acétate d'éthyle, le méthacrylate de méthyle, et l'acétate de n-butyle.

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

A la suite de plusieurs signalements et plaintes pour nuisances olfactives, le Laboratoire central de la préfecture de police de Paris a effectué des mesures de polluants de l'air intérieur de logements, voisins de salons de manucure et de pose de vernis à ongles, situés à Paris. Les résultats des mesures mettent en évidence des concentrations importantes de certaines substances dans l'air intérieur de ces logements. Il s'agit en particulier de l'acétate d'éthyle, du méthacrylate de méthyle, et de l'acétate de n-butyle. Le rapport du Laboratoire central de la préfecture de police de Paris soulève la question d'un risque éventuel pour la santé associé à la dégradation de la qualité de l'air intérieur de ces logements. La DGPR et la DGS, informées le 30 juillet 2015 de cette situation, ont saisi l'Anses le 23 novembre 2015 afin de proposer des VTR par inhalation pour ces substances. Ces VTR sont nécessaires pour évaluer le risque sanitaire encouru par les personnes, vivant dans ces logements, voisins de salons de manucure et de pose de vernis à ongles, et exposées à l'acétate d'éthyle, au méthacrylate de méthyle, et à l'acétate de n-butyle.

Pour mémoire, une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont

spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2017). En pratique, la construction de VTR comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse parmi un ensemble d'études de bonne qualité ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes pour les VTR à seuil,
- réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire pour les VTR sans seuil.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante s'appuyant sur une expertise méthodologique ad-hoc développée par l'Anses (Anses, 2017) en accord avec les standards internationaux.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) «Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (appelé ci-après CES « Substances »). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre mai 2016 et janvier 2017. Ils ont été adoptés par le CES « Substances » réuni le 12 janvier 2017.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

#### 3.1. VTR de l'acétate d'éthyle (MMA)

Concernant l'acétate d'éthyle (n° CAS 141-78-6), une VTR chronique par inhalation de 6,4 mg/m<sup>3</sup> a déjà fait l'objet d'une construction par l'Agence (Tableau 1) (Anses, 2015b).

**Tableau 1 : VTR chronique par voie respiratoire pour l'acétate d'éthyle**

Effet critique Étude clé	Concentration critique	UF	VTR
Diminution de l'activité motrice chez les rats Sprague Dawley femelles  Christophe <i>et al</i> , 2003	NOAEC = 2696 mg/m <sup>3</sup> (750 ppm)	75  UF <sub>A-TD</sub> : 2,5 UF <sub>H</sub> : 10 UF <sub>S</sub> : 3	<b>VTR = 6,4 mg/m<sup>3</sup> (1,78 ppm)</b>
	<u>Ajustement allométrique</u> NOAEC <sub>HEC</sub> = 2696 mg/m <sup>3</sup> (750 ppm)		<b>Niveau de confiance Moyen/fort</b>
	<u>Ajustement temporel</u> NOAEC <sub>HEC ADJ</sub> = 481 mg/m <sup>3</sup> (134 ppm)		

#### 3.2. VTR du méthacrylate de méthyle

La majorité des données permettant d'établir le profil toxicologique du méthacrylate de méthyle (ou MMA, n° CAS : 80-62-6) provient d'études conduites chez l'animal.

##### 3.2.1. Toxicocinétique du MMA

Les données de toxicocinétique, chez le rat et chez l'Homme, montrent que le MMA est métabolisé selon la même voie métabolique. Il est transformé rapidement par les carboxylestérases en acide méthacrylique qui est éliminé dans les urines. Les carboxylestérases ne sont pas spécifiques et sont distribuées dans l'ensemble des organes et des tissus de l'organisme. Le produit final du métabolisme est le CO<sub>2</sub> qui est éliminé dans l'air exhalé.

Cependant, les données expérimentales montrent que la distribution des carboxylestérase dans les tissus est beaucoup plus dispersée dans l'épithélium nasal chez l'Homme que dans celui du rat, et que les carboxylestérases humaines sont environ 13 fois moins actives *in vitro* que celles du rat. Ces données, si elles pouvaient être confirmées par des données *in vivo*, sont en faveur d'une plus faible sensibilité de l'Homme au MMA que ne le sont les rats.

##### 3.2.2. Toxicité du MMA

###### Données chez l'Homme

Le MMA est un irritant cutané, oculaire, et respiratoire, ainsi qu'un sensibilisant cutané. Ainsi, selon la classification harmonisée européenne, le MMA est classé irritant cutané de catégorie 2, et irritant de catégorie 3 pour le tractus respiratoire après exposition unique (STOT SE<sup>1</sup>). Il est classé aussi comme sensibilisant cutané de catégorie 1, mais pas comme sensibilisant respiratoire.

Cependant, un certain nombre de cas d'asthme associés à une exposition professionnelle au MMA ont été rapportés dans la littérature. Ainsi, le MMA peut être considéré comme un sensibilisant

<sup>1</sup> Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique

respiratoire. En se basant en particulier sur ces données, la France a mis le MMA au registre d'intention de l'ECHA en 2016 dans le but de soumettre une proposition de classification en tant que sensibilisant respiratoire en 2018.

Les expositions à court et à long terme en milieu professionnel induisent des symptômes variés en fonction des niveaux et des temps d'exposition, dont des maux de tête, des vertiges, de la fatigue, des rhinites, et des altérations de l'odorat. Les niveaux d'exposition seuils qui déclenchent ces effets ne sont pas établis. De même, les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation dose-réponse.

Les études épidémiologiques montrent qu'il n'y a pas d'excès de mortalité chez les travailleurs exposés par inhalation au MMA.

### Données animales

En expérimentation animale, les valeurs de DL<sub>50</sub><sup>2</sup> du MMA (voie orale, voie cutanée, voie intrapéritonéale), et de CL<sub>50</sub><sup>3</sup> (inhalation) sont élevées aussi bien chez les rongeurs, que chez le lapin, le cochon d'inde, et le chien ce qui est en faveur d'une faible toxicité aiguë. Les valeurs disponibles varient de 5 000 à 8 000 mg/kg pc pour les DL<sub>50</sub>, et de 15 000 à 60 000 mg/m<sup>3</sup> pour les CL<sub>50</sub> avec des expositions allant de 2 à 5 heures. Les effets les plus souvent observés sont l'hypoactivité, la dyspnée, la dépression respiratoire, et la baisse de tension sanguine, qui se termine par l'arrêt respiratoire et cardiaque.

Le MMA est un irritant cutané et oculaire et un sensibilisant cutané.

Par voie orale (administré par l'eau de boisson à des rats, et dans des capsules alimentaires à des chiens), une étude chronique a montré que le MMA ne produisait aucun effet jusqu'à des doses de 2000 ppm pour les rats, et de 1000 ppm pour les chiens (Borzelleca *et al.*, 1964).

Les études expérimentales par inhalation chez le rat montrent que les premiers effets apparaissent au niveau local à des doses élevées en exposition subchronique (jusqu'à 6 mois d'exposition à 1640 mg/m<sup>3</sup>), et à des doses plus faibles en exposition chronique (18 ou 24 mois d'exposition à 416 mg/m<sup>3</sup>). Les résultats de ces études convergent sur le fait que les effets systémiques (diminution du gain de poids corporel, augmentation du poids de certains organes, et baisse de l'activité intestinale) apparaissent moins fréquemment et à des doses plus élevées.

L'effet le plus précoce en exposition chronique par inhalation se produit au niveau de l'épithélium olfactif chez le rat exposé à 1640 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) à partir de la 13<sup>ème</sup> semaine d'exposition (Lomax *et al.*, 1997). Cet effet se manifeste par une nécrose des cellules olfactives neuroépithéliales de la cavité nasale. A une dose plus faible (416 mg/m<sup>3</sup> ou 100 ppm), cet effet n'apparaît que sur les animaux exposés pendant 2 ans, et avec une plus faible sévérité. Cet effet n'apparaît plus chez les animaux exposés à 104 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm) pendant 2 ans. Cette valeur de 104 mg/m<sup>3</sup> peut être considérée comme la NOAEC en exposition chronique par inhalation. De plus, les résultats de l'étude de Lomax *et al.* (1997) montrent l'apparition, à la plus forte dose (1640 mg/m<sup>3</sup> ou 400 ppm), de cas d'inflammation chronique de l'épithélium respiratoire et d'hyperplasie des cellules caliciformes. Cette incidence est nettement plus élevée chez les mâles (26 cas sur 42) que chez les femelles (9 cas sur 42).

Concernant les autres effets potentiels du MMA, les données disponibles montrent que le MMA :

- ne semble pas présenter d'effets reprotoxiques et d'effets sur le développement d'après les études disponibles qui sont relativement anciennes et portent principalement sur le développement embryonnaire,
- répond négativement dans les tests de mutagénicité sur les cellules bactériennes avec ou sans activation métabolique. Les tests *in vivo* sur les cellules de moelle osseuse de

<sup>2</sup> Dose létale pour 50% des animaux exposés

<sup>3</sup> Concentration létale pour 50% des animaux exposés



mammifères sont, soit négatifs jusqu'à 4520 mg/kg pc (chez les souris), soit ne sont pas concluants (chez les rats),

- n'est pas cancérigène après exposition chronique par inhalation ou par voie orale.

### 3.2.3. Choix d'une VTR chronique par inhalation pour le MMA

#### Recueil et analyse des VTR existantes

La revue de la littérature a permis d'identifier trois VTR publiées par Santé Canada (1993), par l'OMS (1998), et par l'US EPA (1998, révisée en 2006). Ces trois VTR sont basées sur les données de la même étude source (Röhm et Haas, 1979), qui a été reprise par la suite par Lomax *et al.* (1997). Cette dernière étude a servi ensuite à l'US EPA à construire sa VTR. La liste et les détails de ces trois VTR sont résumés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : VTR chroniques du MMA par inhalation**

Organisme, année	Santé Canada, 1993	OMS, 1998	US EPA, 1998 Révisée en juin 2006
<b>Valeur VTR</b>	0,073 mg/m <sup>3</sup>	0,2 mg/m <sup>3</sup>	0,7 mg/m <sup>3</sup>
<b>Effet critique</b>	Baisse de poids corporel et légère rhinite	Dégénérescence et atrophie de l'épithélium olfactif	Dégénérescence et atrophie de l'épithélium olfactif
<b>Espèce</b>	1. Rats F344 2. Hamsters	Rats F344	Rats F344
<b>Voie d'exposition</b>	Inhalation	Inhalation	Inhalation
<b>Durées d'exposition</b>	1. 2 ans 2. 18 mois	2 ans	2 ans
<b>Dose critique source</b>	NOEC = 410 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	NOEC = 102,5 mg/m <sup>3</sup> (25 ppm)	BMC <sub>10</sub> = 143 mg/m <sup>3</sup> (35 ppm)
<b>Ajustement</b>	<u>Ajustement temporel</u> NOEC <sub>ADJ</sub> = NOEC x (6/24) x (5/7) <u>Ajustement allométrique</u> NOEC <sub>ADJ HEC</sub> = NOEC <sub>ADJ</sub> x 0,11 m <sup>3</sup> /j x 0,35 kg avec 0,11 m <sup>3</sup> /j : volume d'air inhalé par jour par un rat adulte et 0,35 kg : poids d'un rat adulte	<u>Ajustement temporel</u> NOEC <sub>ADJ</sub> = 102,5 mg/m <sup>3</sup> x (6/24) x (5/7) = 18,3 mg/m <sup>3</sup>	<u>Ajustement temporel</u> BMC <sub>10L95 ADJ</sub> = 143 x (6/24) x (5/7) = 25,6 mg/m <sup>3</sup> <u>Ajustement allométrique</u> BMC <sub>10L95 ADJ HEC</sub> = BMC <sub>10L95 ADJ</sub> x RGDR* = 25,6 mg/m <sup>3</sup> x 0,28 = 7,2 mg/m <sup>3</sup>
<b>UF</b>	1000 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>A</sub> = 10 UF <sub>D</sub> = 10	100 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>A</sub> = 10	10 UF <sub>A</sub> = √10 UF <sub>H</sub> = √10
<b>Niveau de confiance</b>	/	/	Étude source : élevé Données : moyen à élevé VTR : moyen à fort
<b>Étude source</b>	Röhm et Haas, 1979	Röhm et Haas, 1979	Röhm et Haas, 1979; Lomax, 1992; Lomax <i>et al.</i> , 1997

\* RGDR (Regional gas deposition ratio) entre l'animal et l'Homme

### Choix de la VTR

La recherche bibliographique a montré qu'il n'y a pas eu de nouvelle étude susceptible d'être utilisée pour la construction d'une nouvelle VTR. Des trois VTR publiées, et résumées dans le tableau 2, la VTR de l'US EPA (2006) apparaît comme étant la plus pertinente et est donc retenue par l'Anses comme VTR chronique par inhalation. Elle a été construite en utilisant les données publiées par Lomax *et al.* (1997). Dans cette étude, les auteurs ont procédé à un réexamen des coupes histologiques de l'épithélium olfactif des rats qui avaient été exposés au MMA pendant 2 ans. Les rats Fisher 344 (70 par sexe et par niveau d'exposition) avaient été exposés à des concentrations de 0, 102,4 ; 408,6 ou 1621,7 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/j, 5 jours/semaine pendant 2 ans.

L'effet critique retenu par l'US EPA est la dégénérescence et l'atrophie de l'épithélium neurogène de la muqueuse et de la sous-muqueuse qui tapissent le méat dorsal olfactif. Cet effet est probablement dû à l'acide méthacrylique produit par hydrolyse du MMA par des carboxylestérases non spécifiques.

Les données publiées par Lomax *et al.* (1997) ont permis à l'US EPA d'utiliser une approche par BMD<sup>4</sup> et de déterminer une BMC<sub>10L95</sub><sup>5</sup> de 35 ppm (143 mg/m<sup>3</sup>).

Les animaux ont été exposés 6h par jour et 5 jours par semaine. La valeur a donc été ajustée pour une exposition continue :  $143 \times (6/24) \times (5/7) = 25,6 \text{ mg/m}^3$ .

L'extrapolation de l'animal à l'Homme a été effectuée en utilisant un coefficient de déposition RGDR (*Regional gas deposition ratio*), dont la valeur est égale à 0,28.

La BMC<sub>10L95 ADJ HEC</sub> obtenue pour l'Homme est ainsi égale à  $25,6 \times 0,28 = 7,2 \text{ mg/m}^3$ . Les auteurs de la VTR ont ensuite appliqué un facteur d'incertitude global de 10 pour tenir compte de la variabilité inter-espèce entre le rat et l'Homme et de la sensibilité intra-espèce. La valeur de la VTR est ainsi égale à 0,7 mg/m<sup>3</sup>.

### Niveau de confiance

Un niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR chronique en se basant sur les 4 critères : la nature et la qualité des données (niveau de confiance moyen/fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance fort), le choix de l'étude clé (niveau de confiance fort) et le choix de la dose critique (niveau de confiance fort).

### **Le CES retient la VTR chronique par inhalation du MMA élaborée par l'US EPA comme VTR chronique.**

Des rapports de cas ont établi un lien entre l'exposition par inhalation au MMA et la survenue d'asthme. En France, le réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) créé en 2001, et géré par l'Anses, collecte chaque année plus de 8000 cas de maladies professionnelles. De cette base de données, 37 cas d'asthme professionnel, liés spécifiquement à l'exposition au MMA, ont été recensés. En se basant en particulier sur ces données, la France a mis le MMA au registre d'intention de l'ECHA en 2016 dans le but de soumettre une proposition de classification en tant que sensibilisant respiratoire en 2018.

Le MMA est susceptible de générer des effets sensibilisants respiratoires. Il n'est pas possible en l'état actuel des connaissances de déterminer une VTR qui garantisse une absence d'effets sensibilisants respiratoires. Ainsi, la VTR proposée ne protège pas des effets de sensibilisation respiratoire.

<sup>4</sup> BMD : Benchmark dose ou dose qui provoque l'apparition de l'effet critique chez un certain pourcentage des animaux exposés.

<sup>5</sup> BMC<sub>10</sub> : Benchmark concentration qui provoque l'apparition de l'effet critique chez 10% des animaux exposés. BMC<sub>10L95</sub> : Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMC<sub>10</sub>.

### 3.3. VTR de l'acétate de n-butyle (n-BA)

Les données relatives à la toxicité de l'acétate de n-butyle (n-BA ; n° CAS : 123-86-4) sont limitées à quelques travaux expérimentaux, dont plusieurs sont des études industrielles non publiées. Les données de toxicité humaine sont rares et elles sont essentiellement relatives à l'irritation des muqueuses nasales et oculaires.

#### 3.3.1. Toxicocinétique du n-BA

L'exposition du n-BA se fait le plus souvent par inhalation et par voie cutanée. Sa présence dans certains fruits et aliments entraîne une exposition par voie orale non négligeable. Les données disponibles permettent d'affirmer que la substance est bien absorbée par inhalation, voie orale, et voie cutanée. Elle est ensuite rapidement hydrolysée en n-butanol et en acide acétique, puis exhalée sous forme de CO<sub>2</sub>.

#### 3.3.2. Toxicité du n-BA

##### Données chez l'Homme

Il existe très peu de données concernant la toxicité du n-BA chez l'Homme. Certaines données n'ont pas été publiées, mais elles ont été résumées dans le rapport d'évaluation de l'OMS de 2005 (OMS, 2005). Elles concernent essentiellement des observations cliniques réalisées en milieu professionnel. Ces données montrent que le n-BA est un irritant de la gorge, des yeux, du nez, et des voies respiratoires. Les niveaux seuils de déclenchement de ces effets ne sont pas suffisamment établis.

##### Données animales

La plupart des données disponibles sont issues d'études non publiées, et qui ont été résumées dans le rapport d'évaluation de l'OMS (2005) ou sur le site de l'ECHA<sup>6</sup> (Tableau 3).

**Tableau 3 : Principaux effets observés après exposition répétée à l'acétate de n-butyle**

Type d'étude	Principaux effets	Référence
<b>Étude de toxicité subchronique.</b> Rats SD exposés à 2400, 7200, ou 14400 mg/m <sup>3</sup> , 6h/j et 5j/semaine pendant 13 semaines.	<b>7200 mg/m<sup>3</sup></b> : baisse de l'activité motrice, du poids corporel, de la consommation alimentaire, du poids de certains organes, augmentation du poids des glandes surrénales, des testicules, et du cerveau, et cas de nécrose modérée de l'épithélium olfactif. <b>14400 mg/m<sup>3</sup></b> : En plus : cas d'irritation de l'estomac glandulaire et de nécrose de l'estomac non glandulaire + cas de dégénérescence de l'épithélium olfactif. Aucun effet sur les paramètres spermatiques. <b>NOAEC : 2400 mg/m<sup>3</sup></b>	David <i>et al.</i> , 2001
<b>Étude de neurotoxicité.</b> Rats SD exposés à 2400, 7200, ou 14400 mg/m <sup>3</sup> , 6h/j et 5j/semaine pendant 14 semaines.	<b>7200 et 14400 mg/m<sup>3</sup></b> : Signes transitoires de sédation <b>14400 mg/m<sup>3</sup></b> : Augmentation significative de l'activité motrice chez les mâles et durant la semaine 4 uniquement. Aucun autre effet, lié au traitement, rapporté.	David <i>et al.</i> , 1998

<sup>6</sup> <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15948>

<p><b>Étude de reprotoxicité.</b> Rats femelles exposés à, 7260 mg/m<sup>3</sup>, 7h/j et 5j/semaine pendant 3 semaines avant accouplement</p>	<p>Le taux d'accouplement et les paramètres de la reproduction étudiés (taux de fécondation, nombre de corps jaunes, d'implantations, de résorptions de fœtus vivants) ne sont pas affectés</p>	<p>Hackett <i>et al.</i>, 1983</p>
<p><b>Étude sur le développement.</b> Rats femelles et lapines exposées à 7260 mg/m<sup>3</sup> 7h/j de GD1 à GD6 ou de GD1 à GD16 ou 5j/semaine pendant 3 semaines avant accouplement avec des mâles non exposés.</p>	<p><b>Chez les rats femelles :</b> - Toxicité maternelle : baisse de la prise de poids et de la prise de nourriture, augmentation du poids des reins et des poumons, et baisse du poids du placenta. - Toxicité fœtale : dysmorphie des côtes, retard de l'ossification pelvienne, et dilatation des uretères. <b>Chez les lapines :</b> baisse de la prise de nourriture sans modification du poids corporel, et signes de toxicité fœtale (plissement de la rétine et retard de l'ossification pelvienne.</p>	<p>Hackett <i>et al.</i>, 1983</p>
<p><b>Étude sur le développement.</b> Comparaison des effets avec le n-BA seul ou en co-exposition avec l'éthylbenzene ou le toluène.</p>	<p>L'exposition simultanée au n-BA et aux deux autres substances ne modifie pas la toxicité maternelle ou fœtale du n-BA. Les effets investigués étaient en particulier les signes cliniques de toxicité maternelle et infantile, le gain de poids, la consommation alimentaire, les paramètres de reproduction, et les malformations fœtales.</p>	<p>Saillenfait <i>et al.</i>, 2007</p>
<p><b>Étude 2 générations.</b> Rats Crl : CD exposés 6h/j et 7j/semaine 70j avant accouplement. 0, 750, 1500, et 2000 ppm (0, 3600, 7200, et 9600 mg/m<sup>3</sup> pour les générations F0, F1, et F2</p>	<p>- <b>Pour les F0 et F1 :</b> pas d'effets sur les paramètres de la reproduction pour toutes les doses (cycle œstral, indice d'accouplement et de fécondité, nombre de jours entre l'appariement et le coït, paramètres spermatiques, et durée de gestation). - <b>Pour F1 et F2 :</b> diminution du poids corporel moyen et du gain de poids corporel à 1500 et 2000 ppm (7200, et 9600 mg/m<sup>3</sup>):dégénérescence de l'épithélium olfactif des F0 et F1, et retard de la séparation préputiale et de l'ouverture vaginale. <b>NOAEC</b> = 2000 ppm (9600 mg/m<sup>3</sup>) pour la fertilité <b>NOAEC</b> = 750 ppm (3600 mg/m<sup>3</sup>) pour la toxicité systémique et la toxicité du développement.</p>	<p>Étude résumée sur le site de l'ECHA<sup>7</sup></p>

\*GD : jour de gestation

<sup>7</sup> <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.001.180>

### 3.3.3. Construction d'une VTR chronique par inhalation

#### Recueil et analyse des VTR existantes

Une seule VTR par inhalation (OMS, 2005) est disponible (Tableau 4).

**Tableau 4 : VTR de l'acétate de n-butyle par inhalation (OMS, 2005)**

Organisme	Effet critique Étude clé	Concentration critique	UF	VTR
OMS (2005)	Effets systémiques chez des rats Sprague Dawley exposés par inhalation pendant 13 semaines  David <i>et al.</i> , 2001	LOAEC = 7 200 mg/m <sup>3</sup> NOAEC = 2400 mg/m <sup>3</sup>  <u>Ajustement temporel</u> NOAEC <sub>ADJ</sub> = 2400 x (6/24) x (5/7) = 420 mg/m <sup>3</sup>	1000 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>A</sub> = 10 UF <sub>S</sub> = 10	<b>VTR = 0,42 mg/m<sup>3</sup></b>

L'effet critique retenu par les auteurs de la VTR est constitué par l'ensemble des effets systémiques observés à 7 200 mg/m<sup>3</sup> (baisse de l'activité, baisse du poids corporel, modification du poids de certains organes, et cas de dégénérescences de l'épithélium olfactif). Aucun de ces effets et aucun autre effet lié au traitement n'est observé à 2 400 mg/m<sup>3</sup>. Cette valeur est donc retenue comme la valeur de la NOAEC. Un ajustement temporel a été réalisé pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition. Un facteur d'incertitude global de 1 000 a été appliqué (UF<sub>H</sub> = 10, UF<sub>A</sub> = 10 et UF<sub>S</sub> = 10).

Le choix de l'effet critique retenu n'apparaît pas pertinent dans la mesure où il associe des effets différents sans pouvoir établir une relation dose-réponse. L'application de 3 facteurs d'incertitude à la NOAEC n'est pas suffisamment justifiée. Pour ces raisons, cette VTR n'a pas été retenue.

#### Construction de la VTR

- Choix de l'effet critique et de l'étude clé

Les données relatives à la toxicité du n-BA chez l'Homme sont limitées à quelques données d'irritation des yeux, de la gorge, et du nez. Cependant les valeurs seuils provoquant cet effet ne sont pas connues avec précision. Il n'existe pas de donnée relative à l'exposition chronique ou subchronique au n-BA chez l'Homme.

L'étude la plus pertinente pouvant être utilisée pour dériver une VTR en exposition chronique par inhalation est celle de David *et al.* (2001).

Des rats Sprague Dawley (15 animaux par dose et par sexe) ont été exposés à des concentrations cibles de vapeurs de n-BA de 0, 2 400, 7 200, ou 14 400 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/jour, 5 jours/semaine pendant 13 semaines consécutives. Aucune mortalité liée au traitement n'a été observée dans aucun des groupes d'exposition.

Cette étude met en évidence, en plus de plusieurs effets systémiques (baisse du gain de poids corporel et des modifications du poids de certains organes, dont le foie, la rate, les reins, des glandes surrénales, des poumons, et des testicules), un effet au niveau de l'épithélium olfactif chez les animaux des deux sexes (dégénérescence de l'épithélium olfactif le long du méat dorsal). Tous les animaux (mâles et femelles) du groupe exposé à 14 400 mg/m<sup>3</sup> présentaient cet effet, avec une sévérité légère à modérée, alors que seulement 4 mâles sur 10 et 6 femelles sur 10 du groupe exposé à 7 200 mg/m<sup>3</sup> le présentaient avec une sévérité minimale à légère (Tableau 5). La valeur de 2 400 mg/m<sup>3</sup> constitue donc la NOAEC. Cette lésion était caractérisée par une caryorrhexie,

une pycnose et une déplétion des cellules de l'épithélium olfactif. Cet effet est retenu comme effet critique pour la construction de la VTR.

**Tableau 5 : Proportion d'animaux présentant une nécrose de l'épithélium olfactif nasal (David *et al.*, 2001)**

Concentration (mg/m <sup>3</sup> )	0	2 400	7 200	14 400
Proportion de rats mâles avec l'effet critique	0	0	0,4	1
Proportion de rats femelles avec l'effet critique	0	0	0,6	1

- Choix de la concentration critique

Une BMC<sub>10</sub>, définie comme la dose qui engendre une augmentation de 10 % de l'incidence de la réponse (ici, la nécrose de l'épithélium olfactif nasal) observée dans le groupe exposé par rapport au groupe témoin, a été modélisée. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMC<sub>10</sub>, notée (BMC<sub>10L95</sub>), est déterminée par le modèle. Cette valeur est utilisée pour avoir une valeur plus protectrice vis-à-vis de l'effet critique.

L'application du modèle Log-Logistic utilisé<sup>8</sup> aux données du tableau 5 donne les valeurs suivantes de la BMC<sub>10</sub> et de la BMC<sub>10L95</sub> (Tableau 6) :

**Tableau 6 : Valeurs de BMC<sub>10</sub> et de la BMC<sub>10L95</sub>**

	Valeurs de BMC <sub>10</sub>	Valeurs de BMC <sub>10L95</sub>
Rats mâles	1358 ppm ou 6517 mg/m <sup>3</sup>	767 ppm ou 3 681 mg/m <sup>3</sup>
Rats femelles	1298 ppm ou 6230 mg/m <sup>3</sup>	579 ppm ou 2 778 mg/m <sup>3</sup>

**La valeur de 2 778 mg/m<sup>3</sup> est la plus protectrice et est donc retenue pour la construction de la VTR.**

- Ajustement temporel

Les animaux ont été exposés 6 heures par jour et 5 jours par semaine. Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel est effectué :

$$BMC_{10L95\ ADJ} = 2\ 778 \times (6/24) \times (5/7) = 496\ \text{mg/m}^3$$

- Ajustement dosimétrique

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Le n-BA est un gaz de catégorie 1 car cette substance est très hydrosoluble (solubilité supérieure à 1g/L), et l'effet toxique pris en compte (la nécrose de l'épithélium olfactif nasal) est un effet local. L'ajustement dosimétrique appliqué par défaut pour un gaz de cette catégorie est le suivant :

$$BMD_{10L95\ ADJ\ HEC} = BMD_{10L95\ ADJ} \times (Ve/Set)_{\text{animal}} / (Ve/Set)_{\text{Homme}} = BMD_{10L95\ ADJ} \times 0,28 = 138,9\ \text{mg/m}^3$$

<sup>8</sup> US EPA (Environmental Protection Agency), 2015. Benchmark Dose Software (BMDS) Version 2.6.0.1 (Build 88, 6/25/2015). National Center for Environmental Assessment.

Avec : Ve : volume inhalé en cm<sup>3</sup>/minute, égal à 0,25 L/mn pour le rat, et à 13.8L/mn pour l'Homme.

Set : surface de la région extra thoracique, égal à 11,6 cm<sup>2</sup> pour le rat, et à 177 cm<sup>2</sup> pour l'Homme.

○ Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la BMC<sub>10L-95 ADJ HEC</sub> est effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015) :

- Variabilité inter-espèces (UF<sub>A</sub> = 2,5). L'ajustement dosimétrique réalisé a permis de calculer une concentration équivalente humaine à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire de 2,5 est appliqué.
- Variabilité interindividuelle (UF<sub>H</sub>) : 10
- Transposition subchronique à chronique (UF<sub>S</sub>) : 3
- Utilisation d'une BMD (UF<sub>B/L</sub>) : 1

Au total, un facteur d'incertitude global de **75** est donc utilisé pour la construction de la VTR.

○ Proposition de VTR chronique par voie inhalation

$$\text{VTR} = 138,9 / 75 = 1,85 \text{ (arrondie à } 2 \text{ mg/m}^3\text{)}$$

○ Niveau de confiance

Un niveau de confiance global **moyen à fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les 4 critères suivants : nature et la qualité des données (niveau de confiance moyen); choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance fort) ; choix de l'étude clé (niveau de confiance moyen) et choix de la dose critique (niveau de confiance fort).

Le rapport a été validé à la majorité des experts présents (17 pour sur 17 experts présents).

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Substances » qui portent sur la proposition de valeurs toxicologiques de référence (VTR) chroniques par inhalation pour l'acétate d'éthyle, le méthacrylate de méthyle (MMA), et l'acétate de n-butyle (nBA).

L'analyse des profils toxicologiques des trois substances étudiées montre que leur toxicité par voie inhalée suite à une exposition aiguë est relativement faible. Il n'a donc pas été jugé pertinent de construire des VTR aiguës par voie respiratoire pour ces substances.

Le MMA est susceptible de générer des effets sensibilisants respiratoires. Il n'est pas possible en l'état actuel des connaissances de déterminer une VTR qui garantisse une absence d'effets sensibilisants respiratoires. **Ainsi, la VTR proposée ne protège pas des effets de sensibilisation respiratoire.**

Tableau 7 : VTR chroniques par voie respiratoire pour l'acétate d'éthyle, le méthacrylate de méthyle, et l'acétate de n-butyle.

Substance	Organisme	Effet critique Étude clé	Concentration critique	UF	VTR
<b>Acétate d'éthyle</b>	Anses (2015)	Diminution de l'activité motrice chez les rats Sprague-Dawley femelles  Christophe <i>et al</i> , 2003	NOAEC = 2696 mg/m <sup>3</sup> (750 ppm)  <u>Ajustement allométrique</u> NOAEC <sub>HEC</sub> = 750 ppm  <u>Ajustement temporel</u> NOAEC <sub>HEC ADJ</sub> = 134 ppm	75  UF <sub>A-TD</sub> : 2,5 UF <sub>H</sub> : 10 UF <sub>S</sub> : 3	<b>VTR = 6,4 mg/m<sup>3</sup> (1,78 ppm)</b>
					<b>Niveau de confiance Moyen/fort</b>
<b>Méthacrylate de méthyle</b>	US EPA (2006)	Dégénérescence et atrophie de l'épithélium olfactif chez les rats Fisher 344  Lomax <i>et al</i> (1997)	BMC <sub>10L95</sub> = 143 mg/m <sup>3</sup> (34,72 ppm)  <u>Ajustement temporel</u> BMC <sub>10L95 ADJ</sub> = 143 x (6/24) x (5/7) = 25,6 mg/m <sup>3</sup>  <u>Ajustement allométrique</u> BMC <sub>10L95 ADJ HEC</sub> = BMC <sub>10L95 ADJ</sub> x RGDR* = 25,6 mg/m <sup>3</sup> * 0,28 = 7,2 mg/m <sup>3</sup>	10 UF <sub>A</sub> = √10 UF <sub>H</sub> = √10	<b>VTR = 0,7 mg/m<sup>3</sup> (0,17 ppm)</b>
					<b>Niveau de confiance Fort</b>
<b>Acétate de n-butyle</b>	Anses (2017)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif chez les rats Sprague Dawley. (David <i>et al</i> , 2001)	BMC <sub>10L95</sub> = 2778 mg.m <sup>-3</sup> (556 ppm)  <u>Ajustement temporel</u> BMC <sub>10L95 ADJ</sub> = 496 mg/m <sup>3</sup>  <u>Ajustement allométrique</u> BMC <sub>10L95 ADJ HEC</sub> = BMC <sub>10L95 ADJ</sub> x RGDR* = 496 mg/m <sup>3</sup> * 0,28 = 138,9 mg/m <sup>3</sup>	75  UF <sub>A-TD</sub> = 2,5 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>S</sub> = 3	<b>VTR = 1.85 (arrondie à 2 mg/m<sup>3</sup>)</b>
					<b>Niveau de confiance Moyen/fort</b>

\* RGDR (Regional gas deposition ratio) entre l'animal et l'Homme

Dr Roger Genet



**MOTS-CLES**

Acétate d'éthyle, Méthacrylate de méthyle, Acétate de n-butyle, valeur toxicologique de référence, inhalation.



---

## Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Élaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour le méthacrylate de méthyle  
(CAS n° 80-62-6)

---

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »

Saisine « 2015-SA-0251 »  
Saisine liée « 2014-SA-0148 »

# **RAPPORT**

## **d'expertise collective**

Comité d'experts spécialisé  
« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de  
référence »

Décembre 2016

## Mots clés

---

Valeur toxicologique de référence, VTR, méthacrylate de méthyle, inhalation.

## Présentation des intervenants

**PREAMBULE** : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » - 12 mai, 15 septembre, 20 octobre et 8 décembre 2016.

#### Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

#### Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail à l'INRS – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

#### Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es-science en biochimie, spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – Toxicologie « in vitro », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste, neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMMONARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

## **RAPPORTEUR**

---

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination et contribution scientifique**

M. Mohammed LOUNIS – ANSES/DER/UESC

### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

## SOMMAIRE

Présentation des intervenants .....	3
Sigles et abréviations .....	7
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures .....	9
<b>1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....</b>	<b>10</b>
1.1 Elaboration des VTR .....	10
1.2 Contexte et objet de la saisine .....	10
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	11
1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt .....	11
<b>2 Informations générales.....</b>	<b>12</b>
2.1 Identification de la substance .....	12
2.2 Propriétés physico-chimiques .....	12
2.3 Sources et utilisations .....	12
<b>3 Synthèse des données toxicologiques .....</b>	<b>14</b>
3.1 Toxicocinétique.....	14
3.1.1. Absorption et distribution .....	14
3.1.2. Métabolisme et élimination .....	15
3.2 Toxicité aiguë .....	16
3.2.1. Données chez l'Homme.....	16
3.2.2. Données animales .....	17
3.3 Irritation .....	17
3.3.1. Données chez l'Homme.....	17
3.3.2. Données expérimentales .....	18
3.4 Sensibilisation.....	18
3.4.1. Données chez l'Homme.....	18
3.4.2. Données expérimentales .....	19
3.5 Toxicité subchronique et chronique .....	19
3.5.1. Données chez l'Homme.....	19

3.5.2. Données expérimentales .....	22
<b>3.6 Effets sur la reproduction et le développement .....</b>	<b>27</b>
3.6.1. Données chez l'Homme .....	27
3.6.2. Données expérimentales .....	28
<b>3.7 Génotoxicité .....</b>	<b>30</b>
<b>3.8 Cancérogénicité .....</b>	<b>30</b>
3.8.1. Données chez l'Homme .....	30
3.8.2. Données expérimentales .....	31
3.8.1.1 Exposition par inhalation .....	31
3.8.1.2 Exposition par voie orale .....	32
<b>3.9 Résumé des effets observés .....</b>	<b>32</b>
3.9.1. Données chez l'Homme .....	32
3.9.2. Données expérimentales .....	33
<b>4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence .....</b>	<b>34</b>
<b>5 Proposition de VTR chronique par inhalation.....</b>	<b>35</b>
5.1 Choix de l'effet critique.....	35
5.2 Analyse des VTR existantes.....	36
5.3 Niveau de confiance.....	37
<b>6 Conclusion du CES.....</b>	<b>38</b>
<b>7 Bibliographie.....</b>	<b>39</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>43</b>
Annexe 1 : Lettre de saisine.....	44
Annexe 2 : VTR chroniques par voie orale.....	46



## Sigles et abréviations

Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BMC	Benchmark Concentration
BMR	Benchmark Response
CES	Comité d'Experts Spécialisés
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC : International Agency for Research on Cancer)
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
CL <sub>50</sub>	Concentration létale pour 50% des animaux exposés
DL <sub>50</sub>	Dose létale pour 50% des animaux exposés
ECHA	European chemicals agency
GD	Gestation Day (Jour de gestation)
GT	Groupe de Travail
HEC	Concentration équivalent humaine (= Human Equivalent Concentration)
IPCS	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
LOEL	Lowest Observed Effect Level (= Dose minimale entraînant un effet observé)
MMA	Methyl methacrylate
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NOEL	No Observed Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet observé)
NTP	National Toxicology Program
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (Californie - États-Unis)
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic
RfC	Reference Concentration
SD	Standard Deviation
SMR	Standard mortality ratio (Taux de mortalité standard)
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
UF	Facteur d'incertitude (= Uncertainty Factor)
UF <sub>A</sub>	Facteur d'incertitude inter-espèces
UF <sub>D</sub>	Facteur d'incertitude au manque de données
UF <sub>H</sub>	Facteur d'incertitude interindividuel
UF <sub>H-TK</sub>	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuel

UF <sub>H-TD</sub>	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuel
UF <sub>L</sub>	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD
UF <sub>S</sub>	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
US EPA	United States Environmental Protection Agency (États-Unis)
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance .....	12
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques (ECHA, 2016) .....	12
Tableau 3 : concentration tissulaire de MMA après inhalation (Raje <i>et al.</i> , 1985) .....	14
Tableau 4 : Résumés des études et des observations chez l'Homme après exposition par inhalation .....	20
Tableau 5 : résumé des modifications microscopiques majeures de la cavité nasale chez les rats exposés au MMA par inhalation pendant 2 ans (Lomax <i>et al.</i> , 1997) .....	27
Tableau 7 : Liste des VTR chroniques par inhalation pour le MMA .....	34

## Liste des figures

Figure 1 : Schéma métabolique du MMA (DECOS, 2011) .....	15
--	----

# 1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

## 1.1 Elaboration des VTR

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2015).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

## 1.2 Contexte et objet de la saisine

Le laboratoire de police de Paris a effectué des mesures de polluants de l'air intérieur de logements, voisins de salons de manucure et de pose de vernis à ongles, situés à Paris. Les résultats des mesures indiquent des concentrations importantes pour certaines substances, dont le méthacrylate de méthyle (MMA), l'acétate d'éthyle, et l'acétate de n-butyle. Dans son rapport, le laboratoire de police attire l'attention sur les risques sanitaires potentiels associés à la dégradation de la qualité de l'air intérieur de ces logements. Suite à cette alerte, l'Anses a été saisie conjointement le 23 novembre 2015 par la Direction générale de la prévention des risques et par la Direction générale de la santé. Dans cette saisine, les demandeurs souhaitent que l'Anses propose de VTR par inhalation pour 3 substances, dont le méthacrylate de méthyle.

### 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Il a été adopté par le CES lors de sa réunion du 08 décembre 2016.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) »

### 1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## 2 Informations générales

### 2.1 Identification de la substance

Tableau 1 : Identification de la substance

Nom	Méthacrylate de méthyle
Numéro CAS	80-62-6
Numéro EINECS	201-297-1
Synonymes	2-methyl-2-propenoic acid methyl ester
Formule	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>

### 2.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques (ECHA, 2016)

Forme physique	Liquide à 20°C et à 101,3 kPa ; Incolore
Poids moléculaire	100 g/mole
Point d'ébullition	100,36 °C
Point de fusion	-48 °C
Pression de vapeur	37 hPa à 20 °C
Densité	0,94 g/cm <sup>3</sup> à 20 °C
Point d'éclair (en coupelle fermée)	10 °C (DIN 51 755)
Facteurs de conversion	-
Solubilité dans l'eau	15,3 g/L à 20 °C
Solubilité dans les solvants organiques	-
Log Kow	1,38
Niveau de perception olfactive	0,05 ppm

### 2.3 Sources et utilisations

Les informations relatives à cette section proviennent principalement des rapports d'évaluation du risque (US EPA, 1998 ; OMS, 1998 ; EU-RAR, 2002 ; DECOS, 2011). Le MMA est utilisé

principalement dans la production de polyMMA qui sert dans la fabrication de verres dits acryliques tels que les « Plexiglass », dans les résines de type céramiques claires, dans le moulage acrylique, ainsi que dans des poudres d'extrusion. D'autres utilisations sont aussi identifiées : fabrication de peintures, de modificateurs de polyvinyle, de résines de polyester non saturé, de revêtements textiles, de revêtements de papier, de produits d'étanchéité, et d'adhésifs.

Le MMA est utilisé comme adhésif dans la préparation et la pose d'ongles artificiels.

Le MMA et le polyMMA ont aussi une application médicale importante, en particulier dans :

- la préparation de prothèses en chirurgie orthopédique, où il sert de liant ;
- la dentisterie (prothèses dentaires et appareils orthodontiques, plombage, couronnes, scellement de fissures, etc.) ;
- la fabrication de lentilles de contact.

## 3 Synthèse des données toxicologiques

### 3.1 Toxicocinétique

De nombreuses études expérimentales portant sur l'absorption, le métabolisme, et l'excrétion du MMA, ont été réalisées. Il existe aussi quelques études sur l'exposition et le métabolisme chez l'Homme, principalement par voie cutanée et par voie orale. Les résultats de ces études montrent que la substance (administrée par voie orale et par inhalation) est absorbée, distribuée dans tout l'organisme, puis éliminée rapidement.

Les données principales de ces études ont été synthétisées dans des rapports d'évaluation du risque (US EPA, 1998 ; OMS, 1998 ; EU-RAR, 2002 ; DECOS, 2011).

#### 3.1.1. Absorption et distribution

L'étude de toxicocinétique la plus détaillée est celle de Bratt et Hathway (1977). Des rats sont exposés au MMA<sup>14</sup>C par voie orale (5,7 ou 120 mg/kg pc). Environ 65 % de la radioactivité est retrouvée dans l'air expiré dans les 2 heures, et 76-88 % dans les 10 jours. Au total, environ 1,4 % de la dose absorbée de MMA par voie orale est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré. Les métabolites urinaires identifiés sont l'acide méthacrylique (0,8 % de la dose), l'acide méthyl malonique (1,4 % de la dose), l'acide succinique (0,2 % de la dose), ainsi que 2 métabolites mineurs co-élués avec l'acide  $\beta$ -hydroxyisobutyrique et l'acide 2-méthyl-3-oxopropanoïque). La même publication rapporte que chez le rat exposé par inhalation, 10 à 20 % de la substance est déposée dans les voies aériennes supérieures où elle est métabolisée. De même, les auteurs indiquent qu'après injection intraveineuse de MMA marqué (5,7 ou 6,8 mg/kg pc) à des rats, la distribution et l'élimination de la radioactivité est faite dans les mêmes proportions que lors de l'exposition par voie orale (Bratt et Hathway, 1977). Ces résultats sont confirmés par l'étude de Crout *et al.* (1982) qui retrouve aussi une distribution de la radioactivité dans des proportions proches, après injection intrapéritonéale de MMA marqué au <sup>14</sup>C à des rats.

Une étude a porté sur la distribution du MMA chez des rats Sprague-Dawley (SD) mâles (4-5 animaux par groupe) exposés par inhalation à 416 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) pendant 1, 2, 3, ou 4 heures (Raje *et al.*, 1985). Après l'exposition, les animaux sont rapidement euthanasiés. La concentration de la substance a été mesurée dans le sang, les poumons, et le cerveau (Tableau 3). Selon les auteurs, il n'y a aucun changement significatif des différentes concentrations tissulaires de la substance en fonction du temps d'exposition.

**Tableau 3 : concentration tissulaire de MMA après inhalation (Raje *et al.*, 1985)**

Temps d'exposition (heure)	Sang (mg/100 mL)	Cerveau ( $\mu$ g/g)	Poumons ( $\mu$ g/g)
1	10,15 $\pm$ 1,23	24,36 $\pm$ 5,05	23,24 $\pm$ 2,03
2	14,28 $\pm$ 2,80	30,42 $\pm$ 5,60	18,63 $\pm$ 1,29
3	9,78 $\pm$ 1,90	25,67 $\pm$ 6,46	19,98 $\pm$ 1,93
4	10,34 $\pm$ 1,23	20,52 $\pm$ 4,59	20,58 $\pm$ 2,40



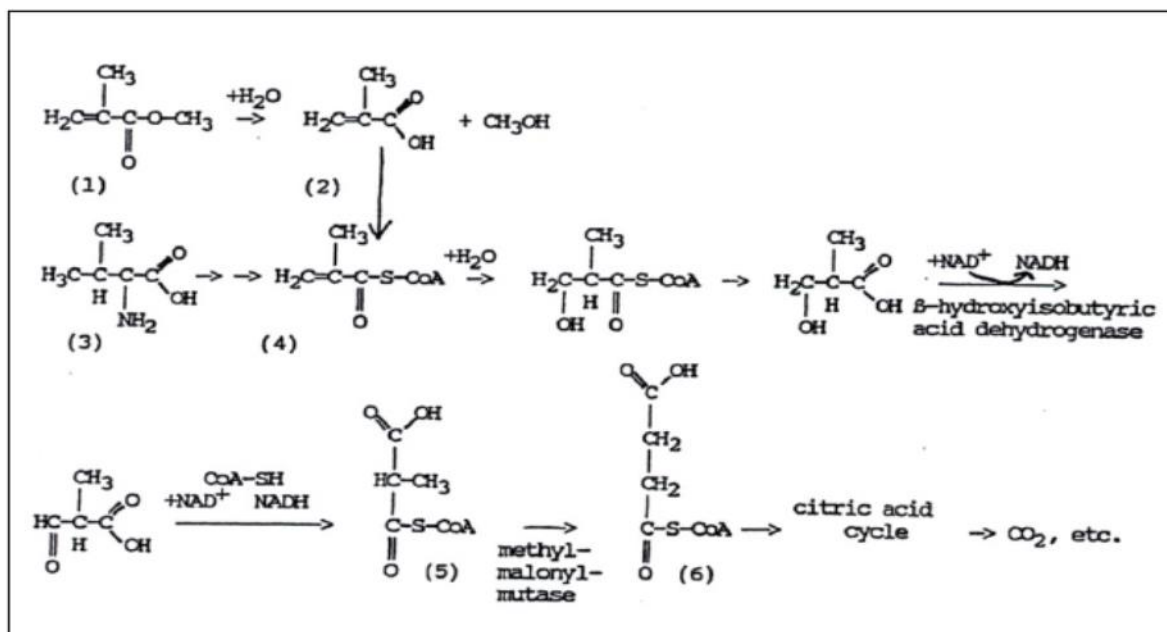
Une autre étude montre qu'après 3 minutes de perfusion chez le lapin et le chien (à la dose de 33 mg/kg), la substance disparaît très rapidement du sang des animaux. La demi-vie plasmatique était inférieure à 30 secondes chez le lapin et à 41 secondes chez le chien (Paulet *et al.*, 1979).

Une étude *ex vivo* sur de la peau humaine montre que la substance est absorbée lorsqu'elle est appliquée sous condition occlusive, alors que l'absorption est très limitée sous condition non occlusive (environ 0,56%). Cela est probablement dû à sa volatilité (Ward et Heylings, 1993).

### 3.1.2. Métabolisme et élimination

Le MMA est métabolisé en acide méthacrylique qui est excrété par les urines. La transformation de la substance est assurée par des carboxylestérases non spécifiques, qui sont largement distribuées dans les tissus et organes, incluant le foie, le sang, le tractus gastro-intestinal, et l'épithélium nasal. L'étude citée ci-dessus (Bratt et Hathway, 1977) montre que chez le rat, le MMA est métabolisé par les mêmes voies enzymatiques que celles de l'acide aminé valine, aussi bien après administration orale qu'après injection intraveineuse. La première étape est l'hydrolyse du MMA en acide méthacrylique et méthanol par les carboxylestérases. Puis l'acide méthacrylique, comme la valine, sont transformés en méthylacrylyl-CoA, qui sera repris dans le cycle de l'acide citrique (Figure 1)

Figure 1 : Schéma métabolique du MMA (DECOS, 2011)



Composés : 1: MMA; 2: acide méthacrylique; 3: valine; 4: méthylacrylyl-CoA; 5: méthylmalonyl-CoA; 6: succinyl-CoA.

Les données disponibles chez l'Homme tendent à confirmer les mêmes voies métaboliques. Ainsi, le MMA et l'acide méthacrylique sont retrouvés dès les premières minutes dans le sérum de patients ayant subi des arthroplasties du genou ou du fémur, et qui sont traités avec des implantations de ciment osseux contenant du MMA (Crout *et al.*, 1982 ; Svartling *et al.*, 1986).

Une étude *in vitro* a montré que l'activité des carboxylestérases (mesurée par la V<sub>max</sub>) dans des échantillons d'épithélium nasal humain morphologiquement normal (provenant de 5 personnes

ayant subi une chirurgie craniofaciale) était beaucoup plus faible en comparaison avec celle mesurée chez le rat. Selon les auteurs, l'activité enzymatique est 13 fois plus faible avec l'échantillon d'épithélium humain qu'avec l'échantillon d'épithélium de rat. Une autre différence concerne la distribution des carboxylestérases dans les tissus, qui est très dispersée dans l'épithélium nasal chez l'Homme, alors qu'elle est plutôt concentrée dans les glandes de Bowman et dans la sous-muqueuse olfactive chez le rat (Mainwaring, 2001).

Andersen *et al.* (2002) ont utilisé les données de cette étude pour développer un modèle PBPK qui permet d'estimer la dose d'acide méthacrylique dans l'épithélium olfactif humain après exposition au MMA. Selon ce modèle, pour une dose fixe de MMA administré par inhalation, et dans l'hypothèse d'une distribution tissulaire équivalente des enzymes entre l'Homme et le rat, la concentration en acide méthacrylique dans l'épithélium olfactif serait 3 fois plus faible chez l'Homme que chez le rat. Elle serait par contre 8 fois plus faible en tenant compte du fait que cette distribution tissulaire des enzymes est différente entre l'Homme et le rat. Une estimation précédente publiée par Andersen *et al.* (1999) évaluait le facteur d'ajustement dosimétrique de l'acide méthacrylique entre le rat et l'Homme entre 2,4 et 4,76 (pour une dose inhalée de MMA variant entre 1 et 400 ppm).

Les auteurs du rapport d'évaluation européen (EU-RAR, 2002) indiquent que ce modèle PBPK est en conformité avec les données expérimentales disponibles. Toutefois, ils estiment que l'extrapolation inter-espèce (rat-Homme) ne tient pas suffisamment compte des différences en ce qui concerne la distribution et la concentration tissulaire en carboxylestérase. Ils concluent qu'il est nécessaire d'affiner ce modèle PBPK par d'autres données expérimentales.

Harkema *et al.* (2006) ont publié une revue comparative des structures, des fonctions, et des pathologies observées de l'épithélium olfactif chez l'Homme et chez le rat. La revue reprend les données relatives aux effets observés sur des épithéliums exposés par inhalation à différentes substances. Cependant, le MMA ne figure pas parmi ces substances étudiées. Dans leur conclusion, les auteurs soulignent que pour une estimation correcte des effets chez l'Homme, il est nécessaire de déterminer avec un maximum de précision les similarités et les différences (entre l'Homme et le rat) dans les relations doses-réponses au niveau des cellules et des tissus cibles de la substance toxique étudiée.

## 3.2 Toxicité aiguë

### 3.2.1. Données chez l'Homme

Il existe peu de données concernant la toxicité aiguë chez l'Homme. Une étude récente sur les effets de l'exposition professionnelle à court terme consistait à exposer par inhalation 20 hommes en bonne santé d'âge moyen de 25,6 ans (Muttray *et al.*, 2015). Ces travailleurs furent exposés à 50 ppm (ou 210 mg/m<sup>3</sup>) de MMA (valeur limite à court terme - VLCT en cours de validité) pendant 4 heures dans une chambre d'exposition. Les témoins furent exposés à de l'air ambiant exempt de MMA. Les symptômes furent mesurés selon les réponses des sujets à un questionnaire, par des mesures biologiques, et par une série de tests, effectuées sur les deux groupes de sujets. Selon les auteurs, aucun effet inflammatoire dans l'épithélium nasal, ni d'altération du transport

mucociliaire, ou du fonctionnement olfactif n'est observé chez les exposés. Ils précisent que la seule différence, entre les 2 groupes de sujets notés, réside dans le score de la réponse à la question portant sur la sensation d'irritation du nez. Celle-ci est plus élevée chez les exposés que chez les non exposés avec une différence très significative ( $p \leq 0,01$ ).

### 3.2.2. Données animales

En expérimentation animale, les valeurs expérimentales de  $DL_{50}$  (voie orale, voie cutanée, voie intrapéritonéale), et de  $CL_{50}$  (inhalation) sont faibles aussi bien chez les rongeurs, que chez le lapin, le cochon d'inde, et le chien ce qui est en faveur d'une faible toxicité aiguë. Les valeurs disponibles varient de 5 000 à 8 000 mg/kg pc pour les  $DL_{50}$ , et de 15 000 à 60 000 mg/m<sup>3</sup> pour les  $CL_{50}$  avec des expositions allant de 2 à 5 heures. Les effets les plus observés sont l'hypoactivité, la dyspnée, la dépression respiratoire, et la baisse de tension sanguine, qui se termine par l'arrêt respiratoire et cardiaque (études résumées par le DECOS en 2011).

## 3.3 Irritation

Selon la classification harmonisée européenne, le MMA est classé irritant cutané de catégorie 2, et irritant de catégorie 3 pour le tractus respiratoire après exposition unique (STOT SE).

### 3.3.1. Données chez l'Homme

Les principales études sont résumées ci-dessous :

Nyquist *et al.* (1958) ont rapporté que l'exposition de femmes volontaires (sans contact connu auparavant avec la substance) par voie cutanée au MMA (dilué à 5% dans de la paraffine ou de l'huile d'olive) a induit des cas d'érythème et de dermatite eczémateuse chez 18 personnes sur les 20 exposées.

Spealman *et al.* (1945) ont exposé 50 volontaires (par application cutanée de coton saturé par le MMA) pendant 48 heures. Des effets érythémateux modérés et limités à la zone de contact sont rapportés chez un tiers des volontaires.

Une étude de Karpov (1954, 1955), citée dans le document ECETOC (1995), rapporte des cas d'irritation du tractus respiratoire, de fièvre, de faiblesse, de nausées, de vertiges, de maux de tête, après exposition pendant 20 à 90 mn à des vapeurs de MMA comprises entre 48 et 480 ppm (200 – 2 000 mg/m<sup>3</sup>). Aucune indication n'est décrite dans le document sur la fréquence de ces cas, sur les niveaux d'exposition associés aux différents effets, et sur la possibilité que ces effets soient associés à d'autres facteurs concomitants.

Korczynski (1998) rapporte des concentrations de MMA, variant de 4,09 à 30,64 mg/m<sup>3</sup>, prises dans la zone respiratoire de travailleurs de laboratoires de dentisterie au Canada. Les travailleurs se sont plaints d'irritation de la peau, des muqueuses, et des yeux.

Dans l'étude de Muttray *et al.* (2015), citée dans la section toxicité aiguë, des travailleurs en bonne santé, exposés par inhalation à 50 ppm de MMA pendant 4 heures (valeur VLCT en cours de validité) se plaignent de sensation d'irritation du nez. La fréquence de ces plaintes est

significativement plus élevée par rapport aux réponses des témoins ( $p \leq 0,01$ ) (Muttray *et al.*, 2015),

### 3.3.2. Données expérimentales

Deux lapins furent exposés à 0,5 mL de MMA par voie cutanée sous occlusion (99,8 % de pureté) pendant 4 heures. Les auteurs rapportent des scores d'érythème de 2 et 2,5 dans les 72 heures. Le score est de 0,5 après 7 jours. Il est observé un blanchiment de la zone d'application, une formation d'escarres, et un dessèchement de la peau (Röhm et Haas, 1982).

Les mêmes auteurs rapportent les résultats d'un autre test effectué sur des groupes de 2 lapins mâles traités par voie cutanée pendant 24 heures à des doses de 0,2, 2, et 5 g de MMA/kg pc sous conditions occlusives. Des érythèmes plus ou moins sévères avec blanchissement de la peau ont été observés après 24 heures. L'irritation de la peau était encore présente après 14 jours chez les animaux traités à 2 et 5 g/kg pc, mais avait disparu 3 jours après l'exposition chez les animaux traités à 0,2 g/kg. Des escarres ont été observées au 2<sup>ème</sup> jour chez les animaux traités à 2 et 5 g/kg pc. Un dessèchement a également été observé au 4<sup>ème</sup> jour chez les animaux traités aux 3 niveaux de dose (Röhm et Haas, 1982).

Les mêmes auteurs ont effectué des tests d'irritation oculaire sur des lapins traités avec 0,1 mL de MMA non diluée. Les auteurs n'ont observé aucun effet, sauf un cas de rougeur de la conjonctive de grade 2, 24 heures après l'application (Röhm et Haas, 1982)

Raje *et al.*, (1985) ont étudié les effets du MMA sur les voies respiratoires de rats exposés par inhalation à 100 ppm pendant plusieurs périodes d'exposition. Ils observent après 2 - 4 heures d'exposition une congestion et une hémorragie intra-alvéolaire, une vasodilatation pulmonaire, et des œdèmes. Aucun effet n'est observé après 1 heure d'exposition. Ils concluent que la substance a une action irritante directe au niveau des capillaires pulmonaires et alvéolaires.

## 3.4 Sensibilisation

Dans le cadre du règlement européen CLP<sup>1</sup> pour la classification et l'étiquetage des substances chimiques, le MMA est classé comme sensibilisant cutané de catégorie 1, mais pas comme sensibilisant respiratoire.

### 3.4.1. Données chez l'Homme

Une revue de la littérature démontre que l'exposition répétée par voie cutanée au MMA pur peut conduire à une sensibilisation de la peau chez des personnes atopiques. L'incidence de la sensibilisation varie en fonction du niveau de pureté de la substance, de la présence d'impuretés ou encore de la présence de substances stabilisatrices éventuelles.

Plusieurs cas de sensibilisation cutanée en milieu médical et en milieu professionnel sont rapportés. Il s'agit principalement de patients ayant eu des prothèses et implants contenant du

---

<sup>1</sup> <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp>

MMA, et de personnes portant des ongles synthétiques contenant du MMA (Fisher, 1978 ; Fries *et al.*, 1975 ; Kassis *et al.*, 1984).

Cavelier *et al.* (1981) rapportent une étude sur 20 volontaires sur lesquels un patch test occlusif contenant du MMA non dilué (avec 1% d'hydroquinone<sup>2</sup>) est appliqué pendant 48 heures. 19 jours après le traitement, des réactions positives sont apparues chez 3 personnes. Un autre test sur 45 volontaires traités par un patch occlusif à 20% de MMA (dilué dans l'huile d'olive) pendant 48 à 72 heures, n'a provoqué aucun cas de sensibilisation, et ce jusqu'à 30 jours après l'application du patch.

Des rapports de cas ont établi un lien entre l'exposition par inhalation au MMA et la survenue d'asthme (Burchman et Wheather, 1979 ; Andrews *et al.*, 1979 ; Monroe *et al.*, 1981). En France, le réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) créé en 2001, et géré par l'ANSES, collecte chaque année plus de 8000 cas de maladies professionnelles. De cette base de données, 37 cas d'asthme professionnel, liés spécifiquement à l'exposition au MMA, ont été recensés. En se basant en particulier sur ces données, la France a mis le MMA au registre d'intention de l'ECHA en 2016 dans le but de soumettre une proposition de classification en tant que sensibilisant respiratoire en 2018.

### 3.4.2. Données expérimentales

Plusieurs tests de sensibilisation cutanée, en particulier sur le cochon d'Inde, ont été réalisés. Les résultats des premiers tests ont été résumés dans un document de l'ECETOC (1994), et montrent pour plusieurs d'entre eux que le MMA est un sensibilisant cutané. L'Institut pour la santé et la protection du consommateur de la Commission européenne (Institute for Health and Consumer Protection - European Chemicals Bureau) du JRC (JRC, 2002) indique aussi dans son évaluation des risques du MMA que la substance peut être considéré comme un sensibilisant cutané, même s'il n'est pas possible de définir un seuil déclenchant la sensibilisation.

## 3.5 Toxicité subchronique et chronique

### 3.5.1. Données chez l'Homme

Les effets de l'exposition au MMA ont fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques et de rapports de cas. Cependant, ils manquent le plus souvent de détails concernant les niveaux et les durées réelles d'exposition ou encore de la présence possible de co-expositions. Au final, ils ne permettent donc pas d'établir des relations dose-effet, ou d'attribuer les effets observés uniquement à l'exposition au MMA. Le tableau 4 résume les données des principales études et rapports publiés.

---

<sup>2</sup> A noter que l'hydroquinone est considérée comme un sensibilisant cutané

Tableau 4 : Résumés des études et des observations chez l'Homme après exposition par inhalation

Etude ou observations	Effets rapportés	Référence
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude exposés - non exposés</li> <li>- 91 travailleurs exposés et 43 non exposés au MMA</li> <li>- Niveau d'exposition moyen sur 8h : 17-204 mg/m<sup>3</sup></li> <li>- Paramètres pris en compte : symptomatologie, pression artérielle, rythme cardiaque, fonction respiratoire, paramètres hématologiques et chimiques du sang</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune différence significative entre les exposés et les non exposés</li> </ul>	Cromer et Cronoveter, 1976
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude exposés - non exposés</li> <li>- 172 étudiants en chirurgie dentaire exposés lors de travaux de construction de plateaux acryliques contenant du MMA</li> <li>- Niveau d'exposition moyen : 12 à 55 mg/m<sup>3</sup></li> <li>- Pas de groupe témoin</li> </ul>	<p>Très nombreux cas de maux de tête (53 %), de vertiges (51 %), d'irritation des sinus (36 %), et quelques cas d'irritation de la peau, de perte de concentration, de difficulté à respirer, de faim, de nausées, de toux, d'irritation des yeux, et de tachycardie.</p>	Pagniano <i>et al.</i> , 1986

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude de surveillance médicale</li> <li>- 40 travailleurs exposés répartis en 2 fabriques de MMA, et 45 travailleurs témoins jamais exposés au MMA ou autre irritant.</li> <li>- 1<sup>ère</sup> fabrique (8 travailleurs exposés plus de 5 ans et moins de 10 ans à 36 -128 mg/m<sup>3</sup>) et</li> <li>- 2<sup>ème</sup> fabrique (32 travailleurs exposés plus de 10 ans à 49,5-160 mg/m<sup>3</sup>)</li> <li>- Pics de concentration (1 heure) variant de 474 à 1 664 mg/m<sup>3</sup>)</li> <li>- Statut tabagique comparable entre exposés et témoins</li> </ul>	<p>Seules différences significatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence de toux chronique plus élevée chez les exposés (20 %) que les témoins (1 %) (p=0,04)</li> <li>- Les valeurs spirométriques étaient similaires entre les groupes exposés et le groupe témoin à la prise de poste, puis une obstruction modérée des voies aériennes apparaît durant le travail chez les exposés</li> <li>- Le VEM<sub>50</sub> (volume expiratoire maximal lorsque la capacité vitale forcée reste à expirer) et le rapport VEM<sub>50</sub>/VEM décroissent significativement entre les deux groupes (p=0,04)</li> </ul>	<p>Marez <i>et al.</i>, 1993</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude transversale, avec 384 travailleurs dans une fabrique de polyMMA, soumis à des tests de fonction respiratoire et répondant à un questionnaire</li> <li>- Puis étude de suivi avec des travailleurs exposés, mais non disponibles lors de la 1<sup>ère</sup> étude</li> <li>- 3 niveaux moyens d'exposition : faible (&lt; 4 mg/m<sup>3</sup>), moyen (20 mg/m<sup>3</sup>), et élevé (80 mg/m<sup>3</sup>)</li> <li>- Survenue de pics transitoires d'exposition jusqu'à 2 000 mg/m<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude transversale : 1 cas suggestif d'asthme professionnel, mais non vérifié par des tests médicaux</li> <li>- Cas de travailleurs se plaignant d'irritation oculaire et respiratoire, en particulier suite à des pics d'exposition</li> <li>- Etude de suivi : Pas de preuve claire de sensibilisation respiratoire</li> </ul>	<p>Pickering <i>et al.</i>, 1993</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapport de surveillance médicale</li> <li>- 211 travailleurs (âge moyen : 37 ans, durée moyenne d'exposition : 8,8 ans (1-19))</li> <li>- Exposition en cours d'étude sur 8 heures : 12-160 mg/m<sup>3</sup></li> <li>- Exposition passée sur 8 heures : 4-290 mg/m<sup>3</sup></li> <li>- Pics d'exposition épisodiques : 410-2 800 mg/m<sup>3</sup></li> <li>- Examen médical et rhinoscopie</li> <li>- Questionnaire sur le style de vie, le travail, et l'historique médical</li> <li>- Pas de groupe témoin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de cas de sensibilisation cutanée ou respiratoire, en lien avec l'exposition</li> <li>- Cas d'irritation oculaire et des voies respiratoires supérieures liés à des expositions épisodiques et transitoires à des valeurs supérieures à 410 mg/m<sup>3</sup></li> <li>- Pas de signe clinique de rhinopathie ou autre anomalie</li> <li>- Pas de traitement statistique des résultats</li> </ul>	<p>Röhm, 1994</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de surveillance médicale</li> <li>- 221 travailleurs hommes exposés 4 zones d'exposition :             <ul style="list-style-type: none"> <li>1 (n=56, 120-160 mg/m<sup>3</sup>) ;</li> <li>2 (n=20, 80-120 mg/m<sup>3</sup>) ;</li> <li>3 (n=128, 40-80 mg/m<sup>3</sup>) ; et</li> <li>4 (n=7, 12-40 mg/m<sup>3</sup>)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptômes légers à modérés en petit nombre de cas, incluant une altération de la respiration nasale (6/211), de nez sec (6 /211), de rhinite (1/211), de réduction du sens de l'odorat (2/211), d'irritation et larmoiement des yeux (3/211), de bronchite chronique (2/211).</li> </ul>	<p>Pausch <i>et al.</i>, 1994</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude transversale avec 175 travailleurs exposés et 88 non exposés</li> <li>- Statut tabagique comparable entre les deux catégories</li> <li>- Expositions de travailleurs</li> <li>- Moyennes d'exposition estimées :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Inferieures à 200 mg/m<sup>3</sup> les 6 dernières années avant l'étude,</li> <li>o Egales à 200 mg/m<sup>3</sup> auparavant 6</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévalence des troubles de l'odorat statistiquement non différente entre les 2 groupes (La prévalence des troubles est mesurée par le « Rhio test » qui est basé sur les réponses à un questionnaire</li> </ul>	<p>Muttray <i>et al.</i>, 1997</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude cas-témoins en Bulgarie</li> <li>- 104 travailleurs exposés au MMA et au polyMMA, et 55 travailleurs témoins non exposés</li> <li>- Monitoring de l'air conduit sur 10 ans (1983-1993)</li> <li>- Exposition entre 24 et 94 mg/m<sup>3</sup>, avec 8-31 % des prélèvements excédant 50 mg/m<sup>3</sup></li> <li>- Paramètres plasmatiques mesurés : pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, et HCO<sub>3</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perturbation des paramètres plasmatiques chez tous les exposés, avec une réduction du pH, du pO<sub>2</sub>, et du HCO<sub>3</sub> (p&lt;0,05)</li> <li>- Pas de perturbation chez les témoins</li> <li>- Les plus fortes réductions sont associées avec les travailleurs exposés au poly-MMA</li> </ul>	<p>Prakova, 2003</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude transversale</li> <li>- 799 assistantes dentaires exposées aux méthacrylates en général, dont le MMA</li> <li>- Réponses à un questionnaire sur les effets ressentis</li> <li>- Pas de mesure des niveaux d'exposition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'exposition quotidienne aux méthacrylates est liée de façon significative à un risque accru d'asthme et de divers symptômes nasaux et de toux</li> </ul>	<p>Jaakkola <i>et al.</i>, 2007</p>

### 3.5.2. Données expérimentales

Chez les rongeurs, l'épithélium nasal (en particulier celui de la région olfactive) est le premier site d'action toxique du MMA après inhalation, et le niveau de toxicité qui s'y exerce dépend de la capacité de métabolisation du MMA par les carboxylestérases, produisant l'acide méthacrylique (NTP, 1986 ; Lomax, 1992 ; Lomax *et al.*, 1997).



Dans la plupart des études disponibles, le MMA est administré par inhalation. Ces études portent sur des niveaux et sur des durées d'exposition variables et montrent surtout des effets localisés au niveau de l'épithélium olfactif, et moins souvent sur d'autres organes ou au niveau général (systémique). Les principales études recensées sont résumées ci-dessous :

- Une seule et ancienne étude chronique par voie orale (Borzelleca *et al.*, 1964 citée dans EU-RAR, 2002 et US EPA, 2006) est citée dans la littérature. Elle a consisté à exposer pendant 2 ans des rats (25 par sexe et par dose) et des chiens (2 par sexe et par dose).
  - Pour les rats, les doses étaient de 6, 60, et 2 000 ppm de MMA dans l'eau de boisson pendant 4 mois, puis les 2 premières doses sont augmentées respectivement à 7 et à 70 ppm les mois suivants. Les rats ont été pesés chaque semaine et la consommation alimentaire et d'eau ont été mesurées à la fin des semaines 1 et 4, et ensuite tous les mois. Les paramètres hématologiques (Hématocrite, hémoglobine, globules blancs, hématies, et leucocytes), ainsi qu'une analyse semi-quantitative des protéines et des substances réductrices urinaires (sans plus de précision) ont été réalisées tous les 3 mois (pour 5 rats par groupe de dose). Après 2 ans d'exposition, le poids des organes a été relevé et un examen histopathologique réalisé sur une quinzaine de tissus et organes. Les seuls effets observés étaient une faible diminution de la consommation d'eau des rats mâles et femelles exposés à la plus forte dose et une minime augmentation du poids relatif des reins des femelles exposées à la plus forte dose, mais qui n'est associée à aucune lésion histopathologique.
  - Les chiens ont reçu des capsules en gélatine contenant 10, 100, ou 1 473 ppm de MMA dissout dans l'huile de maïs, et les mêmes paramètres (que pour les rats) ont été déterminés. Aucun effet lié au traitement n'a été observé.

Dans une étude non publiée, et résumée dans le rapport européen (EU-RAR, 2002), des rats F344 (5 femelles par dose) ont été exposés au MMA 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 1, 2, 5, 10, ou 28 jours (CEFIC, 1997). Les doses étaient de 410 ou 1 640 mg/m<sup>3</sup>. Les seuls effets rapportés furent une dégénérescence de l'épithélium olfactif, minime à 410 mg/m<sup>3</sup>, et modérée à 1640 mg/m<sup>3</sup>; Ces lésions sont apparues après 6 h d'exposition, sans augmentation de gravité jusqu'à 28 jours de traitement.

Dans une étude non publiée de Röhm et Haas (1979a), et résumée dans le rapport européen (EU-RAR, 2002), 2 groupes de 6 chiens Beagle femelles ont été exposés par inhalation au MMA (410 et 1 000 mg/m<sup>3</sup>) 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 3 mois. Aucun animal témoin n'était inclus dans l'étude. Des examens cliniques, biologiques et histopathologiques ont été réalisés en fin d'exposition. Aucun effet lié au traitement n'a été observé.

Dans une série d'expériences, Tansy *et al.* (1980a et 1980b) ont exposé des groupes de 25 rats mâles à des vapeurs de MMA (475 mg/m<sup>3</sup>) pendant 7 ou 8 heures par jour. Après 3 mois d'exposition, les auteurs ont observé une baisse marquée de l'adiposité sous cutanée et une diminution de l'activité intestinale (mesurée par la quantification fécale), alors qu'il y avait une augmentation modérée inexplicite de celle-ci lors des semaines 7, 10, et 11, et qu'elle est restée stable chez les témoins. Après 6 mois, les auteurs ont noté une disparition des cils de la muqueuse trachéale, sans autre effet histopathologique.

Le NTP (1986) a réalisé plusieurs études pour évaluer la toxicité du MMA sur des rats mâles et femelles (F344/N) et sur des souris mâles et femelles (B6C3F1).

1. Dans une première série d'études, les auteurs ont exposé des groupes de 5 animaux (par espèce et par sexe) à différentes concentrations de MMA par inhalation:
  - Exposition unique de 4 heures à 1 191, 2 159, 2 220, 4 055, 4 446, 4 632, ou 16 000 ppm, suivie par une observation quotidienne, ainsi que par des pesées des animaux survivants pendant 15 jours. Les résultats montrent que 5/5 rats mâles, 4/5 rats femelles, et toutes les souris mâles et femelles, exposés à la plus forte dose étaient décédés avant la fin de l'étude. Les rats exposés aux concentrations les plus élevées ont eu un gain de poids corporel plus faible que celui des rats exposés aux plus faibles concentrations, alors que le poids moyen final des souris n'est pas affecté par l'exposition. Les autres effets constatés liés au traitement (pour les deux espèces et les deux sexes) sont une hypoactivité, une dyspnée, et une certaine « anesthésie ».
  - Exposition quotidienne (6h/j), pendant 10 jours réparti sur 11 jours, à des concentrations de 0, 500, 1 000, 2 000, 3 000, ou 5 000 ppm. Les animaux ont été mis en observation jusqu'au 12<sup>ème</sup> jour et pesés aux jours 0, 4, 8, et 12. Tous les rats mâles exposés à 5 000 ppm et 2/5 des rats femelles exposés à 3 000 ppm étaient décédés avant la fin de l'étude. Le poids corporel final des rats exposés à 2 000 et à 3 000 ppm, était réduit de 10-19 % par rapport à celui des témoins. Pour les souris, tous les animaux exposés à 5 000 ppm étaient décédés, et leur poids corporel moyen final n'était pas modifié par le traitement.
  - Expositions quotidiennes (6h/j, à l'exception du 5<sup>ème</sup> jour avec 1 heure d'exposition seulement) pendant 9 jours, réparties sur 10 jours, à des concentrations de 0, 75, 125, 250, 500, ou 1 000 ppm. Les animaux ont été mis en observation jusqu'au 10<sup>ème</sup> jour et pesés aux jours 0, 4, 8, et 11. Aucun animal (rat ou souris) n'est décédé. Le poids corporel moyen final des rats exposés était inférieur de 6 % à celle des témoins, alors que le poids corporel des souris n'était pas modifié. Il n'y a pas d'autres effets liés au traitement.
2. Une deuxième étude, de 14 semaines, été réalisée avec les mêmes souches de rats et de souris. Des groupes de 10 animaux (par espèce, par sexe, et par dose) ont été exposés 6h/j, 5 jours par semaine, pendant 14 semaines à des doses de 0, 63, 125, 250, 500, ou 1 000 ppm de MMA par inhalation. Aucun décès lié au traitement et aucun effet lié au

traitement n'a été observé. Les auteurs ont renouvelé l'étude sur la même durée et à la même fréquence d'exposition, mais en appliquant des niveaux d'exposition supérieurs : 0, 500, 1000, 2 000, 3000, ou 5 000 ppm. Les effets suivants ont été observés :

- Apparition de rougeurs et de gonflements dans la région nasale des rats exposés à 3 000 ppm et plus pour les mâles et à 2 000 ppm et plus pour les femelles. L'inflammation est associée à une nécrose et à une perte d'épithélium olfactif dans la cavité nasale ;
- Aucun effet systémique ne fut observé chez les rats exposés à 1000 ppm (mâles) et à 500 ppm (femelles) ;
- Toutes les souris présentaient une métaplasie de l'épithélium nasal, même à 5 00 ppm soit la plus faible dose testée ;
- Les souris mâles, exposées à 2 000 ppm et plus, ont montré une augmentation dose-dépendante des lésions rénales (nécrose corticale, dégénérescence tubulaire corticale et/ou minéralisation focale), ainsi que des nécroses du foie ;
- Les souris exposées à 5 000 ppm montraient des difficultés respiratoires.

3. Une étude chronique de deux ans a été réalisée avec des groupes de rats et de souris mâles et femelles. 50 animaux par sexe et par dose ont été exposés 6h/j, 5 jours par semaine, pendant 2 ans. Les rats mâles et les souris (mâles et femelles) étaient exposés à 0, 500, ou 1 000 ppm, alors que les rats femelles étaient exposés à 0, 250, ou 500 ppm.

Les résultats ont montré que les poids corporels moyens des rats mâles exposés à 1 000 ppm étaient inférieurs de 5-10 % à ceux des témoins après la semaine 81, alors que les poids moyens des rats femelles exposés à 500 ppm étaient inférieurs de 6-11 % à ceux des témoins après la semaine 73. Les poids moyens des souris mâles et femelles étaient d'environ 10 % inférieurs à ceux des animaux témoins lors de la plus grande partie de l'étude. Les rats et les souris mâles et femelles exposés présentaient une plus grande incidence de l'inflammation de la cavité nasale, et de dégénérescence de l'épithélium olfactif sensoriel, par rapport aux témoins, avec des lésions observées chez tous les groupes d'exposition. Aucun autre effet (y compris histopathologique) lié au traitement n'a été observé.

- Une étude combinée de toxicité chronique et cancérogénicité (Röhm et Haas, 1979a) a été réalisée sur des rats F344N mâles et femelles (70 animaux par dose et par sexe), exposés par inhalation à 25, 100, et 400 ppm (correspondant à 104, 416, et 1 640 mg/m<sup>3</sup>), pendant 2 ans. Dix rats par groupe (sexe et dose) furent sacrifiés à 13 ou 52 semaines. Tous les rats survivants furent sacrifiés à 104-106 semaines. Des examens histologiques furent réalisés sur 35 coupes tissulaires, dont 3 à 4 coupes croisées de tissu nasal. Les tissus de la trachée, du larynx, et du pharynx, n'ont pas été conservés pour des examens histopathologiques. Les

tissus nasaux ont été réexaminés ultérieurement et les nouveaux résultats furent publiés plus tard (Lomax, 1992, Lomax *et al.*, 1997). Les résultats ont montré que :

- Aucune différence significative entre les taux de mortalité des exposés et des témoins, pour toutes les doses ;
- Aucun signe clinique lié au traitement ;
- Le poids corporel des mâles n'est pas affecté quelle que soit la dose, mais celui des femelles, exposées à la plus forte dose, diminue significativement par rapport aux témoins, après la 52<sup>ème</sup> semaine ;
- Aucun effet lié au traitement sur les données hématologiques, les paramètres de chimie clinique, et les analyses urinaires ;
- A la fin de l'exposition, il est noté des modifications du poids de quelques organes chez les deux sexes, sans qu'il y ait de relation avec le traitement ;
- Aucune modification macroscopique et aucune lésion histomorphologique chez tous les groupes d'exposés, en dehors des lésions nasales ;
- L'examen des cavités nasales de rats mâles et femelles exposés à la plus forte dose, pendant 13 ou 52 semaines, a révélé une dégénérescence des cellules olfactives neuroépithéliales tapissant le méat dorsal de la partie antérieure des cavités nasales, en conjonction avec l'atrophie des glandes de Bowman et une hyperplasie des cellules basales focales ;
- Au sacrifice final, une dégénérescence inflammatoire de l'épithélium nasal étaient présentes aussi chez les mâles et les femelles du groupe de 416 mg/m<sup>3</sup>, et encore plus fréquentes dans le groupe de 1 640 mg/m<sup>3</sup>. La sévérité des lésions était minime à faible (pour le groupe exposé à 416 mg/m<sup>3</sup>), et modérée (pour le groupe exposé à 1 640 mg/m<sup>3</sup>). Aucune lésion significative n'apparaît dans l'épithélium nasal du groupe exposé à 104 mg/m<sup>3</sup>, chez les deux sexes.
- Il a été observé des cas d'hyperplasie des glandes sous-muqueuses et des cellules calciformes des régions antérieures de la cavité nasale, ainsi que des cas d'inflammation de l'épithélium respiratoire. Ces cas sont peu fréquents à 416 mg/m<sup>3</sup>, et plus fréquents à 1 640 mg/m<sup>3</sup>.

Les auteurs fixent la NOAEC à 104 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm), et la LOAEC à 416 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) pour les effets sur l'épithélium olfactif. Le tableau 5 résume l'incidence des lésions observées par dose et par sexe.

**Tableau 5 : résumé des modifications microscopiques majeures de la cavité nasale chez les rats exposés au MMA par inhalation pendant 2 ans (Lomax *et al.*, 1997)**

Lesion	Male rats exposed to MMA concentration (ppm)				Female rats exposed to MMA concentration (ppm)			
	0	25	100	400	0	25	100	400
Olfactory epithelium	39	47	48	38	44	45	41	41
No. examined								
Degeneration/atrophy, dorsal meatus	0	0	42	38	0	0	24	39
Basal cell hyperplasia	5	3	33	33	0	1	18	31
Replaced by ciliated epithelium	0	0	1	15	0	0	7	21
Inflammation chronic/active, mucosa/submucosa	0	0	17	29	0	0	5	25
Respiratory epithelium	44	47	48	42	45	45	41	42
No. examined								
Inflammation chronic/active, mucosa/submucosa	4	0	2	26	2	0	0	9
Hyperplasia, submucosal gland/goblet cell	1	0	1	25	0	0	1	9
Hyperplasia, focal, ciliated epithelium	0	0	0	2	0	0	0	0
Adenoma, polypoid	0	0	1	1	0	0	0	0

Un autre essai, rapporté dans la publication de Lomax *et al.* (1997), a montré que des hamsters exposés aux mêmes doses que dans l'étude précédente, mais pendant 18 mois seulement, ne présentaient aucune lésion nasale, y compris dans l'épithélium olfactif, et ni dans aucun autre organe. Il est précisé que 35 coupes tissulaires, dont 2 à 4 coupes de la cavité nasale, ont été examinées par animal.

### 3.6 Effets sur la reproduction et le développement

#### 3.6.1. Données chez l'Homme

Il y a une quasi-absence de données en ce qui concerne les effets reprotoxiques chez l'Homme, à l'exception de deux publications russes, qui ont été résumées dans le rapport européen (EU-RAR, 2002).

A partir d'une évaluation rétrospective réalisée en Russie, sur la base de l'examen des dossiers médicaux de 502 femmes enceintes ayant été exposées sur leur lieu de travail au MMA de 1976 à 1985, il aurait été mis en évidence une augmentation statistiquement significative du taux d'avortements précoces (jusqu'à 12 semaines de grossesse) pour les femmes qui avaient été exposées au travail à des concentrations de plus de 20 mg/m<sup>3</sup> (en comparaison des femmes qui

n'avaient pas été exposées, ou avaient été exposées à des concentrations inférieures à 20 mg/m<sup>3</sup> (Fedotova, 1997). Cependant, ces données sont difficiles à prendre en compte du fait de l'insuffisance de détails sur les co-expositions existantes et sur les autres facteurs de risque éventuels en lien avec les avortements précoces (EU- RAR, 2002).

Des cas de désordres sexuels (sans précision sur leur nature et sur les niveaux d'exposition) sont rapportés chez des travailleurs (hommes et femmes) exposés au MMA et au chlorure de vinyle (Makarov, 1984). Ces données ne peuvent également pas être utilisées du fait du manque d'information et de leur validité incertaine (EU-RAR, 2002)

### 3.6.2. Données expérimentales

Plusieurs études animales sur la reprotoxicité du MMA sont disponibles. Elles sont relativement anciennes et portent surtout sur le développement embryonnaire.

Nicholas *et al.* (1979) ont exposé par inhalation 2 groupes de 22 et 27 rats Sprague Dawley femelles gravides entre GD 6-15, à la concentration de 112 mg/m<sup>3</sup>. Les durées d'exposition étaient respectivement de 17,2 et 54,2 minutes par jour. Il est observé une diminution initiale de la consommation alimentaire et du poids corporel. Les fœtus ont été examinés uniquement pour les malformations squelettiques. Il n'y a pas de différence entre les animaux traités et les témoins, en ce qui concerne le nombre de corps jaunes, le nombre d'implantations et de fœtus vivants par portée, ainsi que pour la fréquence des résorptions fœtales et de décès précoces des fœtus. La toxicité maternelle se manifeste dans les 2 groupes de doses avec une augmentation de la mortalité maternelle, la perte de poids corporel au cours des premiers jours de traitement, et la diminution de la consommation alimentaire tout au long du traitement. Pour la toxicité fœtale, la dose la plus élevée a provoqué une augmentation faible mais significative de la mortalité fœtale précoce, une augmentation de l'incidence d'hématomes, et un retard dans l'ossification. Une réduction du poids corporel et de la longueur des fœtus est constatée dans les 2 groupes de dose.

Une étude sur la toxicité du développement, conforme aux lignes directrices OCDE 414, a été réalisée sur des rats femelles présumées gravides (CrI : CDBR) (Röhm et Haas, 1991). Les groupes d'animaux (22-25) sont exposés par inhalation (corps entier) au MMA à 0, 412, 1 285, 4 900, et 8 436 mg/m<sup>3</sup> pendant 6h/j à GD6-15. Les signes cliniques sont notés tous les jours de GD0 à GD20, et les animaux sont pesés aux jours 0, 6, 8, 10, 13, 16, et 20, puis ils sont sacrifiés et examinés. Les résultats montrent :

- Aucun décès lié au traitement dans tous les groupes de dose ;
- Une légère augmentation de l'incidence de cas de fèces insuffisantes à la plus forte dose ;
- Une baisse transitoire du gain de poids corporel à GD 8, 10, et 13 aux 2 plus fortes doses et à GD16 à la plus forte dose. À GD 20, le poids corporel est similaire à celui des témoins pour toutes les doses ;
- Une baisse significative de la consommation d'aliment à toutes les doses ;
- Aucun autre effet de toxicité maternelle et fœtale n'est observé pour les paramètres suivants : modifications organiques chez les mères, gain de poids fœtal, portées et nombre d'implantations, de corps jaunes, de petits vivants, de résorptions fœtales, et de sexe/ratio ;

- Pas d'augmentation liée au traitement de l'incidence de malformations externes, viscérales, ou du squelette ;

Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'éléments de preuve pour une éventuelle toxicité pour le développement, et cela même avec des niveaux d'exposition proches du niveau de toxicité maternelle.

Quatre études sur le développement sont résumées dans le rapport européen (EU-RAR, 2002) et le rapport néerlandais (DECOS, 2011).

Dans la 1<sup>ère</sup> étude (Singh *et al.*, 1972), des rats femelles gravides (5 par dose) ont été exposés par injection intrapéritonéale à 0, 125, 250, et 418 mg/kg pc, à GD 5, 10 et 15 (représentant respectivement 0,1, 0,2, et 0,33 de la DL<sub>50</sub> par voie intrapéritonéale). Il n'y a pas d'effet lié au traitement.

La 2<sup>ème</sup> étude n'est pas publiée (ICI, 1976). Elle est résumée dans le rapport européen). Elle rapporte les effets du MMA administré par voie intrapéritonéale à des groupes de lapines gravides à des doses de 0,004, 0,04, et 0,4 ml/kg pc/j (la dose équivalente en mg/kg n'est pas disponible) à GD 6-18, avant d'être sacrifiées au 29<sup>ème</sup> jour. Les effets observés ne concernent que les animaux du groupe de dose le plus exposé, avec une augmentation de la fréquence respiratoire chez les parents, une réduction du poids fœtal, et une augmentation du nombre de résorptions précoces. Aucune anomalie tissulaire ou du squelette n'est signalée.

La 3<sup>ème</sup> étude montre que l'exposition par inhalation de souris à 464 ou 1 664 mg/m<sup>3</sup> 6 h/j entre GD 4-13, n'induit pas d'effets tératogènes ou d'augmentation du nombre de résorptions fœtales (Tansy et Kendall, 1979).

La 4<sup>ème</sup> étude montre que l'exposition de 18 souris ICR gravides à 5 530 mg/m<sup>3</sup>, 2 fois 2 heures/j à GD 6-15, ne montre pas de signe de toxicité maternelle ou fœtale (McLaughlin *et al.*, 1978).

Plus récemment, Fakhouri *et al.* (2008a et 2008b) ont publié deux études sur les effets du MMA par voie orale. Des rats mâles SG (10 par dose) ont été exposés au MMA dans l'eau de boisson pendant 8 mois. Les concentrations étaient de 0,4, 0,8, 0,16 et 0,32 % (V/V), correspondant à 375, 750, 1 500 et 3 000 mg/kg pc/j. Les animaux ont été sacrifiés à la fin de l'exposition. Il n'y a pas d'effet sur la consommation alimentaire et celle de l'eau, ainsi que sur le gain de poids corporel. Les seuls effets observés l'ont été dans le groupe exposé à 3 000 mg/kg pc/j :

- Une baisse de 71,7 % de la testostérone sérique ( $p = 0,002$ ), avec cependant une augmentation de celle-ci chez 2 des 10 animaux de ce groupe d'exposition,
- une augmentation du gain de poids corporel de 38 % chez ces deux animaux, alors qu'elle est de 23 % chez les 8 autres,
- aucune modification morphologique ou histologique des testicules, de l'épididyme, et des canaux déférents,
- une atrophie partielle de l'épithélium des vésicules séminales est observée chez 7/10 des rats les plus fortement exposés.

## 3.7 Génotoxicité

Plusieurs tests *in vitro* de génotoxicité sont disponibles. Ils sont résumés dans les rapports d'évaluation (OMS, 1998, EU-RAR, 2002, DECOS, 2011) Aucune donnée plus récente sur la génotoxicité du MMA n'est disponible.

Les résultats montrent que le MMA n'est pas mutagène dans les tests d'Ames sur plusieurs souches de *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, et TA1538), avec ou sans activation métabolique, et avec des concentrations allant de 10 à 10 000 µg/plaque. Les tests ont été réalisés le plus souvent avec une pré-incubation de la substance (méthode plus appropriée pour les substances volatiles), ou sans pré incubation (méthode standard).

Les résultats des tests sur des cellules de mammifères en culture montrent que le MMA a un potentiel d'effets mutagènes et clastogènes. Cependant, ces effets semblent limités aux expositions à fortes doses. Cette action est indépendante de l'activation métabolique préalable par les fractions hépatiques S9.

*In vivo*, les tests des micronoyaux sur les cellules de moelle osseuse de souris sont négatifs à des doses allant jusqu'à 4520 mg/kg, alors que les tests effectués sur les cellules de moelle osseuse de rats ne sont pas concluants.

En conclusion, le MMA est considéré comme :

- non mutagène dans les tests d'Ames, avec ou sans activation métabolique,
- clastogène *in vitro* à forte dose sur les cellules de mammifères,
- ayant un effet non concluant lors des tests *in vivo*.

## 3.8 Cancérogénicité

### 3.8.1. Données chez l'Homme

Une étude rétrospective de mortalité a été réalisée, dans deux usines aux États-Unis, sur des travailleurs exposés à des vapeurs de MMA, mais aussi et simultanément à l'acrylate d'éthyle, et à d'autres substances, dont le dichlorure d'éthylène, le chlorure de méthyle, et l'acrylonitrile, le MMA étant le produit le plus utilisé (88-100%) (Walker *et al.*, 1991). Les analyses détaillées de mortalité par cancer rectal ou colorectal ont été faites d'une part pour chacune de 3 cohortes de travailleurs hommes, et d'autre part sur une analyse combinant les 3 cohortes. La première cohorte comprend 3 934 travailleurs hommes employés entre 1933 et 1945, la deuxième comprend 6 548 employés entre 1946 et 1986, et la dernière comprend 3 381 travailleurs employés entre 1943 et 1982. Les expositions ont été estimées sur la base d'une échelle de notation semi-quantitative spécifique aux postes de travail. Les résultats montrent que :

- En comparant avec les taux de mortalité générale pour les hommes aux États-Unis pour la période 1933-1986, la mortalité générale est inférieure à celle attendue,
- le risque de cancer colorectal était plus élevé chez les travailleurs les plus exposés, et qui ont commencé à travailler surtout pendant le début des années 1940,



- la mortalité par cancer rectal et cancer colorectal était significativement augmentée dans la première cohorte,
- des éléments de preuve sont en faveur d'une augmentation du taux de mortalité par cancer pulmonaire ou par des maladies respiratoires non malignes.

Une autre étude rétrospective de mortalité a porté sur 1 561 travailleurs exposés au MMA entre 1951 et 1974, à des concentrations comprises entre 0 et 48 mg/m<sup>3</sup>, avec des moyennes situées entre 0,5 et 4 mg/m<sup>3</sup> (Collins *et al.*, 1989). Les auteurs ont examiné 237 certificats de décès (dont 123 du groupe des non exposés et 114 du groupe des exposés). Les résultats ne montrent pas d'excès de mortalité toutes causes confondues, ou par cause de décès.

Dans sa dernière monographie consacrée au MMA (CIRC, 1994), le CIRC indique que les données animales sont en faveur de l'absence d'effet cancérigène, alors que les données humaines sont inadéquates. Il conclut que la substance est non classifiable pour le risque de cancer pour l'Homme (catégorie 3).

Plus récemment, une revue des données épidémiologiques sur le risque de cancer par le MMA a été publiée (Tomenson *et al.*, 2005). Les auteurs ont centré leur revue sur les données des travailleurs de l'industrie de fabrication de feuilles d'acrylique qui ont historiquement un niveau d'exposition élevé au MMA. Ils précisent qu'ils ont aussi procédé à l'analyse des données qui n'avaient pas été publiées jusque-là, en plus des études publiées. Dans leur conclusion, ils indiquent que des excès d'incidence de cancers (rectaux, colorectaux, mais aussi pulmonaires et de l'estomac) sont bien observés dans la cohorte américaine de Bristol (Walker *et al.*, 1991), mais qu'un examen détaillé des données relatives à d'autres groupes de travailleurs exposés ne permet pas de mettre en évidence des éléments de preuve de la cancérogénicité du MMA. Ils précisent que le taux de cancer colorectal dans la région de l'étude est connu pour être élevé, alors que les auteurs de cette étude ont utilisé le taux de mortalité général des États-Unis pour le calcul des SMR. Ils ajoutent qu'il y a peu d'éléments suggérant que les excès observés de cancers pulmonaires et de l'estomac puissent être liés à l'exposition au MMA, mais qu'ils seraient plutôt liés à d'autres facteurs, dont le tabac.

### 3.8.2. Données expérimentales

#### 3.8.1.1 Exposition par inhalation

Dans l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité de Röhm et Haas (1979a) (Lomax, 1992 ; Lomax *et al.*, 1997), il n'est observé aucune incidence significative de tumeurs chez les rats (mâles et femelles) exposés par inhalation jusqu'à 1640 mg/m<sup>3</sup>, pendant 2 ans, malgré l'apparition d'une faible masse polyploïde isolée, fixée à la paroi latérale de la cavité nasale antérieure, chez 2 rats mâles. L'un appartient au groupe de 49 animaux exposés à 416 mg/m<sup>3</sup>, et l'autre au groupe de 47 animaux exposés à 1640 mg/m<sup>3</sup>. Les deux masses étaient composées de structures pseudo-glandulaires bien différenciées découlant de l'épithélium respiratoire, et diagnostiqué comme adénomes.

Dans cette même étude, des hamsters mâles et femelles exposés dans les mêmes conditions que les rats, mais pendant 18 mois seulement, ne montrent aucune augmentation significative de l'incidence de tumeurs par rapport aux témoins, à toutes les doses.

Dans l'étude citée plus haut (NTP, 1986), des rats F344/N et des souris B6C3F1 sont exposés pendant 2 ans à des concentrations de 2 050 et 4 100 mg/m<sup>3</sup> (rats mâles et souris des deux sexes), et de 1 025 et 2 050 mg/m<sup>3</sup> (rats femelles). Il n'y a pas de différence significative entre les taux de survie des animaux exposés (pour les 2 espèces et les 2 sexes). Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée chez les rats et les souris. Il y a cependant une augmentation marginale de l'incidence de leucémies mononucléaires observées chez les rats femelles (11/50 chez les témoins, 13/50 à faible dose, et 20/50 à forte dose), qui est comprise dans la gamme des valeurs historiques observées chez les témoins.

#### 3.8.1.2 Exposition par voie orale

L'étude de Borzelleca *et al.* (1964) montre que des rats et des chiens exposés pendant 2 ans par voie orale (respectivement à 2 000 ppm et à 1 473 ppm) et ne montre pas d'augmentation de lésions néoplasiques. Cependant, cette étude a une fiabilité limitée, du fait d'examen histopathologiques réalisés sur un nombre limité d'organes (EU-RAR, 2002).

### 3.9 Résumé des effets observés

#### 3.9.1. Données chez l'Homme

Les données de toxicocinétique, chez le rat et chez l'Homme, montrent que le MMA est métabolisé selon la même voie métabolique. Il est transformé rapidement par les carboxylestérases en acide méthacrylique qui est éliminé dans les urines. Les carboxylestérases ne sont pas spécifiques et sont distribuées dans l'ensemble des organes et des tissus de l'organisme. Le produit final du métabolisme est le CO<sub>2</sub> qui est éliminé dans l'air exhalé.

Le MMA est un irritant cutané, oculaire, et respiratoire, ainsi qu'un sensibilisant cutané. Un certain nombre de cas d'asthme associés à l'exposition professionnelle ont été rapportés dans la littérature, et il peut être considéré comme un sensibilisant respiratoire.

Les expositions à court terme et à long terme en milieu professionnel induisent des symptômes variés, tels que des maux de tête, des vertiges, de la fatigue, des rhinites, et une altération de l'odorat, etc. Les niveaux d'exposition seuils qui déclenchent ces effets ne sont pas établis, de même que les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation dose-réponse.

Les études épidémiologiques montrent qu'il n'y a pas d'excès de mortalité (toutes causes confondues, ou pour une cause spécifique) chez les travailleurs exposés par inhalation à des concentrations de MMA situées entre 0,5 et 4 mg/m<sup>3</sup>, avec des pics d'exposition pouvant atteindre 48 mg/m<sup>3</sup>. Un excès de risque de cancer colorectal a été observé chez des travailleurs qui avaient été exposés dans le passé à des niveaux plus élevés de MMA, mais ils avaient été aussi exposés à de faibles concentrations (<10 %) d'autres substances chimiques, dont l'acrylate d'éthyle.

### 3.9.2. Données expérimentales

Les données expérimentales montrent que le MMA est un irritant cutané et oculaire, et un sensibilisant cutané.

Une étude montre que le MMA, administré par voie orale à des rats (eau de boisson) et à des chiens (capsules), ne produit aucun effet jusqu'à des doses de 2 000 ppm pour les rats, et 1 000 ppm pour les chiens (Borzelleca *et al.*, 1964).

Les études expérimentales sur le rat par inhalation montrent que les premiers effets apparaissent au niveau local à des doses élevées (1 640 mg/m<sup>3</sup>) en exposition subchronique (jusqu'à 6 mois), et à des doses plus faibles (416 mg/m<sup>3</sup>) en exposition chronique (18 ou 24 mois). Les résultats de ces études convergent sur le fait que les effets systémiques (diminution du gain de poids corporel, augmentation du poids de certains organes, et baisse de l'activité intestinale, mesurée par le poids des fèces produits) apparaissent moins fréquemment et à des doses plus élevées. L'effet le plus précoce en exposition chronique par inhalation se produit au niveau de l'épithélium olfactif chez le rat exposé 1 640 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) à partir de la 13<sup>ème</sup> semaine d'exposition (Lomax *et al.*, 1997).

Cet effet se manifeste par une dégénérescence des cellules olfactives neuroépithéliales de la cavité nasale. A une dose plus faible de 416 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm), cet effet n'apparaît que sur les animaux exposés pendant 2 ans, avec une sévérité faible. Cet effet n'apparaît plus chez les animaux exposés à 104 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm) pendant 2 ans, qui peut être considérée comme la NOAEC en exposition chronique par inhalation. Les résultats de l'étude de Lomax *et al.* (1997) montrent aussi l'apparition, à la plus forte dose (1 640 mg/m<sup>3</sup> ou 400 ppm), de cas d'inflammation chronique de l'épithélium respiratoire et d'hyperplasie des cellules caliciformes. Cette incidence est nettement plus élevée chez les mâles (26 cas sur 42) que chez les femelles (9 cas sur 42).

Une autre étude (menée simultanément par la même équipe sur des hamsters exposés aux mêmes doses (104, 416, et 1 640 mg/m<sup>3</sup>) pendant 18 mois, ne montre aucun effet, ni au niveau de l'épithélium olfactif, ni dans aucun autre organe.

Concernant les aspects reprotoxiques, cancérigènes et mutagènes du MMA :

- Il ne semble pas avoir d'effets reprotoxiques ou sur le développement, après exposition de rats par inhalation ou par voie orale,
- Le MMA n'induit pas de réponse dans les tests de mutagénicité sur les cellules bactériennes, avec ou sans activation métabolique, alors que les tests *in vivo* sur les cellules de mammifères ne sont pas concluants,
- Le MMA n'est pas cancérigène après exposition chronique par inhalation ou par voie orale.

## 4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence

La revue de la littérature a permis d'identifier trois VTR chroniques par inhalation publiées par Santé Canada (1993), par l'OMS (1998), et par l'US EPA (1998, révisée en 2006). Ces trois VTR sont basées sur les données de la même étude source (Röhm et Haas, 1979), qui a été reprise par la suite par Lomax *et al.* (1997). Cette dernière étude a servi ensuite à l'US EPA à construire sa VTR. La liste et les détails de ces trois VTR sont résumés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Liste des VTR chroniques par inhalation pour le MMA

Organisme, année	Santé Canada, 1993	OMS, 1998	US EPA, 1998 Révisée en juin 2006
Valeur VTR	0,073 mg/m <sup>3</sup>	0,2 mg/m <sup>3</sup>	0,7 mg/m <sup>3</sup>
Effet critique	Baisse de poids corporel et légère rhinite	Dégénérescence et atrophie de l'épithélium olfactif	Dégénérescence et atrophie de l'épithélium olfactif
Espèce	1. Rats F344 2. Hamsters	Rats F344	Rats F344
Voie d'exposition	Inhalation	Inhalation	Inhalation
Durées d'exposition	3. 2 ans 4. 18 mois	2 ans	2 ans
Dose critique source	NOEC = 410 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	NOEC = 102, 5 mg/m <sup>3</sup> (25 ppm)	BMC <sub>10</sub> = 143 mg/m <sup>3</sup> (35 ppm)
Ajustement	<u>Ajustement temporel :</u> NOEC <sub>ADJ</sub> = NOEC x (6/24) x (5/7) <u>Ajustement allométrique</u> NOEC <sub>ADJ HEC</sub> = NOEC <sub>ADJ</sub> x 0,11 m <sup>3</sup> /j x 0,35 kg avec 0,11 m <sup>3</sup> /j : volume d'air inhalé par jour par un rat adulte et 0,35 kg : poids d'un rat adulte	<u>Ajustement temporel</u> NOEC <sub>ADJ</sub> = 102,5 mg/m <sup>3</sup> x (6/24) x (5/7) = 18,3 mg/m <sup>3</sup>	<u>Ajustement temporel</u> BMC <sub>10L95 ADJ</sub> = 143 x (6/24) x (5/7) = 25,6 mg/m <sup>3</sup> <u>Ajustement allométrique</u> BMC <sub>10L95 ADJ HEC</sub> = BMC <sub>10L95 ADJ</sub> x RGDR* = 25,6 mg/m <sup>3</sup> x 0,28 = 7,2 mg/m <sup>3</sup>
UF	1000 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>A</sub> = 10 UF <sub>D</sub> = 10	100 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>A</sub> = 10	10 UF <sub>A</sub> = √10 UF <sub>H</sub> = √10
Niveau de confiance	/	/	Étude source : élevé Données : moyen à élevé VTR : moyen à fort
Étude source	Röhm et Haas, 1979	Röhm et Haas, 1979	Röhm et Haas, 1979; Lomax, 1992; Lomax <i>et al.</i> , 1997

Les VTR chroniques par voie orale sont indiquées en annexe 2.

## 5 Proposition de VTR chronique par inhalation

### 5.1 Choix de l'effet critique

L'actualisation du profil toxicologique du méthyl méthacrylate (MMA) n'a pas permis de mettre en évidence de nouvelle étude, publiée postérieurement à l'étude de Lomax *et al.* (1997), qui pourrait être utilisée pour la construction d'une nouvelle VTR chronique par inhalation.

L'étude de Lomax *et al.* (1997) demeure en effet l'étude la plus pertinente pouvant être utilisée pour dériver une VTR chronique par inhalation. Elle a utilisé des groupes d'exposition de taille importante (70 animaux par dose et par sexe), avec des observations histopathologiques détaillées. Les résultats montrent que l'effet sur l'épithélium olfactif est dose-dépendant avec une identification claire des LOAEC et NOAEC. Ils montrent aussi que l'effet le plus précoce suite à une exposition chronique (nécrose des cellules olfactives neuroépithéliales de la cavité nasale), apparait après 2 ans d'exposition partir d'une exposition de 416 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm), alors même que cet effet n'apparait pas chez les groupes d'animaux exposés à 104 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm) pendant la même période d'exposition. La proportion d'animaux, qui présentent cet effet, est élevée pour les deux sexes. Ainsi, pour les groupes exposés à 416 mg/m<sup>3</sup>, l'incidence des lésions est de 42/48 animaux exposés pour les mâles, et de 24/41 pour les femelles. Le niveau d'exposition de 104 mg/m<sup>3</sup> peut être considéré comme la NOAEC après une exposition chronique par inhalation.

Dans la même publication, les auteurs indiquent que l'exposition de hamsters aux mêmes doses que les rats, mais pendant 18 mois seulement au lieu de 2 ans, ne provoque aucun effet sur l'épithélium nasal, ni dans aucun autre organe. Cependant, les auteurs précisent que seulement 2 à 4 coupes tissulaires de l'épithélium nasal ont été examinées. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse que l'effet de dégénérescence de l'épithélium olfactif est dépendant de l'espèce exposée.

Le mécanisme d'action potentiel le plus probable du MMA dans la région olfactive débute par l'hydrolyse de la substance par des carboxylestérases en acide méthacrylique qui provoque une irritation des tissus de l'épithélium olfactif. Cependant, ce mécanisme n'explique pas nécessairement tous les effets observés. Selon une étude par inhalation chez le rat de Bratt et Hathway (1977), 10 à 20 % de la substance est déposée dans les voies aériennes supérieures où elle est métabolisée. De plus, il a été montré *in vitro* que les carboxylestérases humaines sont environ 13 fois moins actives que celles du rat. Une autre différence concerne la distribution des carboxylestérase dans les tissus, qui est beaucoup plus dispersée dans l'épithélium nasal chez l'Homme que chez le rat. La dégénérescence olfactive est rapportée dans plusieurs études chez le rat (CEFIC, 1997; Tansy, 1980b) faisant de cette espèce une espèce sensible en comparaison du chien, du hamster, et de la souris chez lesquels on voit peu d'effet voire aucun effet.

Les données disponibles chez l'Homme rapportent, en plus de certains effets (comme des maux de tête, des vertiges, des bronchites, et des altérations de l'odorat, *etc.*), des effets d'irritation du

tractus respiratoire et nasal lors d'expositions à des concentrations de MMA comprises entre 4 et 80 mg/m<sup>3</sup> (Pagniano *et al.*, 1986 ; Pickering *et al.*, 1994 ; Pausch *et al.*, 1994). Les données humaines disponibles ne rapportent pas pour autant la survenue de dégénérescence de l'épithélium olfactif, mais comme il n'a pas fait l'objet de recherche chez les sujets exposés à long terme au MMA, on ne peut exclure qu'elle puisse se produire. Il faut aussi prendre en considération le fait que les voies métaboliques du MMA sont similaires chez le rat et l'Homme.

## 5.2 Analyse des VTR existantes

La revue de la littérature a permis d'identifier 3 VTR publiées successivement par Santé Canada (1993), par l'OMS (1998), et par l'US EPA (1998, révisée en 2006). Ces 3 VTR sont basées sur les données de la même étude source (Röhm et Haas, 1979a), mais la VTR de l'US EPA apparaît comme étant la plus pertinente et est donc retenue par l'Anses comme VTR chronique par inhalation. Celle-ci a été construite en utilisant les nouvelles données publiées par Lomax (1992) et Lomax *et al.* (1997), qui ont procédé à un réexamen des coupes histologiques de l'épithélium olfactif des rats exposés.

Dans cette étude, des rats de souche F344 (70 par sexe et par niveau d'exposition) ont été exposés à des concentrations de 0, 25, 99,79 ou 396,07 ppm (ce qui correspond respectivement à 0, 102,4, 408,6, ou 1621,7 mg/m<sup>3</sup>), 6h/j, 5 jours/semaine pendant 2 ans. L'effet délétère retenu pour la VTR est une nécrose et une atrophie de l'épithélium neurogène de la muqueuse et de la sous-muqueuse qui tapissent le méat dorsal olfactif. Cet effet est probablement dû à l'acide méthacrylique produit par hydrolyse du MMA par des carboxylestérases non spécifiques.

Les données publiées par Lomax *et al.* (1997) ont permis à l'US EPA de déterminer une BMC<sub>10L95</sub> de 35 ppm (143 mg/m<sup>3</sup>). Les animaux ont été exposés 6h par jour et 5 jours par semaine. La valeur a donc été ajustée pour une exposition continue :  $143 \times (6/24) \times (5/7) = 25,6 \text{ mg/m}^3$ .

L'extrapolation entre l'animal et l'Homme a été faite en utilisant un coefficient de déposition RGDR (Regional gas deposition ratio), dont la valeur a été calculée de la façon suivante :

$$\text{Regional gas deposition ratio (RGDR)} = (Mva/Sa) / (Mvh/Sh) = 0,28$$

Avec :

- Volume par minute chez l'animal (Mva) = 0,25 L/min
- Volume par minute chez l'Homme (Mvh) = 13,8 L/min
- Surface de la région extrathoracique chez l'animal [Sa (ET)] = 11,6 cm<sup>2</sup>
- Surface de la région extrathoracique chez l'Homme: [Sh (ET)] = 177 cm<sup>2</sup>

La BMC<sub>10L95 ADJ HEC</sub> obtenue pour l'Homme est ainsi égale à  $25,6 \times 0,28 = 7,2 \text{ mg/m}^3$ . Un facteur d'incertitude global de 10 pour la variabilité inter-espèce entre le rat et l'Homme et pour la sensibilité intra-espèce est retenu par les auteurs de la VTR. La valeur de la VTR obtenue est ainsi égale à  $7,2 \text{ mg/m}^3 / 10 = 0,7 \text{ mg/m}^3$ .

**A noter que cette VTR ne protège pas des effets de sensibilisation respiratoire.**

### 5.3 Niveau de confiance

Un niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR chronique en se basant sur les 4 critères :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : moyen à fort, justifié par un corpus de données suffisant ;
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : Fort, motivé par la réévaluation spécifique des données, l'effet retenu, et la similarité de la voie métabolique chez l'Homme et par le fait qu'il a été montré dans une étude *in vitro* que les carboxylestérases humaines sont environ 13 fois moins actives que celles du rat ;. Niveau de confiance dans le choix de l'étude clé : Fort, motivé par une étude de 2 ans conduite par inhalation sur une espèce sensible ;

Niveau de confiance dans la choix de la dose critique : Fort, justifié par l'utilisation d'une BMC dans l'établissement de la dose critique.

## 6 Conclusion du CES

Le CES considère que la construction de la VTR de l'US EPA (1998) est rigoureuse et est en conformité avec la méthodologie utilisée par l'Anses pour la construction des VTR chroniques par inhalation. Cette valeur de la VTR permet de prévenir la survenue de l'effet critique le plus précoce connu lors d'une exposition à long terme et à faible dose, à savoir une atrophie de l'épithélium neurogène de la muqueuse et de la sous muqueuse qui tapissent le méat dorsal olfactif. Cet effet est probablement dû à l'action locale de l'acide méthacrylique, qui est un produit de l'hydrolyse du MMA par des carboxylestérases. Pour ces raisons le CES retient cette VTR pour l'exposition chronique par inhalation au MMA. Un niveau de confiance fort est attribué à cette VTR.

### VTR chronique par voie respiratoire pour le MMA (US EPA, 1998, révisée en 2006)

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Dégénérescence et atrophie de l'épithélium olfactif  Lomax <i>et al.</i> (1997)	$BMC_{10L95} = 143 \text{ mg/m}^3$	10	<b>VTR = 0,7 mg/m<sup>3</sup> (0,17 ppm)</b>
	<u>Ajustement temporel</u> $BMC_{10L95 \text{ ADJ}} = 143 \times (6/24) \times (5/7) = 25,6 \text{ mg/m}^3$ <u>Ajustement allométrique</u> $BMC_{10L95 \text{ ADJ HEC}} = 25,6 \text{ mg/m}^3 \times 0,28 = 7,2 \text{ mg/m}^3$	$UF_A = \sqrt{10}$ $UF_H = \sqrt{10}$	<b>Niveau de confiance Fort</b>

\* RGDR (Regional gas deposition ratio) entre l'animal et l'Homme = 0,28

**A noter que cette VTR ne protège pas des effets de sensibilisation respiratoire.**

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 08/12/2016.**

**Signature:**

Maisons-Alfort, le \_\_\_\_\_,

Au nom des experts du CES

« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »,

**M Guerbet**

**Président du CES**



## 7 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie : novembre 2016

Andersen ME, Sarangapani R, Frederick CB, Kimbell JS (1999). Dosimetric adjustment factors for methyl methacrylate derived from a steady-state analysis of a physiologically based clearance-extraction model. *Inhal. Toxicol.* 10, 899 – 926.

Andersen ME, Green T, Frederick CB, Bogdanffy MS (2002) Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for nasal tissue dosimetry of organic esters: assessing the state-of-knowledge and risk assessment applications with methyl methacrylate and vinyl acetate. *Regul. Toxicol Pharmacol.* 36, 234-45.

Andrews CP, Smith JD, Johanson WG (1979). Pulmonary effects of methyl methacrylate vapour exposure in dental students. *Clin. Res.* 27, 759A. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate".

Anses (2015) Valeurs toxicologiques de reference (VTR). Guide d'élaboration de VTR. Seconde édition. Mise à jour de septembre 2015. Anses, Maisons-Alfort. 102 p.

Bratt H, Hathway DE (1977). Fate of methyl methacrylate in rats. *Brit. J. Cancer* 36, 114-119. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

Borzelleca JF, Larson PS, Hennigar GR, Huf EG, Crawford EM, Blackwell Smith R (1964); Studies on the chronic oral toxicity of monomeric ethyl acrylate and methyl methacrylate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6, 29-36.

Burchmann S, Wheeler RH (1976). Hazard of methyl methacrylate to operating room personal. *J. Amer. Med. Ass.* 235, 2652. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

Collins JJ, Page LC, Caporossi JC, Uijtjian HM, Saipher JN (1989). Mortality patterns among men exposed to methyl methacrylate. *J. Occup. Med.* 31, 41-46. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

Cavelier C, Jelen G, Herve-Bazin B, Fousseureau J (1981). Irritation et allergie aux acrylates et methacrylates: premiere partie, monoacrylates et monomethacrylates simples. *Ann. Dermatol. Venerol.* 108, 549-556.

CEFIC (1997). Report No: CTL/P/5159. Methyl methacrylate: 28 day subchronic inhalation study in rats. CAS. 80-62-6. Central Toxicology Laboratory, Alderley Park Macclesfield, Cheshire UK. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) (1994) Methyl methacrylate; Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 60: Some industrial chemicals. Lyon, 445-474.

Cromer J and Kronoveter K (1976). A study of methyl methacrylate exposures and employee health in five cast sheet plants; NIOSH, Cincinnati OH. In "Rapport EU-RAR, 2002; Methyl methacrylate"

Crout DHG, Lloyd EJ, Singh J (1982). Metabolism of methyl methacrylate: evidence for metabolism by the valine pathway of catabolism in rat and man. *Xenobiotica* 12, 821-829. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

DECOS (Dutch expert Committee on Occupational Safety) - Health Council of the Netherlands; 2011; Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit

ECHA (2016) <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.001.180>; consulté en septembre 2016

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (1994). Methyl Methacrylate. CAS No. 80-62-6. Joint Assessment of Commodity Chemicals No. 30, ECETOC, Brussels.

EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate

Fakhouri J, Aftimos G, Hilal G, Sarkis R. (2008a); The effects of methyl methacrylate monomer on testosterone level in male rats. An experimental study. *J Med Liban*; 56(1): 11-15. In "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"

Fakhouri J, Sarkis R, Chababi-Atallah M, Aftimos G. (2008b); Toxic effects of methyl methacrylate monomer on male genital tissues. In vitro study in rats. *J Med Liban*; 56(1): 22-26. In "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"

Fedetova IV (1997). Occupational contact of women with methyl methacrylate and the negative tendency in the process of child bearing. *Gig. Sanit.* 4, 19-21. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

Fisher AA (1978). Paresthesia of the fingers accompanying dermatitis due to methylmethacrylate bone cement. *Contact Dermatitis* 5, 56-57. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

Fries IB, Fisher A, Salvati EA (1975). Contact dermatitis in surgeons from methylmethacrylate bone cement. *J. Bone Joint Surg.* 7, 547-549. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

Harkema JR, Carey SA, Wagner JG. The nose revisited: a brief review of the comparative structure, function, and toxicologic pathology of the nasal epithelium. *Toxicol Pathol* 2006; 34(3): 252-269.

ICI (1976). Methyl methacrylate monomer: Teratogenicity in the rabbit. Unpublished results; ICI; In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate" In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

OMS (1998) Methyl methacrylate.

Jaakkola MS, Leino T, Tammilehto L, Ylostalo P, Kuosma E, Alanko K. Respiratory effects of exposure to methacrylates among dental assistants. *Allergy* 2007; 62(6): 648-654. In "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"

JRC (2002); Institute for Health and Consumer Protection. European Chemicals Bureau. Methylmethacrylate. Summary. Risk Assessment Report.

Karpov (1954, 1955). cited in ECETOC; Joint Assessment of commodity chemicals No. 30, February 1995, p 89. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

Korczynski RE (1998). Occupational Health Concerns in the Dentene Industry. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 13, 299-303. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

Lomax LG (1992). Histopathological evaluation of nasal cavities from Fisher 244 rats exposed to methyl methacrylate vapour for two years; R öhm and Haas, Spring House, PA.

Lomax LG, Krivanek ND, Frame SR (1997). Chronic inhalation toxicity and oncogenicity of methyl methacrylate in rats and hamsters. *Food Chem. Toxicol.* 35, 393-407.

Kassis V, Vedel P, Darre E (1984). Contact dermatitis to methyl methacrylate. *Contact Dermatitis* 11, 26-28. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

Mainwaring G, Foster JR, Lund V, Green T (2001) Methyl methacrylate toxicity in rat nasal epithelium: studies of the mechanism of action and comparisons between species. *Toxicology* 158,109-18.

Makarov IA (1984). Sexual disorders in male workers occupationally exposed to ethylmethacrylate and vinylchloride. *Gigiena Truda* 6, 19-23. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

- Marez, T., Edmé, J.L., Boulenguez, C., Shirali, P., Haguenoer, J.M. (1993). Bronchial Symptoms and Respiratory Function in Workers Exposed to Methylmethacrylate. *British Journal of Industrial Medicine*, 50, 894-897. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"
- McLaughlin, R.E., Reger, S.I., Barkalow, J.A., Allen, M.S., Difazio, C.A. (1978). Methylmethacrylate: A Study of Teratogenicity and Fetal Toxicity of the Vapor in the Mouse. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 60A, 355-358. In "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"
- Monroe CB, Macherione D, Defonso L, Weiss W (1981). Respiratory health of workers in a chemical manufacturing plant. *Am. Rev. Respir. Dis.* 123, 145. In "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"
- Muttray A, Gosepath J, Brieger A, Faldum C, Zagar O, Mayer-Popken D, Jung B, Roßbach, W. Mann S, Letzel; (2015). No acute effects of an exposure to 50 ppm methyl methacrylate on the upper airways. *Int Arch Occup Environ Health* ; 88:1043–1051
- Muttray A, Schmitt B, Klimek L (1997). Effects of methyl methacrylate on the sense of smell. *Central Europ. J. Occup. Environ. Med.* 3, 58-66.
- Nicholas CA, Lawrence WH, Autian J (1979). Embryotoxicity and Fetotoxicity from Maternal Inhalation of Methyl Methacrylate Monomer in Rats. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 50, 451-458. In "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"
- NTP (1986) Technical Report on Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyl Methacrylate (CAS NO. 80-62-6) in F344/N Rats and B6C3F, Mice (inhalation studies). NTP Technical Report 314, NIH Publication No. 87-2570, 202 pp.
- Nyquist G (1958). Sensitivity to methyl methacrylate. *Trans. Royal School Dent.* 1, 36-51. In "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"
- Pagniano, R., Scheid, R., Kos, D. (1986). Methylmethacrylate Vapor in a Preclinical Dental, in: "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"
- Paulet G, Desbrousses S, Toulouse P (1979). Toxicologie du methacrylate de methyle. Evolution de sa concentration dans le sang chez le lapin et le chien in vivo. *Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Sec. Soc.* 40, 604-611.
- Pausch FE, Jacobi S, Clajus P & Lehr H (1994). Medical examination of workers in acrylic sheet production exposed to methyl methacrylate. Rapport non publié, R öhm GmbH, Darmstadt, Germany. in: "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"
- Pickering C, Niven R, Simpson J (1993). Study of the prevalence of occupational asthma at the ICI acrylics site at Darwen, Lancashire. Rapport non publié, North West Lung Centre, Manchester, UK. in: "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"
- Prakova GR. Monitoring of acid-base status of workers at a methyl methacrylate and polymethyl methacrylate production plant in Bulgaria. *AIHA J (Fairfax, Va)* 2003; 64(1): 11-16. in: "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"
- Raje RR, Ahmad S, Weisbroth SH (1985). Methyl methacrylate: tissue distribution and pulmonary damage in rats following acute inhalation. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 50, 151-154. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"

- Röhm and Haas (1979a). Two-year vapour inhalation safety evaluation study of methyl methacrylate in rats, histopathology of the nasal turbinates. Prepared by Research Pathology Services. Röhm and Haas, Spring House, PA. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"
- Röhm and Haas (1979b). Methyl methacrylate: Three-month subchronic vapour inhalation safety evaluation study in beagle dogs. Röhm and Haas, Spring House, PA. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"
- Röhm and Haas (1982). Acute oral LD50 range finding rat, acute dermal LD50 range finding rabbit, acute skin irritation range finding rabbit 4-hr contact, acute eye irritation range finding rabbit. Test substance methyl methacrylate - 10 ppm Topanol A. Rep. 82R 0133. Röhm and Haas, Philadelphia, PA. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"
- Röhm and Haas (1991). Methyl methacrylate: Inhalation developmental toxicity study in rats. Report No. 90R-056 A. Röhm and Haas, Spring House, PA. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"
- Santé Canada (1993). Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. Methacrylate de méthyle.
- Singh AR, Lawrence WH, Autian J (1972). Embryonic-Fetal Toxicity and Teratogenic Effects of a Group of Methacrylate Esters in Rats. *J. Dent Res.* 51, 1632-1638. In "Methyl methacrylate; Health-based recommended occupational exposure limit; DECOS, 2011"
- Spealman CR, Main RJ, Haag HB, Larson PS (1945). Monomeric methyl methacrylate studies on toxicity. *Ind. Med.* 14, 292-298. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"
- Svartling N, Pfäffli P, Tarkkanen L (1986). Blood levels and half-life of methyl methacrylate after tourniquet release during knee arthroplasty. *Arch. Orthop. Traum. Surg.* 105, 36-39. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"
- Tansy, M.F., Hohenleitner, F.J., Landin, W.E., Kendall, F.M. (1980a). Chronic Biological Effects of Methyl Methacrylate Vapor II. Body and Tissue Weights, Blood Chemistries, and Gross Metabolic Performance in the Rat. *Environmental Research*, 21, 108-116. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"
- Tansy, M.F., Hohenleitner, F.J., White, D.K., Oberly, R., Landin, W.E., Kendall, F.M. (1980b). Chronic Biological Effects of Methyl Methacrylate Vapor III. Histopathology, Blood Chemistries, and Hepatic and Ciliary Function in the Rat. *Environmental Research*, 21, 117-125. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"
- Tansy, M.F., Kendall, F.M. (1979). Update on the Toxicity of Inhaled Methyl Methacrylate Vapor. *Drug and Chemical Toxicology*, 2, 315-330. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"
- Tomenson JA, Carpenter AV, Pemberton MA. Critical review of the epidemiology literature on the potential cancer risks of methyl methacrylate. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78(8): 603-612.
- US EPA – IRIS (1998), révisé en juin 2006; Toxicological review of methylmethacrylate.
- Walker AM, Cohen AJ, Loughlin JE, Rothman KJ, DeFonso LR (1991). Mortality from cancer of the colon or rectum among workers exposed to ethylacrylate and methyl methacrylate. *Scand. J. Work Environ. Health* 17, 7-19. In "EU-RAR, 2002; Risk assessment report; Methyl methacrylate"
- Ward RJ and Heylings JR, (1993); Methyl methacrylate: in vitro absorption through human epidermis: Zeneca Central Toxicology Lab., CEFIC Methylacrylates Toxicology Committee, Brussels. In "Rapport EU-RAR, 2002; Methyl methacrylate"

---

## **ANNEXES**

---

## Annexe 1 : Lettre de saisine

2015 -SA- 0 2 5 1

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA  
SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMESDirection générale de la santé  
N° 156.MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DU  
DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE L'ÉNERGIE

Direction générale de la prévention des risques

COURRIER ARRIVE

11 DEC. 2015

DIRECTION GENERALE

Paris, le 23 NOV. 2015

Le Directeur général de la santé  
La Directrice générale de la prévention  
des risques

à

Monsieur le Directeur général  
de l'Agence nationale de sécurité  
sanitaire de l'alimentation, de  
l'environnement et du travail (ANSES)

**OBJET :** Saisine relative à l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour certaines substances présentes dans l'air intérieur de logements voisins de salons de manucure et de pose de vernis à ongles.

**P.J. :** Courrier de la préfecture de police de Paris en date du 30 juillet 2015

Par courrier en date du 30 juillet 2015, la préfecture de police de Paris a appelé l'attention de nos services sur les potentiels risques sanitaires associés à la dégradation de la qualité de l'air intérieur de logements voisins de salons de manucure et de pose de vernis à ongles. Cette préoccupation fait suite à une trentaine de plaintes reçues par la préfecture de police depuis 2013 pour des nuisances olfactives.

La préfecture de police de Paris, qui dispose d'un laboratoire central habilité, a ainsi effectué des mesures de polluants dans l'air intérieur de ces logements. Des concentrations importantes en composés organiques volatils tels que le méthacrylate de méthyle, l'acétate d'éthyle et l'acétate de butyle ont pu être relevées. Pour certaines de ces substances, il n'existe pas de valeur toxicologique de référence (VTR) pour la voie d'exposition par inhalation. Il est donc à ce jour impossible d'évaluer le risque sanitaire encouru par les populations vivant dans ces logements, aux concentrations rencontrées dans leur logement.

Nous souhaiterions donc que vous puissiez procéder à l'identification des VTR utilisables pour une exposition par inhalation aux substances *sus citées* ou à leur construction si celles-ci sont inexistantes dans la littérature ou non appropriées à la voie d'exposition considérée.

Cette saisine viendra, par ailleurs, compléter les travaux que vous menez actuellement, à la demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), relatifs à l'évaluation des risques liés aux expositions des professionnels aux produits utilisés dans les activités de soin et de décoration de l'ongle.

1

Nous vous invitons à cette occasion à nous signaler toute substance, non identifiée par la préfecture de police de Paris, qui pourrait présenter un risque pour la santé des personnes vivant dans les logements voisins et à établir le cas échéant, les VTR associées.

Au vu de ces analyses, nous vous remercions de nous indiquer également s'il existe une à plusieurs substances, « traceurs » de ces activités à mesurer prioritairement et sur lesquelles il serait envisageable de baser les évaluations de risque sanitaire le cas échéant.

Dans un second, temps, au vu des VTR proposées au regard des concentrations mesurées dans les logements, nous pourrions être amenés à vous saisir à nouveau afin de procéder à une évaluation des risques sanitaires.

Nous vous remercions de bien vouloir nous indiquer, dans les meilleurs délais, les modalités de réponse à cette saisine dont le rendu est attendu pour la fin 2016, avec un rendu intermédiaire pour la mi-2016.

Le Directeur général  
de la santé

Professeur Benoît VALLET

La Directrice générale de la prévention  
des risques



## Annexe 2 : VTR chroniques par voie orale

Organisme, année	US EPA, 1988. Révisée en juin 2006	Santé Canada, 1993	OMS, 1998
<b>Valeur VTR</b>	1,4 mg/kg/j	0,05 mg/kg/j pc	1,2 mg/kg/j pc
<b>Effet critique</b>	Absence d'effet	↑ masse du rein (petit groupe de rat)	Absence d'effet
<b>Espèce</b>	Rats Wistar	Rats Wistar	Rats Wistar
<b>Voie d'exposition</b>	Eau de boisson	Eau de boisson	Eau de boisson
<b>Durée d'exposition</b>	2 ans	2 ans	2 ans
<b>Dose critique source</b>	NOAEL = 2 000 mg/L x 0,0313 L/j /0,462 kg= 136 mg/kg/j	NOEL = 60 ppm (5 mg/kg/j pc) LOAEL= 2 000 ppm (146 mg/kg/j)	NOAEL = 121 mg/kg/j pc (mâles)
<b>UF</b>	100 UF <sub>H</sub> = √10 UF <sub>A</sub> = √10 UF <sub>D</sub> = 10	100 F <sub>H</sub> = 10 UF <sub>A</sub> = 10	100 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>A</sub> = 10
<b>Niveau de confiance</b>	Étude : faible à moyen Base de données : faible à moyen VTR : faible à moyen	/	/
<b>Etude source</b>	Borzelleca <i>et al.</i> , 1964	Borzelleca <i>et al.</i> , 1964	Borzelleca <i>et al.</i> , 1964







Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
14 rue Pierre et Marie Curie  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) / [@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)