

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 174

### Azide de sodium

#### Formule

NaN<sub>3</sub>

#### Numéro CAS

26628-22-8

#### Famille chimique

Composés du sodium

#### Formule éclatée



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

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Atteinte testiculaire et de la spermatogénèse, diminution de la production de testostérone par voie intrapéritonéale (souris)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Augmentation de fréquence des phases atypiques des cycles œstraux (rat)
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : données insuffisantes (effet uniquement en présence de toxicité maternelle)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : données insuffisantes (effet uniquement en présence de toxicité maternelle)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

**Légende**  Pas d'effet  Pas d'évaluation possible  Preuves limitées d'un effet  Preuves suffisantes d'un effet

#### Synonymes

*Azoture de sodium*

#### Names / Synonyms

*Sodium azide ; Hydrazoic acid, sodium salt*

#### FT INRS

Pas de fiche

#### Biotox

Pas de fiche

#### [Glossaire](#)

### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classée IARC : non classée
<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classée
<b>Classification Reproduction</b>	UE : non classée
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VLEP 8h : 0,1 mg/m <sup>3</sup> (Valeur réglementaire contraignante en France)

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme :</b> poudre cristalline incolore.
	<b>Solubilité :</b> soluble dans l'eau (40,2 g / 100 g) et l'ammoniaque.
	<b>Volatilité :</b> -
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 65,01</li> <li>• pKa : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log K_{ow} = -</math></li> </ul>
	<b>Autre :</b> -
	<b>Facteur de conversion :</b> 1 ppm = 2,7 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'exposition :</b> essentiellement respiratoire (sous forme d'aérosols et de poussières) et cutanée.
	<p><b>Métabolisme :</b></p> <p>On ne dispose d'aucune donnée quantifiée chez l'homme. Il semblerait toutefois que l'azide de sodium soit efficacement absorbé par le tractus gastro-intestinal (hypotension chez un patient provoquée 45 à 60 s. après l'ingestion d'une dose de 1,3 mg). Son degré de pénétration cutanée sur la peau non lésée n'est pas documenté chez l'homme.</p> <p>Chez l'animal, l'absorption par les voies digestive et respiratoire est rapide et efficace. Des résultats contradictoires sont décrits dans la littérature pour les expositions par voie cutanée.</p> <p>Après absorption orale, il est rapidement métabolisé, principalement dans le foie, pour former majoritairement de l'acide nitrique. On ne retrouve plus de trace d'azide de sodium dans le plasma 24 h après administration par voie orale de 40 mg/kg chez le rat. Il franchit la barrière hémato-encéphalique et les anions azide peuvent être transformés en oxyde nitrique dans le cerveau.</p> <p>Sa présence dans le lait maternel ou son passage transplacentaire ne sont pas documentés.</p>
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox, accessible par le lien positionné en 1 <sup>ère</sup> page. Dans le cas contraire, les indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

<b>Principales données humaines</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
	<i>Étude</i> : - <i>Population</i> : -  <i>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : - <i>Mesure des expositions</i> : -
	<i>Choix de l'effet analysé</i> : -  <i>Puissance</i> : -  <i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -
	<b>Résultats</b>
	-
<b>Synthèse des données humaines</b>	
Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée.	

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for sodium azide. SCOEL/SUM/51. European Commission, 2009 ( <a href="http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6691&amp;langId=en">http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6691&amp;langId=en</a> ).	<i>Étude</i> : - <i>Voie d'exposition</i> : - <i>Animal</i> : - <i>Sexe</i> : - <i>Substance</i> : -  <i>Doses</i> : - <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : - <i>Méthode OCDE</i> : - <i>Cotation Klimisch</i> : -
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	Chez le rat, l'administration orale de 5 et 10 mg/kg d'azide de sodium pendant une période d'un an (5 jours/semaine) n'a pas altéré significativement la longueur et la fréquence des cycles œstraux des femelles, mais une augmentation de la fréquence des phases « mal déterminées ou atypiques » du cycle œstral (c'est à dire ne ressemblant pas à des phases œstrales du cycle) a été mentionnée (NTP, 1991).
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
El-Shenawy NS, AL-Harbi MS, Hamza RZ - Effect of vitamin E and selenium separately and in combination on biochemical, immunological and histological changes induced by sodium azide in male mice. <i>Exp Toxicol Pathol.</i> 2015 ; 67 (1) : 65-76.	<i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (30 jours) <i>Voie d'exposition</i> : intrapéritonéale <i>Animal</i> : souris (IRC) <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : azide de sodium  <i>Doses</i> : 0, 1, 5 et 17,5 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : 1 injection par jour <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -  <i>BPL</i> : - <i>Méthode OCDE</i> : - <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	Le traitement a entraîné des altérations des tubes séminifères, une atrophie testiculaire, une azoospermie, une atteinte de la spermatogénèse, ainsi qu'une diminution significative de la concentration de testostérone. Ces effets ont été observés aux 3 doses, mais ont été plus marqués aux 2 plus fortes doses de 5 et 17,5 mg/kg/j.

### Synthèse des données animales (fertilité)

Les effets de l'azide de sodium sur la fertilité ont été peu étudiés. Chez la souris mâle, par voie intrapéritonéale, une atteinte de la spermatogénèse, une atrophie testiculaire et une diminution de la production de testostérone ont été mises en évidence. Chez le rat femelle, par voie orale, une augmentation de la fréquence des phases atypiques du cycle œstral a été rapportée.

#### Références bibliographiques

Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for sodium azide. SCOEL/SUM/51. European Commission, 2009 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6691&langId=en>).

#### Protocole

Étude : -

Voie d'exposition : -

Animal : -

Sexe : -

Substance : -

Doses : -

Modalité de traitement : -

Traitement pendant la période de gestation : -

BPL : -

Méthode OCDE : -

Cotation Klimisch : -

#### Description des principaux effets observés

##### Toxicité sur le développement

Les effets de l'azide de sodium sur le fœtus ont été examinés dans une étude où les hamsters ont été exposés par voie sous-cutanée par l'intermédiaire de mini pompes osmotiques (Sana et al., 1990 a,b). Une toxicité embryonnaire a été observée à des doses entraînant une toxicité maternelle (HSE, 2000). Chez le rat, la toxicité de l'azide de sodium sur le développement a été évaluée dans une étude où les femelles ont été exposées par gavage à des doses de 0, 1, 5 ou 17,5 mg/kg/j (Faqi et al., 2008) du 6<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de gestation. La dose de 17,5 mg/kg/j a dû être réduite à 10 mg/kg/j en raison d'une forte mortalité maternelle. À la fin de l'étude, une baisse de la croissance pondérale et une diminution de la prise de nourriture ont été décrites chez les femelles survivantes du groupe exposé à 17,5/10 mg/kg/j. Dans les autres groupes, aucune toxicité maternelle associée au traitement n'a été observée. En dehors d'une baisse de poids des fœtus exposés *in utero* à la plus forte dose, le traitement par l'azide de sodium n'a pas eu d'incidence sur la croissance fœtale ou l'apparition de variations et/ou de malformations. La dose sans effet (NOAEL) sur la toxicité maternelle et le développement est de 5 mg/kg/j.

### Synthèse des données animales (développement)

L'azide de sodium est sans effet sur le développement de l'embryon et/ou du fœtus à des doses non toxiques pour les mères (NOAEL 5 mg/kg/j chez le rat par voie orale).

#### Autres données pertinentes

Les effets mutagènes n'ont pas été testés sur cellules germinales *in vivo* chez le mammifère.

Chez la drosophile, le métabolite de l'azide de sodium, l'azidoalanine, a des effets mutagènes à tous les stades de la spermatogénèse, alors que l'azide de sodium n'en a pas (Sadiq, MF, Owais WM – Mutagenicity of sodium azide and its metabolite azidoalanine in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2000 ; 469 (2) : 253-57).

Chez la mouche (*Musca domestica*), l'infécondité a été de 72,3 % lorsque les 2 sexes ont été exposés (1 mg/ml) et de 33,1 % lorsque seuls les mâles ont été traités (test de dominance létale positif) (Thakur J N, Mann SK – Infecundity and dominant lethal mutations induced in *Musca domestica* L. by sodium azide (NaN<sub>3</sub>) *Experientia*, 37, 1981, 824-825. In: Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for sodium azide. SCOEL/SUM/51. European Commission, 2009 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6691&langId=en>).

## COMMENTAIRES

- Les effets de l'azide de sodium sur la reproduction ou le développement n'ont pas été étudiés chez l'homme, aussi bien en milieu professionnel que dans le cadre d'expositions environnementales.
- Aucune étude de reproduction sur 1 ou plusieurs générations n'a été réalisée avec l'azide de sodium. Il a été retenu un niveau de preuve limité d'un effet sur la fertilité au vu des résultats observés dans 2 études ;
  - Etude sur 1 an chez le rat, par voie orale, où seule une augmentation des phases atypiques du cycle oestral a été observée (NTP).
  - Etude par voie intrapéritonéale chez la souris, où il a été observé une atteinte des fonctions endocrines et exocrines du testicule (atteinte de la spermatogénèse, atrophie testiculaire, diminution de la production de testostérone) (El Shenawy, 2015).
- Aucun effet sur le développement prénatal (survie, croissance fœtale, malformations) n'a été observé chez des rats traités pendant l'organogénèse par voie orale (jusqu'à 5 mg/kg/j) et chez des hamsters par voie sous-cutanée (82 mg/kg/j). La toxicité maternelle sévère, au-delà de ces doses, ne permet pas d'évaluer les effets sur le développement. Par ailleurs, une étude, réalisée sur des utérus isolés de rats, a mis en évidence un blocage complet aux faibles concentrations d'azide de sodium (0,2 à 1,8 mM) des « contractions toniques » utérines provoquées par l'ocytocine, et de l'activité de contraction rythmique spontanée de l'utérus. Une atteinte plus modérée des « contractions phasiques » a aussi été observée, à plus forte dose (16,2 mM) (Milovanovic SR, Varagic VM – Comparative effects of sodium azide and aminophylline on the rat isolated uterus during muscle activation. *J Pharm Pharmacol.* 1985 ; 37 (6) : 423-24).

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

L'azide de sodium a été testé selon des études non conformes aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. Une atteinte de la spermatogénèse, une atrophie testiculaire et une diminution de la production de testostérone ont été mises en évidence chez la souris mâle, par voie intrapéritonéale. Une augmentation du nombre de phases atypiques du cycle oestral a été rapportée chez le rat femelle par voie orale. Ces effets sont considérés comme des signaux d'alerte douteux.

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

### Exposition durant la grossesse

L'azide de sodium n'a pas été testé conformément aux règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Dans les études réalisées, l'azide de sodium est sans effet sur le développement de l'embryon et du fœtus à des doses non toxiques pour les mères.

Du fait de l'absence de donnée suffisante permettant de détecter des signaux d'alerte, il est conseillé de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP ou VLB), soit 0,01 mg/m<sup>3</sup> si l'on considère la VLEP 8h réglementaire contraignante en France.

En présence de signes de toxicité chez la femme enceinte, et/ou si la valeur de 0,01 mg/m<sup>3</sup> est dépassée, il est conseillé de demander un avis spécialisé.

### Exposition durant l'allaitement

Aucune étude n'a été conduite chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Par ailleurs la présence dans le lait maternel n'est pas documentée. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à l'azide de sodium. En cas d'exposition accidentelle, une consultation pédiatrique est conseillée.

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

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-5 du Code du travail). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source et, en dernier lieu, des mesures de protection individuelle doivent être proposées.