

FICHE DEMETER

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

N° DEM 090

Chlorures de benzalkonium

Formule

$[C_6H_5CH_2N^+(CH_3)_2R]Cl^-$

R=radicaux « alkyl » C₈ à C₁₈

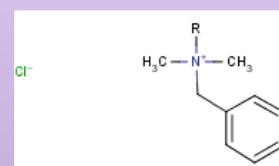
Numéro CAS

8001-54-5

Famille chimique

Ammonium quaternaire

Formule éclatée



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

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

Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

Synonymes

Chlorures d'alkyldiméthylbenzylammonium

Names / Synonyms

Alkyldimethyl(phenylmethyl) quaternary ammonium chlorides ; Benzalkonium chloride

FT INRS

N° 253

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

Pas de fiche

Glossaire

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé.
Valeurs limites d'exposition professionnelle	Pas de donnée disponible.

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : peut se présenter sous forme de poudre amorphe, de paillettes gélatineuses ou de gel épais de couleur blanche à jaunâtre (très hygroscopique).
	Solubilité : très soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone ; légèrement soluble dans le benzène et pratiquement insoluble dans l'éther.
	Volatilité : -
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : de 283 à 423 • Pka : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : -
	Autre : produit stable dans les conditions normales de température et de pression ; livré le plus souvent en solution aqueuse à 50 % ou en solution hydroalcoolique à 80 % (isopropanol/eau).
Toxicocinétique	Facteur de conversion : -
	Voies d'expositions : essentiellement cutanée et respiratoire (aérosols).
	Métabolisme : dans l'espèce humaine, il est faiblement mais rapidement absorbé par la peau (il ne dépasserait pas le stratum corneum) et le tractus gastro-intestinal. L'absorption par les voies aériennes n'est pas documentée. Après absorption orale, il se distribue dans le sang, le foie, les poumons et les reins. La concentration pulmonaire et rénale est 10 fois supérieure à celle du sang suggérant, pour ces organes, un rôle de réservoir et de cible. La demi-vie sanguine est comprise entre 1h30 et 2 heures (Fiche INRS 253). Il est éliminé lentement dans l'urine et les fèces sous forme inchangée, sans métabolisation préalable. La présence de chlorure de benzalkonium n'a jamais été détectée dans le lait maternel. Par ailleurs, son poids moléculaire élevé suggère un faible risque de passage dans le lait maternel.
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

Synthèse des données humaines

Aucune étude réalisée en milieu professionnel ne permet d'évaluer les effets des chlorures de benzalkonium sur la reproduction ou le développement. Par ailleurs, il existe un usage de ces produits en thérapeutique clinique (ovules spermicides contenant 0,35 mg de chlorures de benzalkonium/kg masse corporelle/application).

Principales données animales

Références bibliographiques	Protocole	
Dimethyl benzyl ammonium chloride. Summary of toxicology data. California Environmental Protection Agency, 1997 (http://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/toxsums/pdfs/1846.pdf).	<i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations <i>Voie d'exposition</i> : orale (nourriture) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle/mâle <i>Substance</i> : alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride (ADBAC) (pureté 81, 09 %)	<i>Doses</i> : 300, 1 000 et 2 000 ppm <i>Modalité de traitement</i> : non précisée <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : non précisée <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4
	Description des principaux effets observés Les effets du traitement se sont limités à la plus forte dose par une réduction significative de la consommation de nourriture, principalement au cours des périodes précédant les accouplements pour les générations parentales F0 et F1, ainsi qu'au cours de la gestation chez les femelles F1. Une baisse de poids a également été observée chez les petits F1 et F2 à la fin de la période de lactation et au cours du sevrage. Les auteurs ont déterminé des valeurs de DSENO de 1 000 ppm pour la toxicité maternelle et 2 000 ppm pour la fertilité. Dans une récente revue de l'EPA's (Draft. Alkyl Dimethyl Benzyl Ammonium Chloride (ADBAC). Preliminary Risk Assessment. Arlington : EPA ; 2006 : 64 p.), des valeurs de DSENO de 65,4 mg/kg/j pour les mâles et de 79,9 mg/kg/j pour les femelles de génération F1 ont pu être déterminées à partir des données brutes de cette même étude (données brutes indisponibles dans la littérature).	
Références bibliographiques	Protocole	
Dimethyl benzyl ammonium chloride. Summary of toxicology data. California Environmental Protection Agency, 1997 (http://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/toxsums/pdfs/1846.pdf).	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride (ADBAC) (pureté 81,09 %)	<i>Doses</i> : 25, 50, 100, 200 et 400 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4
	Description des principaux effets observés Une forte mortalité a été observée dans les deux groupes les plus exposés. Une toxicité maternelle, se traduisant par une humidité péri-orale et une respiration audible, a également été décrit chez les femelles exposées à 100 mg/kg/j. Aucune toxicité fœtale n'a été décrite. À noter, cependant, que les fœtus n'ont pas bénéficié d'un examen des viscères et du squelette. La DSENO sur la toxicité maternelle est de 50 mg/kg/j et de 100 mg/kg/j sur le développement.	

Références bibliographiques	Protocole
<p>Dimethyl benzyl ammonium chloride. Summary of toxicology data. California Environmental Protection Agency, 1997 (http://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/toxsums/pdfs/1846.pdf).</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Doses</i> : 1, 3 et 9 mg/kg/j <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Animal</i> : lapin <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j18 <i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : non <i>Substance</i> : alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride (ADBAC) (pureté 81,09 %) <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4</p> <hr/> <p>Description des principaux effets observés</p> <p>À la plus forte dose, 1 femelle sur 16 a présenté les symptômes caractéristiques d'une toxicité au chlorure de benzalkonium (hypoactivité, respiration audible, etc.).</p> <p>Les auteurs ont décrit une faible augmentation de la fréquence de malformations (dilatation des ventricules latéraux du cerveau) et de variations (faible ossification du squelette) sur les fœtus des groupes exposés à 3 ou 9 mg/kg/j (Fiche INRS 253).</p> <p>Les auteurs ont déterminé des valeurs de DSENO de 3 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et de 1 mg/kg/j pour le développement.</p>
<p>Synthèse des données animales</p>	
<p>Les effets ont uniquement été étudiés par voie orale, à des doses le plus souvent toxiques pour les mères. Le chlorure de benzalkonium n'est pas embryo ou fœtotoxique chez le rat. Des effets tératogènes ont uniquement été observés chez le lapin (faible qualité des études en général).</p>	
<p>Autres données pertinentes</p>	<p>Test <i>in vitro</i> négatif sur cellules ovariennes de Hamster chinois (CHO) (California Environmental Protection Agency, 1997). Utilisé comme spermicide dans l'espèce humaine.</p>

COMMENTAIRES

- Les effets de l'exposition des chlorures de benzalkonium par une voie usuelle en milieu professionnel ne sont pas documentés dans l'espèce humaine.
- Chez l'animal, les études sur la reproduction et le développement décrites dans la littérature ne permettent pas de faire une évaluation adéquate (manque de précision dans la description des études). L'absence d'effet sur la reproduction et le développement (en dehors du lapin) demande à être confirmée par de nouvelles études.
- D'autres études ont été réalisées par d'autres voies qui n'ont pas été retenues dans l'analyse de cette fiche (cf. fiche INRS 253).
- Des essais cliniques ont été réalisés chez des femmes enceintes porteuses du virus HIV afin de limiter la contamination materno-fœtale en fin de grossesse : le traitement aux chlorures de benzalkonium s'est révélé peu efficace. Il faut noter lors de ces essais que le traitement (par voie vaginale) ne s'est pas révélé toxique pour le fœtus ou la mère.
- Par ailleurs, l'activité spermicide chez l'homme est observée à partir de concentrations à 0,025 % de chlorures de benzalkonium.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le chlorure de benzalkonium a été testé dans une étude non conforme aux règles permettant de détecter un signal d'alerte d'atteinte à la fertilité. En effet, une étude sur 2 générations a été publiée, ne montrant pas d'effet sur la fertilité. Mais la qualité méthodologique de cette étude n'est pas évaluable.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. À noter que le chlorure de benzalkonium est un produit peu volatil et mal absorbé. Il est en plus fortement irritant. Son exposition sous forme d'aérosol, en dehors d'un phénomène accidentel, est donc peu probable. Si nécessaire une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits

Exposition durant la grossesse

Le chlorure de benzalkonium a été testé dans des études non conformes aux règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Une de ces études, chez le lapin, a montré des effets tératogènes. Ces effets peuvent être considérés comme un signal d'alerte douteux. Nous rappelons que le chlorure de benzalkonium est un produit peu volatil et mal absorbé. Il est en plus fortement irritant. Son exposition sous forme d'aérosol, en dehors d'un phénomène accidentel, est donc peu probable.

Du fait de signaux d'alerte bien que douteux, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP et/ou VLB).

Exposition durant l'allaitement

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

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

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

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Chlorure de benzalkonium (2007, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
IUCLID	Aucun
Etiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
CSST	01/02/2001
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
IRSST	Aucun
Arbete och Hälsa	Aucun
TOXNET HSDB CCRIS GENE-TOX IRIS	14/02/2003 12/04/2006 Aucun Aucun
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio Toxline DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
INCHEM ICSC EHC CICADS HSG PIM SIDS	07/2006 Aucun Aucun Aucun 07/1999 Aucun
NIOSH HEALTH GUIDELINES POCKET GUIDE RTECS (par pocket guide)	Aucun Aucun Aucun
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 1998
Ouvrages de toxicologie Patty's toxicology Lauwerys SAX'S	Aucun Aucun 2004

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