

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



# Profil toxicologique du **cis-CTAC**

(n° CAS 51229-78-8)

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



# Profil toxicologique du cis-CTAC

(n° CAS 51229-78-8)

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

---

**Profil toxicologique**  
**Cis-CTAC (n°CAS 51229-78-8)**

---

**Saisine n°2009-SA-0331**

**RAPPORT**  
**d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisés**  
**« Évaluation des risques liés aux substances chimiques »**

**Groupe de travail**  
**« Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 »**

**Décembre 2011**

## Mots clés

---

Cis-CTAC, effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence

## SOMMAIRE

<b>Abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>5</b>
1. Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	6
2. Identification de la substance.....	7
<b>2.1 Généralités.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2 Propriétés physico-chimiques.....</b>	<b>9</b>
<b>2.3 Réglementation et classification .....</b>	<b>9</b>
3. Valeurs toxicologiques de référence existantes.....	11
4. Evaluations européennes ou internationales .....	12
5. Toxicocinétique .....	13
6. Toxicité .....	14
<b>6.1 Toxicité sur la reproduction et le développement .....</b>	<b>14</b>
<b>6.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques.....</b>	<b>16</b>
<b>6.3 Toxicité chronique et cancérogénicité.....</b>	<b>16</b>
<b>6.4 Autres données .....</b>	<b>17</b>
<b>6.5 Mécanisme d'action .....</b>	<b>18</b>
7. Résumé du profil toxicologique.....	19
8. Conclusion .....	21
9. Bibliographie .....	22
<b>Annexe :.....</b>	<b>25</b>

## Abréviations

ATP	Adaptation to Technical Progress
BKH	Consulting Engineers
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
BMD	Benchmark dose
Cal EPA	California Environmental Protection Agency
CAS	Chemical Abstracts Service
CE	Commission européenne
DHI	BKH Consulting Engineers
DJA	Dose Journalière Admissible
ED	Effective Dose
EFSA	European Food Safety Authority
EINECS	European Inventory of Existing Commercial chemical Substances
ELINCS	European List of Notified Chemical Substances
ENEL	Estimated No-Observed-Effect Level
ER	Récepteur aux œstrogènes
ER $\alpha$	Récepteur $\alpha$ aux œstrogènes (ou Estrogen Receptor $\alpha$ )
ERS	Evaluation des Risques Sanitaires
ERU	Excès de Risque Unitaire
FAO	Food and Agriculture Organization
FI	Facteur d'Incertitude
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC50	Inhibitory Concentration 50
GD	Gestation Day (Jour de Gestation)
GT	Groupe de travail
LED	Lower bound of Effective dose
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
NOAEL	No observed adverse effect level
NOEL	No observed effect level
NTP	National Toxicology Program
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
RfD	Reference dose
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
TP	Type de Produit
US EPA	United States Environmental Protection Agency

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identité de la substance _____	7
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du quaternium 15 _____	9
Tableau 3 : Classification et limites de concentration _____	10
Tableau 4 : Types de produits pour lesquels l'usage doit être évalué dans le cadre de la directive biocides 98/8/CE _____	10
Tableau 5 : Concentration maximale autorisée dans les cosmétiques selon le règlement (CE) n°1223/2009 _____	10

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

## Stratégie de recherche

---

Afin d'évaluer la toxicité de cette substance, notamment sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine, l'Anses a conduit une recherche bibliographique (cf. Annexe II, liste des sites consultés).

Les articles répertoriés ont été répartis de la manière suivante :

- articles rapportant les résultats d'études épidémiologiques ou des études de cas chez l'homme : « données humaines »
- articles rapportant les résultats d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire et apportant des informations sur les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine (par exemple, études de reprotoxicité, de toxicité chronique ou subchronique, de cancérogenèse) : « étude *in vivo* »
- articles rapportant les résultats d'études *in vitro* (modèles cellulaires, organotypiques...) ou *in silico* (QSAR...) susceptibles d'apporter des informations sur le mécanisme d'action de la substance en lien avec les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine : « étude *in vitro* »

Les rapports d'« études *in vivo* » ont été analysés selon une grille de lecture commune préalablement établie et validée par le groupe de travail.



## 2. Identification de la substance

### 2.1 Généralités

Tableau 1 : Identité de la substance

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE	
Numéros CAS	51229-78-8
Numéro CE (EINECS)	Chloroallyl methenamine chloride
Noms	cis-1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantane chloride
Synonymes <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-(3-Chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantane chloride, cis form</li> <li>- cis-CTAC</li> <li>- Dowicil™ 200 Preservative</li> <li>- Dowicil™ 200 Antimicrobial</li> <li>- Hexamethylenetetramine cis-chloroallyl chloride</li> <li>- Quaternium 15 (INCI name)</li> <li>- UNII-LIT014L4RH</li> <li>- cis-1-(3-Chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantane chloride</li> <li>- cis-N-(3-Chloroallyl) hexaminium chloride</li> <li>- 3,5,7-Triaza-1-azoniatricyclo(3.3.1.1(3,7))decane,1-((Z)-3-chloro-2-propenyl)-,chloride</li> <li>- 3,5,7-Triaza-1-azoniatricyclo(3.3.1.13,7)decane, 1-(3-chloro-2-propenyl)-, chloride, (Z)-</li> <li>- Hexamethylenetetramine chloroallyl chloride, cis isomer</li> </ul> <p>Mélange des isomères cis/trans :- Dowicil™ 75 Preservative</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dowicil™ 100 Antimicrobial</li> <li>- CTAC</li> </ul>
Formule brute	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>

<sup>1</sup> Les terminologies anglo-saxonne et française des synonymes ont été utilisées

<p><b>Formule semi-développée</b></p>	
---------------------------------------	---

## 2.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du quaternium 15

Paramètre	Valeur	Valeur expérimentale ou modélisée	Sources <sup>2</sup>
Forme physique (à T° ambiante)	Non précisé	Non précisé	Non précisé
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	251.2 g/mol	Non précisé	Dow Chemical, 2009
Point d'ébullition (°C)	ne peut pas être mesuré ; la substance se décompose avant ébullition	Non précisé	Dow Chemical, 2009
Point de fusion (°C)	La substance se décompose à 192°C avant fusion	Non précisé	Dow Chemical, 2009
Solubilité dans l'eau (g.L <sup>-1</sup> )	Soluble dans l'eau de 10% à 50% dans eau distillée à 10, 20 et 30°C et à pH 5 et 9 à 20°C	Non précisé	Dow Chemical, 2009
Log Kow	<-2 à 25°C	Non précisé	Dow Chemical, 2009
Koc (L.kg <sup>-1</sup> )	Non précisé	Non précisé	

## 2.3 Réglementation et classification

Classification : F; R11 - Repr. Cat. 3; R63 - Xn; R22 - Xi; R38 - R43 - N; R51-53 (31<sup>ème</sup> ATP)

Phrases S: S2, S7, S22, S33, S36/37, S61

Danger: F; Xn; N.

Rang ATP: 31








A noter que la classification Reprotoxique de catégorie 3 (actuelle catégorie 2) concerne la forme cis du 1-(3-Chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantane chloride.

Inscription ELINCS ou EINECS :

Substance inscrite à ELINCS (European List of Notified Chemical Substances).

Le quaternium 15 est un conservateur autorisé dans les produits cosmétiques (Annexe VI, entrée 31) à la concentration maximale de 0.2%.

**Tableau 3 : Classification et limites de concentration**

	Classification	Limites de concentrations spécifiques	Symboles de danger
règlement (CE) n°1272/2008	H228 H302 H315 H317 H361d H411	-	 GHS07  GHS02  GHS09  GHS08
Directive 67/548/CEE	F; R11 - Repr. Cat. 3; R63 - Xn; R22 - Xi; R38 - R43 - N; R51-53 (31ème ATP)	-	  

**Tableau 4 : Types de produits pour lesquels l'usage doit être évalué dans le cadre de la directive biocides 98/8/CE**

Groupe		Types de produits
Groupe 2 Produits de protection	TP9	Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés
	TP12	Produits antimoisissures (antifongiques...)

**Tableau 5 : Concentration maximale autorisée dans les cosmétiques selon le règlement (CE) n°1223/2009**

SUBSTANCE	CONCENTRATION MAXIMALE autorisée	LIMITATIONS ET EXIGENCES	CONDITIONS D'EMPLOI et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage
QUATERNIUM-15	0.2%	-	-

### 3. Valeurs toxicologiques de référence existantes

Aucune information disponible

## 4. Evaluations européennes ou internationales

Dans le cadre des conservateurs autorisés par la Directive Cosmétique Annexe VI entrée 31 figure le mélange cis/trans de la méthénamine 3-chloroallylchloride (EC N° 223-805-0 ; CAS N° 4080-31-3) à la concentration maximale de 0.2%. Suite à la classification R3 du cis-CTAC, le Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) a été mandaté par la commission européenne pour évaluer le risqué lié à l'utilisation de ce conservateur dans les produits cosmétiques. Si la réponse du SCCS s'avérait favorable, l'entrée 31 de l'Annexe VI de la Directive Cosmétique serait modifiée et ne concernerait plus que la forme cis-CTAC et plus le mélange racémique.

Par ailleurs, dans le cadre du règlement 1451/2007 concernant la mise sur le marché des produits biocides, le Dowicil® est évalué par la Pologne pour les TP 6, 9, 12 et 13. Ce dossier a été jugé recevable sous le nom « cis-CTAC ». Les rapports d'évaluation sont attendus pour le 1er mars 2011.

## 5. Toxicocinétique

L'absorption percutanée du **cis-CTAC** a été mesurée après application sur le dos de rat Fisher 344 pendant 48h d'une solution aqueuse à 1% ou 50% de cis-CTAC correspondant aux doses respectives de 5 et 75 mg/kg (3 rats par dose). L'absorption varie alors entre 0,38 et 2,0 % de la dose appliquée quelle que soit la quantité appliquée (Waechter *et al.*, 1983). Une étude du métabolisme chez le rat après administration de **cis-CTAC** radioactif par voie orale et intra-veineuse montre un métabolisme rapide et une excrétion urinaire ou *via* l'air exhalé.

L'absorption percutanée du **cis/trans-CTAC** a été mesurée après application sur le dos de rat Fisher 344 pendant 48h à une dose de 5 mg/kg. Moins de 10% de la dose appliquée est absorbée. Une métabolisation complète et une excrétion rapide et complète est observée (Hansen *et al.*, 2008). Dans cette étude, 4 groupes de 4 rats ont été aussi traités par voie orale pendant 14 jours et par voie iv à la dose de 5 et 75 mg/kg.

L'étude par voie orale a montré que 43 % de la dose administrée était excrétés dans les urines, 13% dans les fèces et 32% dans l'air exhalé. Ceci montre que la quasi-totalité de la dose administrée par cette voie a été absorbée. L'étude par intra-veineuse quand à elle a montré que 30 % de la dose administrée était excrétés dans les urines, 4% dans les fèces et 28% dans l'air exhalé.

Le profil métabolique après administration orale diffère de celui observée après administration cutanée (métabolites cis- et trans- chloroallyl amine détectés dans les urines dans les groupes exposés par voie orale mais pas par voie cutanée).

La valeur de 2% correspondant à la pénétration cutanée de l'isomère cis a été retenue par Dow Chemical. Le SCCS considère que les données ne sont pas suffisantes pour supporter cette valeur et qu'une nouvelle étude de pénétration cutanée devrait être réalisée (SCCS, 2011).

## 6. Toxicité

### 6.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

#### Données animales

Plusieurs études de reprotoxicité ont été conduites avec le cis-CPAC ou le mélange cis/trans-CPAC chez le rat et le lapin, par voie orale ou cutanée. (John *et al.*, 1982; Carney et Thorsud, 2005; Carney *et al.*, 2006, 2008). Les grilles d'analyse de ces études sont jointes en annexe à ce rapport.

#### Développement prénatal :

**Dans l'étude de toxicité pour le développement prénatal (OCDE 414) de John et al. (1982)**, des femelles rats Fisher ont été exposées par gavage au cis-CTAC pendant la gestation (J6 à J15) aux doses de 0, 5, 25 et 75 mg/kg/j.

Chez les mères, une diminution du poids associée à une baisse de la prise de nourriture a été observée aux 2 plus fortes doses. A la dose de 75 mg/kg/j, une augmentation du poids du foie a été rapportée. Un taux de résorption fœtale plus élevée a été observé à cette dose.

Chez les F1, les effets suivants ont été observés :

- 75 mg/kg/j : augmentation de l'incidence de microphthalmie (2% des fœtus et 19% des portées) et d'anophtalmie; augmentation des délais d'ossification des vertèbres centrales et des sternèbres; baisse du poids des fœtus,
- 25 mg/kg/j : augmentation de l'incidence de microphthalmie (2% des fœtus et 17% des portées) et anophtalmie; des anomalies majeures viscérales (absence du septum ventriculaire, fusion des artères carotidiennes, uretère dilaté, œdème sous-cutané) et osseuses (malformation des vertèbres cervicales) sont également observées sur certains fœtus,
- 5 mg/kg/j : anophtalmie, micrognathie et polydactylie (2 rats dans 2 portées) ; 1 fœtus est atteint d'anophtalmie et de micrognathie et l'autre de polydactylie. Un 3<sup>ème</sup> fœtus mort *in utero* présentait exencéphalie

Une NOAEL maternelle de 5 mg/kg/j et une LOAEL de 5 mg/kg/j pour la toxicité sur le développement (anophtalmie, micrognathie et polydactylie) peuvent donc être déduites de cette étude.

**Dans l'étude de toxicité pour le développement prénatal (OCDE 414) de Carney et Thorsud, (2005)**, des femelles rats Fisher ont été exposées par gavage au cis-CTAC pendant la gestation (J6 à J15) aux doses de 0, 25 et 75 mg/kg/j. Les effets suivants ont été observés :

- 25 mg/kg/j : anophtalmie droite et microphthalmie gauche observées sur un fœtus et microphthalmie droite observée sur un autre fœtus du même groupe (mais portée différente), incidence comparable aux témoins historiques ; diminution significative du poids des mères et de la consommation de nourriture,
- 75 mg/kg/j : microphthalmie droite observée sur un fœtus exposé et anophtalmie gauche observée sur un autre fœtus du même groupe (mais portée différente), incidence comparable aux témoins historiques ; diminution significative du poids des mères et de la consommation de nourriture,



Une LOAEL maternelle de 25 mg/kg/j et une LOAEL de 25 mg/kg/j pour la toxicité sur le développement (anophtalmie, micrognathie et polydactylie) peuvent donc être déduites de cette étude.

**Enfin dans une autre étude de toxicité pour le développement prénatal (OCDE 414) de Carney et al (2008)**, des femelles lapins New Zealand White ont été exposées par gavage au cis/trans-CTAC pendant la gestation (J7 à J27) aux doses de 0, 2,5, 8, 25 mg/kg/j. Le mélange était composé de 31,3% de l'isomère cis, 32,5% de l'isomère trans, 33,0% de bicarbonate de soude, 3,1% d'hexaméthylènetétramine et 0,1% d'une impureté non identifiée.

Une diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture a été observée à la plus forte dose. Aucun effet reprotoxique n'a été rapporté.

Une NOAEL maternelle et pour la toxicité sur le développement de 8 mg/kg/j peuvent donc être déduites de cette étude. Etant donné que le mélange cis/trans contient 31,3% d'isomère cis, en faisant l'hypothèse que la toxicité est due exclusivement à cet isomère, le NOAEL corrigé pour cette étude serait de 2,5 mg/kg/j.

#### Reprotoxicité :

**Dans une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422) de Carney et al. (2006)**, des femelles rats Sprague Dawley Crl :CD ont été exposées 6h/j par voie cutanée sous occlusion au mélange cis/trans-CTAC, 4 semaines avant l'accouplement, pendant toute la durée de l'accouplement, de la gestation et de la lactation aux doses de 0, 75, 225 et 750 mg/kg/j. Les mâles ont été exposés pendant 10 semaines (dont 4 semaines avant l'accouplement) et les F1 pendant 1 semaine après le sevrage. Le mélange était composé de 30,9% de l'isomère cis, 32,0% de l'isomère trans, 33,6% de bicarbonate de soude, 3,1% d'hexaméthylènetétramine et 0,4% d'eau.

Aucun effet sur le comportement en lien avec le traitement n'a été observé. Une légère diminution du poids des mâles et des femelles a été observée à la dose de 225 mg/kg/j (< 10% par rapport au groupe contrôle). Une diminution de la prise de nourriture a également été observée à cette dose.

Aucun effet sur la reproduction, la survie des F1, le sex ratio n'a été observé. Une légère diminution du poids des mâles et des femelles F1 a été observée à la dose de 225 mg/kg/j (< 15% par rapport au groupe contrôle) pendant la lactation (chez les mâles et femelles) et au sevrage (chez les femelles).

Les effets locaux suivants ont été observés :

- 750 mg/kg/j : irritation importante de la zone d'exposition avec retentissement sur l'état général conduisant à une euthanasie des animaux au 17<sup>ème</sup> jour,
- 225 mg/kg/j : irritation importante sur la zone d'exposition avec retentissement sur l'état général conduisant à une diminution du poids des mères et une baisse de la consommation de nourriture, ainsi qu'à une diminution du poids des fœtus issus de ce groupe,
- 75 mg/kg/j : irritation mineure

Un NOAEL maternelle et pour la toxicité sur le développement de 75 mg/kg/j peuvent donc être déduites de cette étude pour le mélange cis/trans. Le NOAEL corrigé pour une exposition de 24h serait d'environ 20 mg/kg/j. De plus, étant donné que le mélange cis/trans contient 30,9% d'isomère cis, en faisant l'hypothèse que la toxicité est due exclusivement à cet isomère, le NOAEL corrigé pour cette étude serait de 6 mg/kg/j.

### Données humaines

Il n'y a pas de donnée disponible concernant des effets toxiques sur la reproduction chez l'Homme rapportée pour cette substance.

**En conclusion, les anomalies fœtales, en particulier oculaires, observées dans l'étude de John et al (1982) après une exposition par gavage de rats Fisher au cis-CTAC, n'ont pas été retrouvées à un tel niveau lors d'études ultérieures. A noter qu'aucun test spécifique de la perturbation endocrinienne n'a été retrouvé.**

**Une NOAEL maternelle de 5 mg/kg/j et une LOAEL de 5 mg/kg/j pour la toxicité sur le développement (anophtalmie, micrognathie et polydactylie) issues de l'étude de John et al. (1982) peuvent être utilisées pour l'évaluation des risques.**

### Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage

Aucune information disponible

## **6.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques**

### Données animales

Plusieurs études de toxicité subchronique par voie cutanée et par voie orale ont été réalisées sur diverses espèces animales avec le cis-CTAC et le mélange cis/trans CTAC (cf chapitre autres informations page 5). Ces études n'ont pas montré d'effet sur le système reproducteur.

Pour le **cis/trans-CTAC**, la plus faible **NOAEL orale** proposée par Dow Chemical est de **7.5 mg/kg/j** basée sur une toxicité hépatique observée chez le rat et le chien après 90 jours d'exposition (Humiston *et al.*, 1972; Schwetz *et al.*, 1976).

Pour le **cis/trans-CTAC**, la plus faible **NOAEL cutanée** proposée par Dow Chemical est de 1200 mg/kg/j correspondant à la plus forte dose testée chez la souris pendant 90 jours d'exposition (3j/semaine, 6h/jours) (Quast *et al.*, 1996). La NOAEL ajustée est d'environ **130 mg/kg/j** (7 jours /semaine ; 24h/jour).

Pour le **cis -CTAC**, une **NOAEL cutanée** de 25 mg/kg/j est proposée par Dow Chemical sur la base d'une irritation locale avec un retentissement sur l'état général, chez des lapins traités pendant 30 jours d'exposition (5j/semaine, 6h/jours) (Lockwood *et al.*, 1978). Une baisse de la consommation de nourriture et du poids du foie a été observée à 50 et 100mg/kg/j. La NOAEL ajustée est d'environ **18 mg/kg/j** (7 jours /semaine).

Une NOAEL de 31.3 mg/kg/j (dose la plus élevée testée) peut être déduite d'une autre étude de toxicité subchronique, au cours de laquelle des lapins ont été exposés pendant 91 jours par voie cutanée, 5 jours par semaine. La NOAEL ajustée est de 22.5 mg/kg pc/j (7 jours/semaine) (McCollister, 1969).

## **6.3 Toxicité chronique et cancérogénicité**

### Données animales

Aucune étude de toxicité chronique n'a été recensée.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été recensée.

## 6.4 Autres données

### Génotoxicité

La génotoxicité du CTAC a été étudiée *in vitro* et *in vivo* :

Nature du test	Isomère CTAC	résultat	référence	commentaire
Mutation réverse sur bactéries	Cis-CTAC	Positif avec et sans S9	Kuramochi M, 1994 a	Pas OCDE, Pas BPL
Aberration chromosomiques sur cellules de mammifères (fibroblastes)	Cis-CTAC	Positif avec et sans S9 (clastogène)	Kuramochi M, 1994 b	Pas OCDE, Pas BPL
Mutation génique sur cellules de mammifères	Cis-CTAC	Négatif sans S9 Positif avec S9	Linscombe VA, 1988	Pas OCDE, Pas BPL
Aberration chromosomiques sur cellules de mammifères (lymphocytes)	Cis-CTAC	Négatif sans S9 Négatif avec S9	Murli H, 1994	Pas OCDE, Pas BPL
Synthèse non programmée de l'ADN <i>in vitro</i>	Cis-CTAC	Négatif	Domoradzki JY, 1981	Pas OCDE, Pas BPL
Micronoyau <i>in vivo</i>	Cis-CTAC	Négatif	Day SJ, 2000	OCDE, 474,
Synthèse non programmée de l'ADN <i>in vivo</i>	Cis-CTAC	Négatif	Cifone MA, 2002	OCDE 486

Le quaternium 15 a été évalué selon 3 tests validés de génotoxicité portant sur les mutations géniques, aberrations chromosomiques et aneuploïdie. Le quaternium 15 induit des mutations sur *S. typhimurium* et *E. coli* WP2uvrA avec et sans activation métabolique. Une augmentation de la fréquence des mutations a également été observée sur un test hprt sur cellules CHO. Les 2 études portant sur les aberrations chromosomiques ont conduit à des résultats contradictoires. Un test de synthèse non programmée de l'ADN est négatif. Le cis-CTAC peut donc être considéré comme génotoxique *in vitro* sur la base d'un test de mutation génique et d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères. Les effets observés *in vitro* n'ont pas été retrouvés *in vivo* sur 2 tests bien conduits (micronoyau et synthèse non programmée de l'ADN). Le quaternium 15 n'est donc pas considéré génotoxique *in vivo* (SCCS, 2011).

## 6.5 Mécanisme d'action

Aucune donnée sur le mécanisme d'action n'a été retrouvée.

## 7. Résumé du profil toxicologique

Le quaternium 15 est un mélange d'isomères cis et trans, l'isomère cis étant la forme prédominante et la forme trans étant présente au titre d'impureté.

Dans le cadre des conservateurs autorisés par la Directive Cosmétique Annexe VI entrée 31 figure le mélange cis/trans de la méthénamine 3-chloroallylchloride (EC N° 223-805-0 ; CAS N° 4080-31-3) à la concentration maximale de 0.2%. Suite à la classification R3 du cis-CTAC, le Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) a été mandaté par la commission européenne pour évaluer le risque lié à l'utilisation de ce conservateur dans les produits cosmétiques. L'opinion adoptée par le SCCS lors de sa réunion du 22 mars 2011 est disponible en ligne : [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_053.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_053.pdf). Le profil toxicologique du quaternium 15 s'appuie sur cette opinion; seuls les résumés des études sont repris dans le document du SCCS.

Plusieurs études ont été réalisées avec le mélange cis-/ trans- alors que seule la forme cis est utilisée dans les produits destinés au public et est classée reprotoxique (catégorie 2 selon le nouveau règlement CLP). En conséquence les données issues des études sur le mélange ne peuvent pas être utilisées pour l'évaluation quantitative des risques mais peuvent servir de complément aux études réalisées sur l'isomère cis.

Le quaternium 15 est bien absorbé par voie orale et une pénétration de 100% par cette voie pourra être retenue pour l'évaluation des risques. Une seule étude de pénétration cutanée *in vivo* chez le rat, non conforme à la ligne directrice OCDE a montré une pénétration de 2% environ. Cette valeur ne peut être utilisée en tant que telle, d'autant plus qu'une autre étude *in vivo* réalisée sur le mélange cis-/ trans a conduit à une pénétration cutanée de 10%. Par conséquent, dans l'attente de données plus fiables, la valeur de 10% peut être retenue pour l'ERS par voie cutanée.

Une étude sur 90 jours par voie orale sur le mélange racémique conduit à une LOAEL de 7.5 mg/kg pc/j basée sur des modifications de paramètres biochimiques ou hématologiques. Cette valeur ne peut pas être directement utilisée pour l'évaluation du risque sur la santé du quaternium 15.

Deux études de toxicité sur le développement par voie orale chez le rat ont été conduites avec l'isomère cis-CTAC. Des malformations ont été observées chez les fœtus (anomalies au niveau oculaires : microphthalmie, anophthalmie ; anomalies viscérales et malformations osseuses). Une LOAEL pour les effets sur le développement de 5 mg/kg pc/j peut être déduite de ces études.

Aucune étude de fertilité sur 2 générations n'a été recensée.

2 études de toxicité subchronique par voie cutanée ont été conduites avec l'isomère cis chez le rat. Une NOAEL de 18 mg/kg pc/j basée sur une diminution de la prise de nourriture et du poids du foie peut être dérivé de ces études.

Le quaternium 15 n'est pas considéré génotoxique *in vivo*.

## Tableau récapitulatif des NOAELs toxicité sur la reproduction

Type d'effet	Conditions d'exposition <sup>3</sup> (voie, durée du traitement, période d'exposition)	NOAEL ou LOAEL /espèce	Nature des effets, d'étude <sup>4</sup> des type	Période d'exposition humaine correspondante	Références
Développement in utero	voie orale, F0 : Femelles pendant gestation : J6 à J15	LOAEL : 5 mg/kg pc/j, rat	Malformations (anomalies oculaires, faciales et squelettiques)	Femmes enceintes	(John <i>et al.</i> , 1982)
Développement postnatal					
Toxicité générale	Voie cutanée 30 jours, 5jours/sem, 6h/jour	NOAEL : 25 mg/kg/j, lapin	Diminution prise nourriture et du poids du foie à 50 et 100 mg/kg/j.  Irritation locale observée à toutes les doses testées (irritation minimal à 25mg/Kg/j).	Adultes	(Lockwood <i>et al.</i> , 1978)
Marqueurs de perturbation endocrinienne <sup>5</sup>					

<sup>3</sup> Mentionner la voie d'administration concernée : Orale, sous-cutanée, respiratoire

<sup>4</sup> Renseigner l'effet critique identifié pour une période d'exposition donnée : atteinte testiculaire, embryotoxicité avec ou sans toxicité maternelle, foetotoxicité avec ou sans toxicité maternelle, effet sur le développement post-natal précoce ou pré-pubertaire avec ou sans toxicité maternelle

<sup>5</sup> Prise en compte de résultats expérimentaux *in-vivo* : modifications des taux de FSH, LH, SHBG, testostérone, inhibine, index androgène libre, InsL3, de la distance anogénitale et des résultats tels que le test de Hesberger ou test utérotrophique et de résultat de test *in-vitro* (test de liaison à différents type de récepteurs aux estrogènes, PPAR  $\alpha\beta\gamma$ ...).

## 8. Conclusion

Conditions d'exposition (voie, durée du traitement, période d'exposition)	type d'effet	NOAEL ou LOAEL/ espèce	Nature d'effet	Période d'exposition humaine correspond ante	Références
voie orale, F0 : Femelles pendant gestation : J6 à J15	Développement <i>in utero</i>	LOAEL : 5 mg/kg pc/j, rat	Malformations (anomalies oculaires, faciales et squelettiques)	Femmes enceintes	(John <i>et al.</i> , 1982)
Voie cutanée 30 jours, 5jours/sem, 6h/jour	Toxicité générale	NOAEL : 25 mg/kg/j, lapin	Diminution prise nourriture et du poids du foie à 50 et 100 mg/kg/j. Irritation locale observée à toutes les doses testées (irritation minimal à 25mg/Kg/j).	Adultes	(Lockwood <i>et al.</i> , 1978)

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail :

18/11/2011

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé :

08/12/2011

## 9. Bibliographie

Carney, E. W., Brooks, K. J., Rasoulpour, R. J. and Marshall, V. A. (2008). cis-/trans- CTAC: Oral Gavage Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits. The Dow Chemical Company, Report No. DR-0101-0168-058.

Carney, E.W. and Thorsrud, B. (2005). Dowicil 200: A Repeat Oral Gavage Developmental Toxicity Study in Fischer 344 Rats with a Specific Focus on Foetal. Optic Malformations. The Dow Chemical Company, Report No: DR-0054-3431-059

Carney, E.W., Zablony, C.L., and Yano, B.L. (2006). Cis-/trans-CTAC: Dermal. Modified OECD-422 Reproduction / Developmental Toxicity Study in CRL:CD(SD) Rats. The Dow Chemical Company, Report No: DR-0026-3150-068.

Cifone, M.A. (2002). In vivo/In vitro Unscheduled DNA Synthesis in Rat Primary Hepatocyte Cultures at Two Timepoints with a Dose Range-finding Assay with Cis CTAC. Covance Laboratories, INC. The Dow Chemical Company, Report No. DR-0026-3150-064

Day, S.J. and Shabrang, S.N. (2000). Evaluation of Cis CTAC in the Mouse Bone Marrow Micronucleus Test. The Dow Chemical Company, Report No. DR-0054-3431-049

Domoradzki, J.Y. (1981). The Evaluation of Dowicil 200 Preservative in the Rat Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay. The Dow Chemical Company, Report No. K-27342-44

Hansen, S. C., Clark, A. J., Staley J. L., Brzak, K. A. and Beuthin, D. J. (2008). CTAC (DOWICIL™ 75 Antimicrobials): Pharmacokinetics and metabolism of CTAC (DOWICIL75) in Fischer 344 rats. The Dow Chemical Company, Report No: DR-0101-0168-038.

Humiston, C.G., McCollister, S.B., Wade, C.E., and Kociba, R.J. (1972). Dowicil 100- Antimicrobial Agent- Results of a 90-Day Dietary Feeding Study in Rats. The Dow Chemical Company, Report No: NBT35.28-12-29 / DR-0026-3150-016

John, J.A., Ouellette, J.H., and Quast, J.F. (1982). Dowicil 200: Oral Teratology Study in Fischer 344 Rats. The Dow Chemical Company, Report No: K-27342-47.

Kuramochi, M. (1994a). A Mutagenicity Testing of Quaternium 15 in bacterial reverse mutation assays. B.M.L., Inc, The Dow Chemical Company Report No. K-27342-70 / DR-0054-3431-029

Kuramochi, M. (1994b). Chromosomal Aberration Test in Cultured Mammalian Cells on Quaternium-15. B.M.L., Inc, The Dow Chemical Company, Report No. K-27342-71 / DR-0054-3431-032

Linscombe, V.A. and Gollapudi, B.B. (1988). Evaluation of cis-/trans-1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantane chloride in the Chinese Hamster Ovary Cell / Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay. The Dow Chemical Company, Report No. K-027342-064



---

Lockwood, D.D., Keeler, P.A., and Jersey, G.C. (1978). Dowicil 200 Antimicrobial 30- Day Rabbit Dermal Study. The Dow Chemical Company, Report No; K-27342-37 / DR- 0054-3431-015

McCollister, S.B., Norris, J.M., and King, C.D (1969). Results of 91-Day Dermal Studies of Dowicil 200 (Formerly Cinaryl 200) Preservative in Rabbits. The Dow Chemical Company, Report No; DR-0054-3431-010

Murli, H. (1994). Mutagenicity Test on cis-1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantane chloride Measuring Chromosomal Aberrations in Rat Whole Blood Lymphocytes. Hazelton Washington, INC. The Dow Chemical Company, Report No. DR-0054-3431-003

Quast, J.F. and Maurissen, J.P. (1996). Cis-/trans-CTAC: 13-Week Repeated Dose Occluded Dermal Toxicity/Neurotoxicity and 4-Week Recovery Study in B6C3F1 Mice. The Dow Chemical Company Report No; K-027342-072

SCCS (2011), opinion on quaternium 15 (cis-isomer), COLIPA n° 63 (SCCS/1344/10).

Schwetz, B.A., Humiston, C.G. and Jersey, G.C. (1976). Dowicil 100 Antimicrobial Subchronic Toxicity Study in Beagle Dogs. The Dow Chemical Company, Report No; K-027342-36

Waechter, J.M., Kastl, P.E., Dryzga, M.D., and Smith, F.A. (1983). Dowicil 200: Pharmacokinetics and Metabolism in Female Fischer 344 Rats Following Administration by Three Routes. The Dow Chemical Company, Report No: DR-0054-3431-027

---

## ANNEXES

---

---

## Annexe :

---

### Annexe I : Bases de données consultées lors de l'élaboration de cette synthèse

---

#### Mots clefs utilisés :

Quaternium 15, CAS N° 51229-78-8

Date de recherche : Février 2010

#### Bases de données consultées :

- TOXNET
- ChemIDplus
- Toxline
- INCHEM : <http://www.inchem.org/index.html>
- European Chemicals Bureau: EURAR /ESIS
- Fiches du CSST (français) : [www.reptox.csst.qc.ca/](http://www.reptox.csst.qc.ca/)
- OCDE-SIDS initial assessment profile :  
<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html> et  
<http://webnet3.oecd.org/echemportal/et>
- EPA
- IARC
- NTP
- DART
- CDC Chemical Emergency Response and
- ATSDR Agency for toxic substances and diseases registry.
- CDC - Chemical Emergency Response, Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH) and Criteria documents
- CCHST Canadian Center for Occupational Health and Safety (French);
- INRS Institut national de recherche et de sécurité. Fiches toxicologiques
- NICNAS Australian government - National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, chemical assessment reports
- PUBMED
- NIEHS [http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm)
- Toxicity Profiles of the American Risk Assessment Information System (RAIS) - Programme d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire de Santé Canada : <http://risk.lsd.ornl.gov/>
- Chemfinder
- EPA - Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological reviews
- ATSDR Agency for toxic substances and diseases registry. Toxicological Profiles
- OEHHA
- Santé Canada
- RIVM
- JECFA (ADI/ TDI)
- OMS

- FURETOX.
- TERA-ITER (International Toxicity Estimates for Risk Assessment).
- JMPR (Joint Meeting on Pesticides Residues)
- EPA Pesticide registration status (fact sheets)
- AGRITOX (AFSSA, DIVE)
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety).

---

**Note**

---





Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
27-31 avenue du général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)