

# Chlorure de chlorméquat

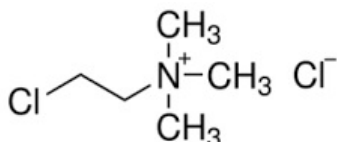
Fiche toxicologique n°319

## Généralités

Le chlorure de chlorméquat est très souvent désigné dans la littérature uniquement par le nom chlorméquat, qui correspond à la forme cationique (n°CAS : 7003-89-6) ; sauf indications contraires, les données scientifiques se rapportent au chlorure de chlorméquat.

Edition \_\_\_\_\_ Juillet 2017

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C <sub>5</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N	Nom <b>Chlorure de chlorméquat</b>
	Numéro CAS <b>999-81-5</b>
	Numéro CE <b>213-666-4</b>
	Numéro index <b>007-003-00-6</b>
	Synonymes <b>Chlorure de chlorméquat (ISO) ; Chlorure de 2-chloroéthyltriméthylammonium ; Chlorure de chlorocholine.</b>

## Etiquette



Chlorure de chlorméquat

### Attention

- H302 - Nocif en cas d'ingestion
- H312 - Nocif par contact cutané

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.  
213-666-4

Selon l'annexe VI du CLP.

## Caractéristiques

### Utilisations

[1]

Le chlorure de chlorméquat (nom ISO) appartenant à la famille des ammoniums quaternaires, est utilisé comme substance active de produits phytosanitaires en tant que régulateur de croissance. Il est toujours utilisé en association avec d'autres substances actives.

## Propriétés physiques

[1 à 3]

Le chlorure de chlorméquat se présente sous forme de poudre cristalline de couleur blanchâtre très hygroscopique, avec une odeur d'amine. Il est non volatil, très soluble dans l'eau (> 886 g/L à 20 °C), insoluble dans la plupart des solvants (acétonitrile, dichlorométhane, acétone...) mais est soluble dans le méthanol (365 g/L).

Nom Substance	Détails
Chlorure de chlorméquat	Etat Physique <b>solide</b>
	Masse molaire <b>157,07 - 158, 1</b>
	Point de fusion <b>décomposition à partir de 230 °C</b>
	Densité <b>1,15 g/mL à 20 °C</b>
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) <b>-1,59</b>

1 ppm = 6,46 mg/m<sup>3</sup>

## Propriétés chimiques

[4]

Le chlorure de chlorméquat est un produit stable dans les conditions normales de stockage. Les solutions aqueuses de chlorméquat sont corrosives pour les métaux.

## VLEP et mesurages

### Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Aucune valeur limite d'exposition professionnelle dans l'air des lieux de travail n'a été établie pour le chlorure de chlorméquat (France, Union européenne, Etats-Unis, Allemagne).

### Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[5 à 8]

Au regard de sa pression de vapeur saturante, le risque de volatilisation à 20°C du chlorure de chlorméquat est considéré comme négligeable, mais une concentration dangereuse de particules en suspension dans l'air pourrait toutefois être atteinte par dispersion de gouttelettes.

Aucune méthode n'a été publiée pour le mesurage du chlorure de chlorméquat dans l'air. Les connaissances sur le cas, plus général, des produits phytosanitaires dans l'air [5,6] et du dosage du chlorméquat dans l'eau, les plantes ou les aliments [7], pourraient permettre de proposer le protocole suivant : prélèvement au travers d'un filtre retenant la phase particulaire associé à une mousse adsorbante retenant la phase gazeuse au besoin (les deux phases prélevées étant ensuite réunies), extraction au solvant, concentration, dosage du chlorméquat par chromatographie liquide avec détection UV (LC/UV) ou par spectrométrie de masse (LC/MS, LC/MS/MS ou UPLC/MS/MS).

Une validation de la méthode au regard de la norme NF EN 482 est à envisager.

## Incendie - Explosion

[9, 10]

Dans les conditions normales d'utilisation, le chlorure de chlorméquat n'est pas considéré comme un produit inflammable. Cependant, c'est un produit combustible solide dont les poussières peuvent, dans certaines conditions, former des mélanges explosifs avec l'air.

Lorsque le chlorure de chlorméquat est impliqué dans un incendie, les agents d'extinction préconisés sont préférentiellement l'eau pulvérisée avec additif et les mousses anti-alcool. Les poudres chimiques ou le dioxyde de carbone sont à éviter car ils peuvent remettre en suspension les particules et générer des atmosphères susceptibles d'exploser.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion du chlorure de chlorméquat (oxydes de carbone et d'azote, acide chlorhydrique), les intervenants qualifiés et entraînés seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[11, 12]

**Chez le rat, le chlorméquat est bien absorbé par voie orale, il est largement distribué dans l'organisme. Son élimination est biphasique essentiellement urinaire majoritairement sous forme non métabolisée. Il n'existe pas de donnée chez l'homme.**

### Chez l'animal

### Absorption

Après une administration unique par voie orale aux doses de 0,5 mg/kg pc ou 30 mg/kg pc chez le rat, le chlorméquat est rapidement et largement absorbé. Des résultats similaires sont observés après une administration répétée (14 jours) à la dose de 0,5 mg/kg pc/jour. Après 48h, plus de 80 % de la dose administrée sont retrouvées dans les urines. La concentration plasmatique maximale est atteinte deux heures après administration (T<sub>max</sub>).

Une étude *in vivo* montre une pénétration percutanée du chlorméquat atteignant 4 % chez le rat suite à l'administration d'une formulation aqueuse à des doses nominales variant de 0,1 à 7,5 mg/cm<sup>2</sup>.

### Distribution

Le chlorméquat est largement distribué dans l'organisme, principalement dans les organes d'élimination et de biotransformation (tractus digestif, reins et foie). Les taux de résidus retrouvés dans les organes sont équivalents dans les deux sexes, à l'exception des résidus retrouvés dans les reins (jusqu'à sept fois supérieurs chez le mâle suite à une administration répétée par voie orale). Le chlorméquat ne présente pas de potentiel d'accumulation. Dans les deux sexes, 168 heures après administration, la radioactivité résiduelle dans la carcasse et les organes représente moins de 0,3 % de la radioactivité administrée.

### Métabolisme

Chez le rat, après administration orale, le métabolisme du chlorméquat est limité. Dans les urines, la molécule parent représente plus de 90 % de la radioactivité administrée. Le chlorure de choline est l'unique métabolite identifié, mesuré jusqu'à 3 % de la dose administrée dans les urines. Aucune différence dans le métabolisme n'a été observée entre les deux sexes ou en fonction de la dose administrée.

### Excrétion

L'élimination est de type biphasique. Après administration unique par voie orale chez le rat (doses testées : 0,5 et 30 mg/kg pc), le chlorméquat est rapidement excrété durant les premières 24 heures, principalement par les urines (76-94 %). Des résultats similaires sont observés après une administration répétée de 14 jours à la dose de 0,5 mg/kg pc/jour (86 %). L'excrétion fécale et biliaire joue un rôle mineur dans l'élimination (moins de 5 % de la dose administrée).

### Chez l'homme

Il n'y a pas de donnée chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

## Toxicité expérimentale

### Toxicité aiguë

[11, 12]

***Le chlorméquat induit une toxicité par ingestion chez le rat, la souris et le lapin et par contact avec la peau chez le rat et le lapin. Il n'est pas irritant par contact cutané ou oculaire et n'est pas un sensibilisant cutané.***

La toxicité aiguë par voie orale du chlorméquat a été étudiée dans huit études différentes. La DL<sub>50</sub> la plus basse obtenue est de 520 mg/kg pc chez le rat, et de 544 mg/kg pc chez la souris. Des signes cliniques incluant léthargie, ataxie et tremblements sont rapportés chez le rat et la souris.

A noter qu'une étude de toxicité aiguë par voie orale réalisée chez le lapin, conclut à une DL<sub>50</sub> de 115 mg/kg pc.

La toxicité aiguë par inhalation du chlorméquat a été étudiée chez le rat dans trois études différentes (exposition corps entier dans deux études et tête seule dans la troisième). Le chlorméquat sous forme d'aérosol présente une faible toxicité par inhalation sur la base de ces études. La CL<sub>50</sub> du chlorméquat sous forme d'aérosol est supérieure à 5,2 mg/L/4 heures. Quelques signes cliniques ont été rapportés (salivation, larmoiement, chromodacryorrhée, écoulement nasal) mais aucun décès n'a été observé.

La toxicité aiguë par voie cutanée du chlorméquat a été évaluée chez le rat (trois études) et le lapin (deux études). Chez le rat, le chlorméquat présente une faible toxicité par voie cutanée. La DL<sub>50</sub> est supérieure à 4000 mg/kg pc dans cette espèce. Des signes cliniques incluant une démarche chancelante, des mouvements spastiques, un écoulement nasal sont rapportés chez le rat. En revanche chez le lapin, le chlorméquat présente une toxicité modérée. La DL<sub>50</sub> la plus basse obtenue dans cette espèce est de 964 mg/kg pc (mâles). Des signes cliniques incluant léthargie, ataxie, anorexie et un écoulement nasal sont rapportés chez le lapin.

#### ***Irritation***

Trois essais d'irritation cutanée réalisés chez le lapin, montrent que le chlorméquat n'est pas irritant pour la peau.

L'irritation oculaire a été testée chez le lapin dans cinq études différentes. Celles-ci ont montré que le chlorméquat ne présente pas de potentiel irritant pour les yeux.

#### ***Sensibilisation***

Le chlorméquat ne présente pas de potentiel sensibilisant cutané dans trois tests de sensibilisation cutanée réalisés chez le cobaye.

### Toxicité subchronique, chronique

[11, 12]

***Lors d'expositions sub-chroniques et chroniques du rat et du chien au chlorméquat par voie orale, seul le système nerveux a été identifié comme organe cible. En revanche, aucun organe cible n'a été identifié chez la souris.***

***Le chlorméquat présente une faible toxicité locale sans signe systémique lors d'expositions répétées par voie cutanée chez le lapin. Aucune étude de toxicité par inhalation à doses répétées n'est disponible avec le chlorméquat.***

***Des effets sur le système immunitaire ont été rapportés dans la littérature chez la souris suite à une exposition au chlorméquat.***

#### ***Toxicité par ingestion***

La toxicité sub-chronique du chlorméquat a été évaluée chez le rat dans sept études de toxicité à doses répétées par voie orale *via* l'alimentation : trois études ont été réalisées sur une période de 28 jours (doses testées : 8,3 (mâles)/8,8 (femelles) à 1210 (mâles)/1235 (femelles) mg/kg pc/jour), une étude sur une période de 59 jours (doses testées : 423 (mâles)/495 (femelles) à 1067 (mâles)/1200 (femelles) mg/kg pc/jour), et trois études sur une période de 90 jours (doses testées : 6 (mâles)/7,9 (femelles) à 900 mg/kg pc/jour (mâles et femelles)).

La toxicité chronique du chlorméquat a été évaluée dans trois études chez le rat *via* l'alimentation (doses testées : 12 (mâles)/13 (femelles) à 150 (mâles)/173 (femelles) mg/kg pc/jour).

La toxicité sub-chronique du chlorméquat a été évaluée chez la souris dans deux études de toxicité à doses répétées par voie orale *via* l'alimentation : une étude a été réalisée sur une période de 28 jours (doses testées : 148 (mâles)/223 (femelles) à 885 (mâles)/1190 (femelles) mg/kg pc/jour), et une étude sur une période de 90 jours (doses testées : 120 (mâles)/150 (femelles) à 1070 (mâles)/1400 (femelles) mg/kg pc/jour).

La toxicité chronique du chlorméquat a été évaluée dans trois études chez la souris *via* l'alimentation (doses testées : 20 (mâles)/22 (femelles) à 300 (mâles)/390 (femelles) mg/kg pc/jour).

La toxicité sub-chronique du chlorméquat a été évaluée chez le chien dans cinq études de toxicité à doses répétées par voie orale *via* l'alimentation : une étude a été réalisée sur une période de 21 jours (doses testées : 3,9 à 34 mg/kg pc/jour), deux études sur une période de 28 jours (doses testées : 9 à 42 mg/kg pc/jour), une étude sur une période de 90 jours (doses testées : 2,5 à 62,5 mg/kg pc/jour), et une étude sur une période de 12 mois (doses testées : 4 à 26 mg/kg pc/jour).

Chez le rat, les effets observés à la dose minimale présentant des effets néfastes dans les études sub-chroniques et chroniques, sont une réduction du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire. Il convient de noter qu'à la dose de 189 mg/kg pc/jour, une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase cérébrale est observée chez les mâles dans l'une des études de 90 jours.

La dose sans effet néfaste observé est fixée à 150 mg/kg pc/jour dans les études sub-chroniques sur la base d'une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire dans les deux sexes.

Une diminution du gain de poids corporel est observée dans l'ensemble des études chroniques dès 55 mg/kg pc/jour. La dose sans effet néfaste observé a été fixée à 14 mg/kg pc/jour sur la base de cet effet sur les femelles.

Chez la souris, tant dans les études sub-chroniques que chroniques, aucun effet adverse n'a été observé jusqu'aux plus fortes doses testées. La dose sans effet néfaste observé est fixée à la dose maximale testée de 1070 mg/kg pc/jour dans les études sub-chroniques et à la dose maximale testée de 336 mg/kg pc/jour dans les études chroniques.

Chez le chien, la dose sans effet néfaste observé a été fixée dans l'étude de 21 jours à 12 mg/kg pc/jour, sur la base d'une réduction du gain de poids corporel chez les mâles. Considérant les deux études sur 28 jours, la dose sans effet néfaste observé est fixée à 9 mg/kg pc/jour sur la base d'un effet sur le système nerveux (salivation). Cet effet est accompagné d'autres signes neurologiques suite à une période d'exposition plus longue. Dans l'étude de 90 jours, la dose sans effet néfaste observé est fixée à la dose de 7,5 mg/kg pc/jour (effets observés : salivation, incoordination motrice, diminution de la réponse réflexe, parésie postérieure). Dans l'étude sur 12 mois, la dose sans effet néfaste observé a été fixée à 4 mg/kg pc/jour (effets observés : salivation, diarrhée).

## **Toxicité par voie cutanée**

Dans une étude de 21 jours par voie cutanée chez le lapin, les doses testées de 50 et 150 mg/kg pc/jour induisent des effets transitoires d'irritation locale mais pas d'effet systémique. La dose sans effet néfaste systémique observé est fixée à 150 mg/kg pc/jour.

## **Toxicité par inhalation**

Aucune étude de toxicité par inhalation à doses répétées n'est disponible avec le chlorméquat.

## **Immunotoxicité :**

Dans une étude explorant le potentiel immunotoxique du chlorméquat lors d'exposition subchronique pendant 28 jours par voie orale *via* l'alimentation chez la souris (dose testée : 40 mg/kg pc/jour), une diminution de la viabilité des lymphocytes est observée chez les souris de moins d'un an, ainsi qu'une diminution du nombre de globules blancs circulants et une diminution du nombre de cellules spléniques formant des plages de lyse (« plaque forming cells ») chez les souris âgées (2 ans) comme chez les plus jeunes (moins d'un an). Le mécanisme d'action du chlorméquat sur les cellules du système immunitaire des mammifères n'est pas connu à ce jour [13].

## Effets ototoxiques

## Effets génotoxiques

[11, 12]

***Au regard des tests réalisés in vitro et in vivo , le chlorméquat ne présente pas de potentiel génotoxique.***

## Effets cancérogènes

[11, 12]

***Le chlorméquat n'est cancérogène ni chez le rat ni chez la souris.***

L'administration dans l'alimentation de chlorméquat pendant 18 à 27 mois chez le rat (trois études) et chez la souris (deux études) n'entraîne pas d'effet cancérogène (dose maximale testée 150 mg/kg pc/jour (mâles et femelles chez le rat) et 323 (mâles)/352 (femelles) mg/kg pc/jour chez la souris).

## Effets sur la reproduction

[11, 12]

***Le chlorméquat entraîne une diminution de la fertilité et de la taille des portées dans une étude sur deux générations chez le rat en présence d'une toxicité générale maternelle modérée. Dans des études d'exploration des effets du chlorméquat sur la fertilité chez la souris, plusieurs paramètres relatifs à la fertilité sont perturbés chez les mâles et les femelles.***

***Dans les études de toxicité pour le développement par voie orale, aucun effet tératogène n'est observé chez le rat et le lapin. Chez le lapin, à la dose la plus forte, le chlorméquat provoque des effets embryotoxiques en présence d'une toxicité générale maternelle modérée.***

## Fertilité

Trois études de toxicité sur 2 générations ont été réalisées chez le rat par administration *via* l'alimentation de chlorméquat (doses testées : 0,7 à 241 mg/kg pc/jour). La dose sans effet néfaste pour la fertilité est fixée à 74 mg/kg pc/jour, sur la base d'une diminution de l'index de fertilité et de la taille des portées observée dans l'une des études uniquement. La dose sans effet néfaste observé est de 75 mg/kg pc/jour chez les parents, sur la base de signes cliniques évocateurs d'un effet sur le système nerveux (tremblements, hypersensibilité) pendant la lactation, d'une diminution du gain de poids corporel et d'une légère anémie, rapportés dans une deuxième étude. La dose sans effet néfaste observé pour la descendance est de 41 mg/kg pc/jour sur la base d'une diminution du gain de poids corporel pendant la lactation (retrouvé dans deux des trois études) ainsi que d'une dystrophie musculaire focale chez les petits (dans la troisième étude).

Une étude de toxicité à dose répétée de quatre mois a été réalisée chez le ver rat par administration *via* l'alimentation de chlorméquat (doses testées : 1 à 60 mg/kg pc). La dose sans effet néfaste observé est fixée à 1 mg/kg pc/jour, sur la base de signes cliniques pour la plupart neurologiques (salivation, tremblements musculaires, faiblesse des membres postérieurs, gonflement des paupières). Aucun effet adverse n'a été observé sur les paramètres de la fertilité examinés (analyse macroscopique et microscopique des éjaculats et des testicules).

La maturation du sperme dans l'épididyme ainsi que sa capacité fonctionnelle résultante (taux de fécondation *in vitro* des spermatozoïdes et fragmentation des embryons) sont affectées dans une étude étudiant les paramètres de fertilité à partir des épididymes et testicules prélevés chez des souris mâles exposées par voie orale ( *via* l'alimentation ou la consommation d'eau) à 0,2 mg/kg de chlorméquat sur deux générations.

Il a également été observé une diminution des récepteurs LH dans les ovaires ainsi qu'une progestéronémie diminuée dans une étude évaluant l'influence de l'administration par voie orale *via* l'alimentation de 0,2 mg/kg de chlorméquat sur la fertilité de souris femelles sur deux générations. Cependant, dans cette même étude, aucun changement n'a été observé dans l'expression phénotypique de la fertilité (développement sexuel, fertilité prénatale et postnatale).

## Développement

La toxicité pour le développement prénatal du chlorméquat par voie orale a été évaluée dans une étude chez le rat (doses testées : 25 à 225 mg/kg pc/jour par gavage du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation), et dans deux études chez le lapin dont une seule a été considérée exploitable (doses testées : 10 à 40 mg/kg pc/jour par gavage du 6<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation).

Chez le rat, des signes cliniques évocateurs d'effets sur le système nerveux (décubitus ventral, tachypnée, respiration profonde, posture anormale, tremblements) et une diminution du gain de poids corporel sont observés chez les mères à 225 mg/kg pc/jour. Aucun effet adverse n'a été rapporté dans la descendance. La dose sans effet néfaste observé chez le rat est de 75 mg/kg pc/jour pour les mères et de 225 mg/kg pc/jour pour le développement.

Chez le lapin, des signes cliniques évocateurs d'effets sur le système nerveux (décubitus ventral et latéral, tremblement, tachypnée, salivation et rhinorrhée) et une diminution du poids corporel sont observés chez les mères à la plus forte dose testée. A 40 mg/kg pc/jour, le chlorméquat provoque des pertes post-implantatoires. La dose sans effet néfaste observé chez le lapin est de 20 mg/kg pc/jour pour les mères et 20 mg/kg pc/jour pour le développement.

## Neurotoxicité

[11, 12]

**Le chlorméquat n'induit pas d'effet neurotoxique différé après exposition aiguë de la poule par voie orale à des doses induisant une forte toxicité générale.**

**Les résultats de plusieurs études mécanistiques réalisées *in vitro* indiquent une légère action agoniste du chlorméquat sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques. Une étude pharmacologique réalisée *in vivo* démontre une action inhibitrice du chlorméquat sur les jonctions neuromusculaires, une action de type muscarine-like sur le système nerveux parasympathique et un effet stimulateur du système nerveux autonome dans son ensemble.**

Dans une étude de neurotoxicité différée aiguë par gavage chez la poule (dose testée : 0 - 2268 mg/kg pc chlorméquat), des signes cliniques tels que diarrhée, tremblements, salivation, cyanose de la crête et faiblesse sont rapportés jusqu'au second jour après administration. Aucun signe d'ataxie locomotrice ou de changement neuro-histopathologique n'a été observé. Le chlorméquat ne provoque pas de neurotoxicité retardée chez la poule.

Trois études ont été menées avec le chlorméquat chez diverses espèces afin d'en déterminer les effets neurotoxiques.

Dans une première étude, plusieurs paramètres ont été étudiés après administration intraveineuse unique de chlorméquat : les modifications comportementales chez la souris (doses testées : 3,2 à 7,4 mg/kg pc), l'effet sur la coordination locomotrice chez la souris (doses testées : 3,2 à 7,4 mg/kg pc), les effets sur le système nerveux autonome chez le chat (doses testées : 0,1 à 3 mg/kg pc), l'effet sur la motilité intestinale chez la souris (doses testées : 3,2 à 7,4 mg/kg pc), l'effet sur les jonctions neuromusculaires chez le lapin (doses testées : 0,1 à 3 mg/kg pc), l'effet sur le temps de coagulation sanguine chez le rat (concentrations sanguines après mélange : 0,1 à 0,3 mg/kg pc de chlorméquat), et les effets sur le système respiratoire et cardiovasculaire chez le chien (doses testées : 1 à 3000 µg/kg pc). Les résultats de cette étude suggèrent une action inhibitrice du chlorméquat sur les jonctions neuromusculaires, une action de type muscarine-like sur le système nerveux parasympathique ainsi qu'un effet stimulateur du système nerveux autonome dans son ensemble.

Dans une seconde étude, le potentiel d'affinité aux récepteurs muscariniques a été étudié *in vitro*. Les résultats de cette étude démontrent une légère action agoniste du chlorméquat sur les récepteurs muscariniques dans une gamme de concentration micromolaire (µM). L'affinité du chlorméquat est environ cinq fois inférieure à celle de l'atropine (composé de référence).

Dans une troisième étude, le potentiel d'affinité aux récepteurs nicotiniques à acétylcholine a été étudié *in vitro*. Les résultats de cette étude démontrent une action agoniste partielle du chlorméquat sur les récepteurs nicotiniques dans une gamme de concentration allant de 10 à 1000 µM. L'affinité du chlorméquat est estimée à environ 1 % de celle de l'acétylcholine (substance de référence).

## Effets perturbateurs endocriniens

[13 à 17]

**Aucun effet de perturbation endocrinienne avéré n'a été rapporté dans la littérature pour le chlorméquat.**

Dans une étude évaluant les effets *in vitro* de plusieurs substances actives phytopharmaceutiques sur les récepteurs œstrogéniques (ER), androgéniques (AR) ainsi que sur l'activité enzymatique de l'aromatase, aucun effet significatif n'a été observé pour le chlorméquat [4].

Dans une étude évaluant les effets *in vitro* de plusieurs substances actives phytopharmaceutiques sur le récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR), ainsi que sur la fonction de l'hormone thyroïdienne (TH), le chlorméquat n'a montré aucun effet significatif sur la fonction de l'hormone thyroïdienne mais a montré un effet agoniste sur le récepteur AhR ainsi qu'un effet de potentialisation du TCDD (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine) sur le récepteur AhR sans effet dose-réponse évidente (cellules murines utilisées) [5]. Les résultats de cette étude sont en contradiction avec une précédente étude dans laquelle le chlorméquat ne montrait aucun effet sur le récepteur AhR en absence de TCDD mais montrait un effet antagoniste fort en présence de TCDD avec une réponse globalement dose-dépendante (cellules humaines utilisées) [6]. Il a été suggéré que les différences de réponse observées sur le récepteur AhR ont pu être influencées par un certain nombre de variables entre les deux études (lignées cellulaires utilisées, niveau d'expression du translocateur nucléaire du récepteur aux hydrocarbures aromatiques et autres cofacteurs de transcription spécifiques cellulaires).

Dans le cadre d'une étude d'impact menée en 2003 par le CRD (Chemicals Regulation Directorate) devant permettre, sur la base des données toxicologiques disponibles sur mammifères, d'identifier les substances actives considérées perturbateurs endocriniens (PE) et de les catégoriser, le chlorméquat est cité comme substance non considérée comme PE en l'état actuel des connaissances [7].

Un rapport décrivant la procédure d'identification des PE sur la base d'une méthodologie proposée par le JRC (Joint Research Center) a été publié par la Commission Européenne en 2016. Dans cette étude, le chlorméquat n'est pas classé comme un PE quel que soit l'option considérée, en l'état actuel des connaissances [8].

## Toxicité sur l'Homme

Les données publiées concernent les effets rapportés chez l'homme lors de l'exposition aux préparations commerciales. La présence de co-formulants dans les préparations est susceptible de modifier sensiblement le profil toxicologique observé chez l'animal à partir des études effectuées sur la substance active seule

[18, 19]

Les données publiées concernent les effets rapportés chez l'homme lors de l'exposition aux préparations commerciales. La présence de co-formulants dans les préparations est susceptible de modifier sensiblement le profil toxicologique observé chez l'animal à partir des études effectuées sur la substance active seule

## Toxicité aiguë

### Exposition par inhalation

L'inhalation de brouillard de pulvérisation peut entraîner une irritation des voies aériennes supérieures se manifestant par une rhinite/rhinorrhée, des douleurs oro-pharyngées. La survenue d'une crise d'asthme a été décrite chez 2 sujets dont les antécédents ne sont pas connus et co-exposés à d'autres produits phytopharmaceutiques.

### Exposition par contact cutané ou oculaire

L'exposition par voie cutanée peut provoquer des réactions d'irritation à type d'érythème et/ou de rash plus ou moins sévères parfois accompagnées de prurit et d'œdème local.

Un érythème conjonctival a été rapporté après exposition au brouillard de pulvérisation.

En plus des réactions locales, des signes témoins d'une exposition systémique ont été décrits, de fréquence de survenue moindre ; ils sont à type d'asthénie, vertiges, hypersudation, nausées, diarrhée, douleurs digestives, sécheresse buccale, perte de connaissance brève. La responsabilité du chlorméquat seul peut être mise en doute car les circonstances de l'exposition n'étaient pas connues avec précision (co-exposition à d'autres produits phytopharmaceutiques en particulier).

### Exposition par ingestion

Les signes précoces de l'intoxication aiguë par ingestion sont une irritation des muqueuses buccales, une salivation excessive, des vomissements et une hypersudation. Surviennent ensuite un myosis, une bradycardie, des troubles du rythme ventriculaire, des convulsions et un œdème pulmonaire. Le chlorméquat n'inhibe pas les cholinestérases sanguines et cérébrales.

## Toxicité chronique

Aucune donnée n'est disponible à la date de publication de cette fiche toxicologique

## Effets génotoxiques

Aucune donnée n'est disponible à la date de publication de cette fiche toxicologique

## Effets cancérogènes

Aucune donnée n'est disponible à la date de publication de cette fiche toxicologique

## Effets sur la reproduction

Aucune donnée n'est disponible à la date de publication de cette fiche toxicologique

## Cohérence des réponses biologiques chez l'homme et l'animal

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : juillet 2017.

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées. Les textes relatifs aux produits biocides ne sont également pas détaillés. Pour plus d'information, se renseigner auprès des ministères ou agences concernés.

## Sécurité et santé au travail

### Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

### Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

### Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

### Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 65.

## Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.
- Arrêté du 10 mai 1994 fixant dans les établissements agricoles visés à l'article L. 231-1 du Code du travail, la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention en application de l'article R. 237-8 dudit Code.

### a) **substance** Chlorure de chlorméquat :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du Chlorure de chlorméquat figure dans l'annexe VI du règlement CLP.

La classification est :

- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 (\*) ; H302
- Danger par aspiration, catégorie 1 (\*) ; H312

(\*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

### b) **mélanges** contenant du Chlorure de chlorméquat :

Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

## Interdiction / Limitations d'emploi

### Produits phytosanitaires

Ils sont soumis à autorisation de mise sur le marché (article L. 253-1 du Code rural).

Le chlorméquat est inscrit jusqu'au 30 novembre 2019 sur la liste des matières actives autorisées au niveau de l'Union européenne (directive 2010/2/UE de la Commission du 27 janvier 2010).

Pour plus d'information, consulter l'ANSES.

## Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

## Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

## Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

## Recommandations

Le chlorure de chlorméquat est le plus souvent délivré sous forme de spécialités commerciales ; les recommandations de stockage et d'utilisation devront prendre en compte leur composition et leur forme physique.

## Au point de vue technique

### Stockage

- Stocker le chlorure de chlorméquat dans des locaux frais, bien ventilés. Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable et sera réalisé de façon à permettre le lavage et l'évacuation contrôlée des eaux de nettoyage.
- Conserver de préférence la substance dans son emballage d'origine soigneusement fermé et correctement étiqueté. Si le transvasement ne peut être évité, reproduire l'étiquette sur le nouvel emballage.

### Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où est manipulé le chlorure de chlorméquat. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par la substance, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les locaux de travail des quantités ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Ne pas fumer, boire ou manger sur les lieux de travail.
- Mettre le matériel électrique et non électrique en conformité avec la réglementation en vigueur concernant les explosions.
- Eviter l'inhalation de poussières ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête (fabrication du diflufénican, préparation des spécialités). Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire équipés de filtres A2P3 [20] et des lunettes. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.

- S'il y a application par pulvérisation, éviter l'inhalation d'aérosol. Faire fonctionner le pulvérisateur sous faible pression (inférieure à 1 bar) pour ne pas former de trop fines gouttes. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants, des appareils de protection respiratoire et des lunettes. Ces équipements seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- L'application des spécialités phytosanitaires doit être faite en respectant scrupuleusement les consignes du fabricant pour assurer la protection des applicateurs et de l'environnement.
- Les appareils servant à l'application du produit seront vidés et nettoyés sur les lieux de travail.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans les cuves contenant ou ayant contenu le chlorure de chlorméquat sans prendre les précautions d'usage [21].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le chlorure de chlorméquat.
- Ramasser mécaniquement avec un aspirateur industriel le chlorméquat et l'évacuer sans créer de poussières.
- Conserver les déchets, y compris les emballages vides et les eaux de nettoyage du matériel, dans des récipients spécialement prévus à cet effet, convenablement étiquetés. Éliminer les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation.

## Au point de vue médical

### Suivi médical :

#### ■ Lors des visites initiales et périodiques :

- **Examen clinique** : Rechercher plus particulièrement des signes d'atteintes cutanée et/ou oculaire
- **Examens complémentaires** : La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

#### Conduite à tenir en cas d'accident :

- **En cas de projection cutanée ou oculaire**, retirer les vêtements souillés et rincer la peau et/ou les yeux immédiatement et abondamment à l'eau courante pendant au moins 15 minutes ; En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire et/ou cutanée apparaît ou si la contamination cutanée est étendue ou prolongée, consulter un médecin et/ou ophtalmologiste.
- **En cas d'inhalation**, appeler rapidement un centre anti poison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.
- **En cas d'ingestion**, appeler rapidement un centre anti poison. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.

## Bibliographie

- 1 | Chlorméquat In : Agritox. ANSES, 2015 ( [www.agritox.anses.fr/](http://www.agritox.anses.fr/) ).
- 2 | Chlorméquat. Fiche de données toxicologiques et environnementales. INERIS, 2017, ( [www.ineris.fr/substances/fr/](http://www.ineris.fr/substances/fr/) ).
- 3 | Chlorméquat. In : Environmental Protection Agency ( <https://actor.epa.gov/actor/searchidentifier.xhtml> ).
- 4 | Chlorméquat. Fiche de données de sécurité. Sigma Aldrich, 2012.
- 5 | Air ambiant Dosage des substances phytosanitaires (pesticides) dans l'air ambiant. Prélèvement actif. Norme XP X 43-058. La Plaine Saint Denis : AFNOR ; Septembre 2007.
- 6 | Air ambiant Dosage de substances phytosanitaires (pesticides) dans l'air ambiant Préparation des supports de collecte — Analyse par méthodes chromatographiques. Norme XP X 43-059. La Plaine Saint Denis : AFNOR ; Septembre 2007.
- 7 | Aliments non gras - Détermination de chlorméquat et mépiquat - Méthode CL-SM. NF EN 15054. La Plaine Saint Denis : AFNOR ; Juillet 2006.
- 8 | Exposition sur les lieux de travail — Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques. Norme NF EN 482 (X43-277). La Plaine Saint Denis : AFNOR ; juillet 2012
- 9 | Janes A, Chaîneaux J, Lesne P, Mauguén G et al. - Evaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique. 2<sup>ème</sup> édition. Édition ED 970. INRS, 2012 ( [www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20970](http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20970) ).
- 10 | Marc F, Sallé B - Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. 2<sup>ème</sup> édition. Édition ED 6054. INRS, 2014 ( [www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206054](http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206054) ).
- 11 | EFSA, 2008. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlorméquat (considered variant chlorméquat chloride). EFSA Scientific Report (2008) 179, 1-77.
- 12 | United Kingdom, 2007. Draft Assessment Report on the active substance chlorméquat prepared by the rapporteur Member State United Kingdom in the framework of Directive 91/414/EEC. Volume 3 – Annex B.6. *Toxicology and Metabolism*, April 2007.
- 13 | L.S Kjeldsen, M. Ghisari, EC Bonefeld-Jørgensen, 2013. Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 272 (2013) 453–464.
- 14 | M. Ghisari, M. Long, A. Tabbo, E.C. Bonefeld-Jørgensen, 2015. Effects of currently used pesticides and their mixtures on the function of thyroid hormone and aryl hydrocarbon receptor in cell culture. *Toxicology and Applied Pharmacology* 284 (2015) 292–303.
- 15 | M. Longa, P. Laier, A.M. Vinggaard, H.R. Andersen, J. Lynggaard, E.C. Bonefeld-Jørgensen, 2003. Effects of currently used pesticides in the AhR-CALUX assay : comparison between the human TV101L and the rat H4IIE cell line. *Toxicology* 194 (2003) 77–93.
- 16 | A. Ewence, P. Rumsby, I. Johnson, 2013. Extended impact assessment study of the human health and environmental criteria for endocrine disrupting substances proposed by HSE, CRD. WRc Ref : Defra9088.01. January 2013.
- 17 | European commission, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report.



**18** | Bilan des observations du réseau Phyt'attitude du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2014. Caisse centrale de la MSA : Santé sécurité au travail, document en santé-sécurité ( <http://ssa.msa.fr/lfr> ).

**19** | Comité de coordination de toxicovigilance. Chlorméquat : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base de chlorméquat recueillies par les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) entre 1999 et 2012. <http://www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html>.

**20** | Protection des voies respiratoires. Traitements phytosanitaires. Recommandations pour le choix et l'utilisation d'un appareil de protection respiratoire filtrant. Fascicule de documentation FD S 76-050. Mai 2002. Saint-Denis La Plaine : AFNOR ; 2002 : 20 p.

**21** | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAMTS R 435. Assurance Maladie, 2008 ( <http://www.ameli.fr/employeurs/prevention/recommandations-textes-de-bonnes-pratiques.php> ).