

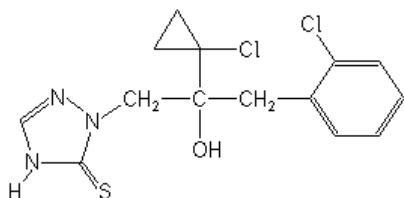
Prothioconazole

Fiche toxicologique n°280

Généralités

Edition 2010

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C ₁₄ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ OS	Nom Prothioconazole
	Numéro CAS 178928-70-6
	Numéro CE 605-841-2
	Numéro index Non attribué
	Synonymes (RS)-2-[2-(1-Chlorocyclopropyl)- 3-(2-chlorophényl)-2-hydroxy- propyl]-2,4-dihydro-1,2,4-triazole- 3-thione , 2-[2-(1-Chlorocyclopropyl)- 3-(2-chlorophényl)-2-hydroxy- propyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4- triazole-3-thione

Etiquette

PROTHIOCONAZOLE

-

- Cette substance doit être étiquetée conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit "règlement CLP".

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2]

Le prothioconazole est un fongicide appartenant au nouveau groupe des triazolinethiones, famille des triazoles.

Il est utilisé essentiellement dans des produits phytopharmaceutiques pour le traitement des cultures de certaines céréales et semences de céréales. Les spécialités commerciales phytopharmaceutiques, qui peuvent renfermer le prothioconazole en association avec d'autres fongicides, se présentent généralement sous forme de concentrés émulsifiables ou de suspensions concentrées.

Propriétés physiques

[1 à 5]

Le prothioconazole se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche à légèrement beige.

Il est peu soluble dans l'eau (voir tableau). Il est soluble dans de nombreux solvants organiques : acétone, acétate d'éthyle ou polyéthylène-glycol (> 250 g/l), diméthyl-sulfoxyde (126 g/l), 2-propanol, n-octanol (58 g/l), peu soluble dans les xylènes (8 g/l) et pratiquement insoluble dans le n-heptane (< 0,1 g/l).

Le prothioconazole technique commercialisé dans l'Union européenne doit renfermer au moins 970 g/kg de la substance, moins de 5 % de toluène et moins de 0,5 % de desthio-prothioconazole, impuretés dangereuses résultant du processus de fabrication (directive 2008/44/CE de la Commission du 4 avril 2008 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil).

Nom Substance	Détails
Prothioconazole	N° CAS 178928-70-6
	Etat Physique Solide
	Solubilité Dans l'eau : 0,005 g/l à 20 °C et pH 4 0,3 g/l à 20 °C et pH 7 2 g/l à 20 °C et pH 9
	Masse molaire 344,26
	Point de fusion 139,1-144,5 °C
	Pression de vapeur < 0,4 µPa à 25°C
	Température d'auto-inflammation > 420 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) 4,05 à 20 °C 4,16 à 20 °C et pH 4 3,82 à 20 °C et pH 7 2,00 à 20 °C et pH 9

À 20 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 3,5 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 5]

Le prothioconazole est un composé stable à température ambiante. À 50 °C, il ne s'hydrolyse pas à pH 7 et 9 et il s'hydrolyse peu à pH 4 dans les conditions expérimentales des essais.

Sous l'effet de la lumière, il se dégrade rapidement et principalement en desthio-prothioconazole (essai de photolyse).

Lorsque le prothioconazole est chauffé jusqu'à 420 °C pour un essai d'inflammation spontanée (méthode d'essai A16) [6], on n'observe ni combustion spontanée ni effet exothermique.

Dans les conditions des essais réalisés, le produit n'est ni explosif ni comburant et il ne présente pas de propriétés tensio-actives (A14 - A17 - A5) [6].

La combustion du prothioconazole dégage des fumées toxiques et corrosives pouvant renfermer notamment chlorure d'hydrogène, oxydes d'azote, oxydes de soufre, oxydes de carbone.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Aucune VLEP n'a été établie spécifiquement pour le prothioconazole.

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

Aucune méthode n'a été validée pour le prélèvement et le dosage atmosphérique du prothioconazole.

La substance et son métabolite desthio-prothioconazole (présent dans les poussières de semences, grains ou fourrages) peuvent toutefois se retrouver dans l'air sous forme d'un aérosol de particules solides ou liquides : ils pourraient être prélevés (sous réserve de vérification des performances de la méthode) sur un dispositif adapté au prélèvement des composés sous forme particulaire, extraits à l'aide d'acétonitrile et dosés par chromatographie liquide avec détection MS/MS [13].

Incendie - Explosion

Le prothioconazole n'est pas une substance inflammable, comburante ni explosible. Mais il se présente sous forme solide, et ses poussières dont la limite inférieure d'explosivité (LIE) est de 50 mg/m³ [7] peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

Par ailleurs, s'il est commercialisé en solution dans des solvants organiques, les risques d'incendie ou d'explosion dépendent de la nature des solvants utilisés (non concerné pour les préparations phytopharmaceutiques autorisées en France à la date d'édition de cette fiche toxicologique).

En cas d'incendie où est impliqué le prothioconazole, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les mousses et l'eau pulvérisée.

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

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1, 5, 8 à 10]

Chez l'animal, dans l'environnement et dans la plante, ce fongicide est rapidement métabolisé en desthio-prothioconazole, métabolite principal. Les organes cibles sont le foie et les reins pour le prothioconazole, et le foie et les reins pour le desthio-prothioconazole.

Chez l'animal

Absorption

L'absorption du prothioconazole est rapide et presque complète (pic plasmatique observé moins d'une heure après l'administration par voie orale), et atteint plus de 90 % de la dose absorbée dans les 48 heures suivant l'administration.

Pour le desthio-prothioconazole, l'absorption est également rapide et presque complète, avec un pic plasmatique 1 heure ou 1 h 30 après l'administration.

Distribution

Le prothioconazole est largement distribué dans l'organisme, mais principalement dans le foie et dans les reins. Le desthio-prothioconazole présente une distribution limitée aux tissus périphériques, essentiellement au niveau du cortex hépatique et rénal, avec une recirculation entérohépatique importante.

Il n'y a pas de potentiel d'accumulation, ni pour le prothioconazole ni pour le desthio-prothioconazole.

Métabolisme

Le métabolisme du prothioconazole conduit à la formation de nombreux métabolites, principalement par désulfuration, hydroxylation oxydative de la fraction phényle et conjugaison à l'acide glucuronique.

Deux métabolites majeurs, le desthio-prothioconazole et le S- ou O-prothioconazole glucuronide, ainsi que le composé parent représentent chacun 10 % de la dose administrée. On retrouve, dans les urines, 2,3 % de la dose administrée sous forme de 1,2,4-triazole. Le S- ou O-prothioconazole glucuronide est le seul métabolite présentant une élimination urinaire liée au sexe, avec 3,9 à 7,7 % de la dose administrée détectés dans les urines des femelles, et seulement 0,1 % dans les urines des mâles ; le S- ou O-prothioconazole glucuronide est le métabolite principal retrouvé dans la bile des animaux mâles. Hormis cette exception, le métabolisme du prothioconazole n'est pas influencé par les niveaux de doses administrées, le mode d'administration et le sexe.

Le métabolisme du desthio-prothioconazole débute par des réactions d'oxydation de la fraction phényle seulement, suivies de glucuroconjugaison et méthylation des produits d'oxydation. Le cyclopropyle ainsi que le noyau triazole du desthio-prothioconazole restent intacts.

Remarque : Métabolites toxicologiquement pertinents (animal, plante et environnement) :

Tous les métabolites principaux identifiés dans les plantes sont également retrouvés dans l'étude du métabolisme chez le rat.

Pour les métabolites mineurs, des tests complémentaires ont été effectués (étude de toxicité aiguë par voie orale, test d'Ames, et dans certains cas étude à 90 jours et de tératologie) : prothioconazole-triazolinone, prothioconazole- α -hydroxy-desthio, prothioconazole- α -acétoxyoxy-desthio, prothioconazole-acide sulfonique et prothioconazole-benzylpropyldiol. Les tests conduits n'ont pas montré, pour ces métabolites mineurs, de potentiel plus toxique que le parent.

Excrétion

Pour le prothioconazole, l'excrétion de la radioactivité est presque complète, dans les 48 heures suivant l'administration de prothioconazole marqué au ^{14}C sur la partie triazole et sur la partie phényle. Environ 90-100 % des doses administrées par voie orale sont excrétées dans les urines, les fèces ou la bile dans les 7 jours suivant l'administration, et moins de 5,82 % de la dose administrée restent dans le corps. Au moment du sacrifice, 78-96 % de la dose administrée ont été excrétés dans les fèces et 4-16 % dans les urines.

Pour ce qui concerne le desthio-prothioconazole, entre 68 et 74 % de la dose sont excrétés dans les fèces et environ 10 % dans les urines.

Toxicité expérimentale

Le prothioconazole tout comme son métabolite principal, le desthio-prothioconazole, se caractérisent par une faible toxicité aiguë par voie orale, cutanée ou par inhalation ; ils ne sont ni sensibilisants, ni irritants pour la peau et ne sont pas considérés comme irritants pour les yeux.

Les organes cibles à court et à long terme sont le foie et les reins pour le prothioconazole, et le foie pour le desthio-prothioconazole.

Le prothioconazole n'a pas d'effet génotoxique direct dans une série d'essais in vivo et in vitro . Aucun effet cancérigène n'a été mis en évidence par des tests sur le rat ou la souris.

Une embryo- et fœtotoxicité ainsi que des anomalies du développement fœtal sont mises en évidence à des doses parfois faibles dans deux espèces animales sans qu'elles puissent être expliquées par la seule toxicité maternelle.

Toxicité aiguë

[5, 8, 10]

Toxicité systémique

La DL50 du prothioconazole par voie orale est supérieure à 6 200 mg/kg chez le rat, avec des signes cliniques se limitant à une diminution de l'activité motrice ; par voie cutanée, la DL50 du prothioconazole est supérieure à 2 000 mg/kg chez le rat (test limite).

La CL50 (4 heures) du prothioconazole chez le rat est supérieure à 4 990 mg/m³, plus forte concentration obtenue : aucune mortalité n'est observée et les signes cliniques sont peu marqués (piloérection, bradypnée, respiration difficile, écoulement nasal et mobilité réduite) ; la récupération est totale dans les 3 jours suivant l'exposition.

Chez le rat, le desthio-prothioconazole présente une DL50 par voie orale supérieure à 2 500 mg/kg, on observe une mortalité à partir de 2 500 mg/kg chez les mâles et de 2 000 mg/kg chez les femelles ; des signes cliniques de toxicité sont notés à partir de 100 mg/kg, incluant apathie, piloérection, respiration difficile et démarche chancelante.

La DL50 du desthio-prothioconazole par voie cutanée chez le rat est supérieure à 5 000 mg/kg, et la CL50 par inhalation est supérieure à 5 077 mg/m³ (poussière).

Irritation cutanée

Ni le prothioconazole ni le desthio-prothioconazole ne sont irritants pour la peau du lapin.

Irritation oculaire

Le prothioconazole et le desthio-prothioconazole ne provoquent pas d'effet sur la cornée ni sur l'iris chez le lapin. Une légère rougeur de la conjonctive est observée 1 heure après l'instillation pour le prothioconazole ; un effet similaire persiste plus de 72 heures pour le desthio-prothioconazole.

Sensibilisation cutanée

Le prothioconazole (test de Magnusson et Kligman) et le desthio-prothioconazole (test de Buehler) ne sont pas sensibilisants pour la peau du cobaye.

Toxicité subchronique, chronique

[1, 5, 8, 10, 12]

Toxicité à court terme

Dans la plupart des études, le prothioconazole a été administré par gavage du fait de son instabilité en mélange dans l'alimentation. Une étude chez le rat a montré que le gavage entraînait des concentrations plasmatiques plus élevées chez les femelles que chez les mâles, cette voie entraîne également des concentrations plus élevées qu'une administration dans l'alimentation.

Le foie est l'organe cible dans les études à court terme chez le rat (14 semaines, par gavage aux doses de 0, 20, 100 ou 500 mg/kg/j), la souris (14 semaines, par gavage aux doses de 0, 25, 100 ou 400 mg/kg/j) et le chien (13 semaines, par gavage aux doses de 0, 25, 100 ou 300 mg/kg/j) : l'augmentation de l'activité des enzymes hépatiques, du poids du foie et l'hypertrophie hépatocellulaire sont en faveur d'une induction enzymatique hépatique.

Dans l'étude à 13 semaines chez le chien, les dosages ont montré que les taux sanguins du desthio-prothioconazole étaient toujours significativement plus faibles (10-20 fois) que ceux du prothioconazole.

Les effets sur le foie sont réversibles chez le rat et le chien après une période de récupération de 8 semaines.

Chez le chien, les effets sur le foie ont tendance à être plus marqués chez les femelles (ce qui correspond aux niveaux plus élevés de substance active qui sont retrouvés dans le foie des femelles), alors que les effets sur les reins tendent à être plus sévères chez les mâles (malgré des concentrations plus faibles de prothioconazole au niveau des reins chez les mâles).

Les reins ont été identifiés comme organe cible chez le rat et le chien, mais pas chez la souris. Les effets observés sont une augmentation du poids de l'organe accompagnée de modifications histologiques, avec une inflammation et une fibrose interstitielle chez le chien. Ces signes disparaissent chez le rat après une période de récupération ; la récupération est seulement partielle chez le chien.

Après des applications cutanées chez le rat pendant 4 semaines, les niveaux plasmatiques de prothioconazole restent très faibles ; aucun effet adverse n'est noté. Ces éléments suggèrent une absorption cutanée relativement réduite.

La dose sans effet du prothioconazole lors d'une étude de 13 semaines par voie orale est de 25 mg/kg/j chez le chien (espèce la plus sensible). La dose sans effet à court terme par voie cutanée est supérieure à 1 000 mg/kg/j chez le rat (étude de 4 semaines).

Le desthio-prothioconazole a été testé à court terme chez le rat (étude de 4 et 13 semaines), la souris (13 semaines) et le chien (6, 13 et 30 semaines).

Les effets au niveau hépatique se sont manifestés chez le rat et le chien par une induction enzymatique (mesurée par les activités enzymatiques hépatiques du cytochrome P450, de la dééthylase et de la déméthylase, et caractérisée par des modifications cytoplasmiques dans les hépatocytes) ; d'autres altérations hépatiques sont observées chez la souris telles qu'une dégénérescence graisseuse, une vacuolisation, une hypertrophie et une nécrose cellulaire.

Des modifications isolées de certains paramètres hématologiques de la lignée rouge, observées uniquement chez la souris, n'ont pas été jugées comme liées au traitement. D'autres effets tels ceux sur les ovaires (augmentation du poids des ovaires, et dans une étude chez le rat, augmentation du nombre de follicules avec œdème des cellules stromales) sont considérés comme résultant d'un déséquilibre hormonal lié aux effets hépatiques du desthio-prothioconazole.

La dose sans effet à court terme la plus basse du desthio-prothioconazole est de 1,6 mg/kg/j chez le chien.

Toxicité à long terme

Les effets à long terme du prothioconazole ont été testés dans une étude à 2 ans chez le rat (par gavage aux doses de 0, 5, 50 et 750/500 mg/kg/j) et dans une étude à 18 mois chez la souris (par gavage aux doses de 0,10, 70 et 500 mg/kg/j).

Les effets sur le foie ont comporté une augmentation du poids de l'organe, une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire avec modifications cytoplasmiques et foyers de cellules claires ou de cellules éosinophiles. Au niveau rénal, une augmentation du poids des reins ainsi qu'une néphropathie chronique progressive, de sévérité plus marquée aux fortes doses, est notée ; elle est accompagnée d'une augmentation de la consommation d'eau et de modifications des paramètres urinaires (cristaux dans le sédiment urinaire, hyperplasie cellulaire transitoire dans la vessie).

La dose sans effet à long terme de prothioconazole, par voie orale, la plus basse est de 5 mg/kg/j chez le rat.

Le desthio-prothioconazole administré à long terme chez le rat (par gavage aux doses de 0-1,1/1,6-8,0/11,2 ou 57,6/77,4 mg/kg/j chez les mâles/femelles) et la souris (par gavage aux doses de 0-3,1/5,1-12,8/20,3 ou 51,7/80,0 mg/kg/j chez les mâles/femelles) provoque une augmentation du poids du foie avec des modifications histopathologiques (vacuolisation) pour les deux espèces.

Des diminutions de l'hormone thyroïdienne T4, du poids des ovaires, et des modifications histopathologiques du cortex surrénalien ont également été observées chez le rat, probablement dues à une modification de l'équilibre hormonal, conséquence de l'augmentation de la clairance des enzymes hépatiques par le desthio-prothioconazole.

La dose sans effet à long terme de desthio-prothioconazole, par voie orale, la plus basse est de 1,1 mg/kg/j chez le rat.

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

[1, 5, 8, 10, 12]

Le potentiel génotoxique du prothioconazole (niveau de pureté élevé : 99,5 à 99,9 %) a été évalué *in vitro* et *in vivo* :

In vitro

Des résultats négatifs sont obtenus dans les tests de mutation génique sur bactéries (*Salmonella typhimurium*) et sur cellules de mammifères (cellules V79 de poumon de hamster chinois, locus HGPRT), avec et sans activation métabolique.

Des aberrations chromosomiques sur cellules pulmonaires de hamster chinois sont notées à toutes les doses testées sans activation métabolique ainsi qu'à la plus forte dose en présence d'activation (doses testées : 0, 75, 100 et 150 µg/ml). Des résultats équivoques ont été observés dans un test UDS sur hépatocyte de rat *in vitro*.

In vivo

Les tests conduits sont négatifs (un test UDS sur hépatocyte primaire de rat et deux tests du micronoyau sur moelle osseuse chez la souris).

Le **desthio-prothioconazole** ne présente pas de propriétés génotoxiques dans les tests de mutation géniques sur bactéries et sur cellules de mammifères *in vitro* (cellules V79 de poumon de hamster chinois, locus HGPRT), avec et sans activation métabolique. Des résultats négatifs sont également obtenus dans un test d'aberrations chromosomiques (cellules V79), dans un essai UDS *in vitro* et dans un test du micronoyau *in vivo* (souris NMRI).

Effets cancérogènes

[1, 5, 8, 11, 12]

L'administration de prothioconazole pendant 2 ans chez le rat (0, 5, 50 ou 750/500/625 mg/kg/j, gavage) ou pendant 80 semaines chez la souris (0, 10, 70 ou 500 mg/kg/j, gavage) n'a pas mis en évidence d'effet cancérogène. Il en a été de même pour le desthio-prothioconazole.

Effets sur la reproduction

[1, 5, 8, 9, 11, 12]

Fertilité

Les effets du prothioconazole sur la reproduction ont été testés dans une étude sur deux générations sur le rat Wistar (0-9,7-95,6 ou 726 mg/kg/j).

Chez les animaux parents, les effets observés ont été une réduction du gain de poids corporel et du poids du thymus, une augmentation de la consommation alimentaire et une augmentation du poids du foie. Au niveau de la reproduction, une réduction des implantations et de la taille des portées est observée, ainsi qu'une interruption du cycle œstral ; ces effets ne sont pas statistiquement significatifs et n'apparaissent qu'à la plus forte dose.

La dose sans effet adverse chez les parents est de 9,7 mg/kg/j ; la dose sans effet sur la reproduction est de 95,6 mg/kg/j.

Les effets du métabolite desthio-prothioconazole sur la fertilité ont été étudiés sur deux générations chez le rat, aux doses de 0, 40, 160 et 640 ppm, 10 semaines avant l'accouplement de la génération parent, jusqu'au sacrifice de la dernière génération.

Une augmentation du poids du foie, une nécrose hépatique, une diminution de la consommation alimentaire et des dystocies ont été observées chez les F1 adultes. Une diminution de la viabilité, un retard de croissance et une légère augmentation de la fréquence des fentes palatines sont notées chez les petits F1.

La dose sans effet adverse pour les animaux parents est de 2,7 mg/kg/j chez les mâles (40 ppm) et de 11,0 mg/kg/j pour les femelles (160 ppm). La dose sans effets sur la reproduction est de 11,0 mg/kg/j (valeur moyenne depuis le début de l'étude). La dose sans effet néo-natal est de 18,6 mg/kg/j (valeur moyenne sur la période J0-J14 de la lactation).

Développement

Les effets du prothioconazole sur le développement ont été étudiés chez le rat Wistar, (par gavage du 6^e au 19^e jour de la gestation), aux doses de 0, 80, 500 ou 1 000 mg/kg/j, puis chez le rat Wistar Hanover (souche de rat sans microphthalmie, par gavage du 6^e au 20^e jour de la gestation), aux doses de 0, 20, 80 ou 750 mg/kg/j.

Chez les mères, une diminution des gains de poids corporel, une augmentation de la consommation d'eau, une diminution de la consommation alimentaire et une modification des paramètres biochimiques indicateurs d'altérations des fonctions rénales et hépatiques sont observées à partir de 500 mg/kg/j.

Chez les petits, une diminution du poids corporel, des ossifications incomplètes, une augmentation de la fréquence des microphthalmies et des côtes rudimentaires surnuméraires ont été notées à 1 000 mg/kg/j. Dans la deuxième étude, une augmentation des côtes rudimentaires surnuméraires est également retrouvée à la plus forte dose de 750 mg/kg/j, pouvant être liée aux effets maternotoxiques.

Chez le rat Wistar, après application cutanée de 1 000 mg/kg/j du 6^e au 19^e jour de la gestation, le prothioconazole ne provoque ni toxicité systémique ni effet sur le développement.

Les effets du prothioconazole sur le développement ont été également étudiés chez le lapin (par gavage du 6^e au 27^e jour après l'accouplement), aux doses de 0, 10, 30, 80 ou 350 mg/kg/j.

Chez les mères, des mortalités, des pertes de poids corporel, des diminutions du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire ont été observées à la plus forte dose. Des avortements, pertes de portées, diminution des poids fœtaux et retards d'ossification sont notés à cette même dose.

La dose de prothioconazole sans effet maternotoxique est de 80 mg/kg/j chez le lapin et la dose sans effet sur le développement est de 80 mg/kg/j.

Les effets du desthio-prothioconazole sur le développement ont été étudiés chez le rat par gavage du 6^e au 15^e jour de la gestation, aux doses de 0, 30 ou 100 mg/kg/j ainsi qu'aux doses de 0, 1 ou 3 mg/kg/j dans une étude complémentaire. Une augmentation du poids du foie et des modifications histopathologiques du foie chez les mères, une augmentation de la fréquence de la 14^e côte surnuméraire, des fentes palatines, une augmentation des résorptions, une diminution de la taille des portées ainsi qu'une diminution du gain de poids fœtal ont été observées. Chez le rat, la dose sans effet adverse chez les mères est de 30 mg/kg/j et la dose sans effets sur le développement est comprise entre 3 et 10 mg/kg/j.

Chez le lapin, le desthio-prothioconazole a été administré par gavage du 6^e au 18^e jour suivant l'accouplement, aux doses de 0, 2, 10 et 50 mg/kg/j. Des modifications histopathologiques du foie ont été notées chez les mères aux deux plus fortes doses. Les auteurs relèvent un nombre élevé de fœtus présentant une arthrogrypose (contractures au niveau des articulations) ainsi que des fœtus présentant des anomalies multiples. Chez le lapin, la dose sans effet adverse maternel et sans effet sur le développement est de 2 mg/kg/j.

La voie cutanée a également été explorée pour les deux espèces, aux doses de 0, 100, 300 ou 1 000 mg/kg/j de desthio-prothioconazole. Chez le lapin, la dose de desthio-prothioconazole, par voie cutanée, sans effet maternel et sans effet sur le développement est supérieure à 1 000 mg/kg/j. Chez le rat, une augmentation de la fréquence de la 14^e côte surnuméraire est notée à toutes les doses, ainsi qu'une augmentation de la fréquence des fentes palatines, d'hydrocéphalie et de macroglossie à la plus forte dose testée.

Toxicité sur l'Homme

Il n'y a pas de donnée publiée sur la toxicité du prothioconazole chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

On ne dispose d'aucune donnée publiée à ce jour permettant de juger de la toxicité chez l'homme du prothioconazole.

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 : 4^e trimestre 2010

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 phytopharmaceutiques ne sont pas détaillés. Pour plus d'informations, se renseigner auprès des ministères 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.

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.

Classification et étiquetage

a) **Substance** prothioconazole :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. À la date de publication de cette fiche toxicologique, la classification et l'étiquetage du prothioconazole harmonisés selon les deux systèmes (directive 67/548/CEE et règlement) ne figurent pas dans l'annexe VI du règlement CLP.

Toutefois, en France, la Commission des toxiques a établi la classification du prothioconazole et de son métabolite desthio-prothioconazole (décision du 12/04/2006) [2] : selon le règlement (CE) n° 1272/2008 (équivalant à la décision du 12/04/2006 de la Commission des toxiques précitée)

- Prothioconazole
 - Toxicité pour la reproduction, catégories 2 ; H 361d
 - Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 2 ; H 411.
- Desthio-prothioconazole
 - Toxicité pour la reproduction, catégories 1B ; H 360D
 - Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1 ; H 400.
 - Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 1 ; H 410.
- selon les critères de la directive 67/548/CEE
 - Prothioconazole
 - Toxique pour la reproduction catégorie 3 (développement) ; R 63
 - Dangereux pour l'environnement. N ; R 51-53.
 - Desthio-prothioconazole
 - Toxique pour la reproduction catégorie 2 (développement) ; R 61
 - Dangereux pour l'environnement. N ; R 50-53.

b) des **mélanges** (préparations) contenant du prothioconazole :

- Règlement (CE) n° 1272/2008.

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits phytopharmaceutiques

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

Le prothioconazole est actuellement inscrit sur la liste des matières actives autorisées au niveau de l'Union européenne et au niveau français.

Pour plus d'informations, consulter le ministère chargé de l'agriculture.

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

En raison de la toxicité du prothioconazole pour la santé et l'environnement, des mesures rigoureuses de prévention s'imposent lors de son utilisation.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le prothioconazole dans des locaux frais, bien ventilés, à l'abri des rayons solaires et des sources de chaleur. 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 la substance dans son emballage d'origine soigneusement fermé et correctement étiqueté. Si le transvasement ne peut pas être évité, reproduire l'étiquette sur le nouvel emballage.
- Les spécialités commerciales phytopharmaceutiques seront conservées dans leur emballage d'origine dans des locaux frais et ventilés, sans denrées alimentaires et hors de portée des enfants.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où est manipulé le prothioconazole. 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.
- Éviter l'inhalation de poussières ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête (fabrication du prothioconazole, 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. Leur choix dépend des conditions de travail. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant est nécessaire.
- Éviter tout contact avec le produit. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants et des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- Observer une hygiène corporelle et vestimentaire strictes : lavage soigneux des mains et du visage à l'eau et au savon après manipulation, passage à la douche et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de travail qui seront régulièrement lavés et entretenus.
- L'application des spécialités phytopharmaceutiques doit être faite en respectant scrupuleusement les consignes du fabricant pour assurer la protection des applicateurs, des consommateurs et de l'environnement.
- Lors de l'application de spécialités par pulvérisation, le port d'un équipement individuel approprié est nécessaire : combinaison de travail, gants, bottes, lunettes de sécurité à protections latérales, appareil de protection respiratoire adapté muni d'un filtre de type A2P3. Ne pas traiter par forte chaleur, contre le vent ou par vent violent [14].
- 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 du prothioconazole sans prendre les précautions d'usage [15].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le prothioconazole.
- En cas de déversement accidentel, récupérer le produit, puis laver à grande eau la surface ayant été souillée.
- 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

- À l'embauchage, l'examen clinique portera plus particulièrement sur l'étude des fonctions hépatiques et rénales.
- Lors des examens ultérieurs, on recherchera des signes d'intolérance locale (irritation de la peau ou des muqueuses). On pourra effectuer un bilan hépatique (amino-transférases au minimum) et rénal.
- Du fait des résultats sur le développement du prothioconazole et de son métabolite desthio-prothioconazole, il convient de prévenir les femmes en âge de procréer et d'éviter aux femmes enceintes les expositions à ce fongicide.
- En cas de projections cutanées ou oculaires, laver immédiatement à grande eau pendant 15 minutes. Retirer les vêtements souillés. Si des signes oculaires apparaissent, une consultation en milieu ophtalmologique peut s'avérer nécessaire.
- En cas d'inhalation massive, retirer la victime de la zone polluée.
- En cas d'ingestion, si le sujet est conscient, on pourra essayer de le faire vomir rapidement.
- Dans les deux cas précédents, placer la victime en position latérale de sécurité si elle est inconsciente ; même si son état est initialement satisfaisant, transférer en milieu hospitalier pour un bilan lésions, une surveillance et un traitement symptomatique.

Bibliographie

- 1 | Conclusions regarding the peer review of the risk assessment of the active substance Prothioconazole, finalised 12 July 2007. EFSA Scientific report (2007) 106 : 1-98 (www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/106r.pdf).
- 2 | Prothioconazole. In : base de données Agritox, 2007 (www.dive.afssa.fr/agritox).
- 3 | Prothioconazole Addendum 4 Physical and chemical properties, July 2006. In : Final addendum to the draft assessment report - public version - Prothioconazole, May 2007 : 1-141.
- 4 | Prothioconazole - EPA Pesticide fact sheet, March 14, 2007 (www.epa.gov/oppr001/factsheets/prothioconazole.pdf).
- 5 | Prothioconazole Monograph Complete list of end points, revision 2, January 2000.
- 6 | Règlement (CE) n° 440/2008 de la Commission du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai, conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH).

- 7 | Evaluation of the new active Prothioconazole...Australian Pesticides and Veterinary Authority. June 2007 (www.apv.apvma.gov.au/registration/assessment/docs/prs_prothioconazole.pdf).
- 8 | Prothioconazole Monograph, volume 1, Level 2, Overall summary of evaluation, October 2004.
- 9 | Consultation report for prothioconazole, prepared by the RMS (United Kingdom), based on the draft assessment report of (October 2004), and the evaluation of relating comments, 31 October 2005.
- 10 | Prothioconazole and Desthio-prothioconazole, Monograph volume 3, Annex B-6, Toxicology and metabolism, October 2004.
- 11 | Prothioconazole, US-EPA, Human risk assessment for proposed uses on barley, canola, chickpea, dried shelled peas and beans (except soybean), lentils oilseed crops (except sunflower and safflower), peanuts, wheat and rice, Appendix A (toxicology assessment) and Appendix B (metabolism assessment). Memorandum, PC code 113961, Petition n° 4F6830, DP Barcode : D328967, January 23, 2007 (www.epa.gov/opprd001/factsheets/prothioconazoleRA.pdf).
- 12 | Prothioconazole : Note réglementaire, Reg 2007-03, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA), Santé Canada, 31 janvier 2007 (dsp-psd.tpsgc.gc.ca/Collection/H113-7-2007-3F.pdf).
- 13 | Maasfeld W - Method for the determination of JAU 6476 in air by HPLC- MS/MS. Bayer AG, Report No. : 00724, (2002), non publié. Cité dans Addendum 6 Methods of analysis, July 2006. In : Final addendum to the draft assessment report - public version - Prothioconazole, May 2007 : 1141.
- 14 | Petit JM - L'applicateur de produits phytosanitaires. ED 867, 2^e éd. Paris : INRS ; 2009 : 20 p.
- 15 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMTS R435. Paris : INRS ; 2008.