

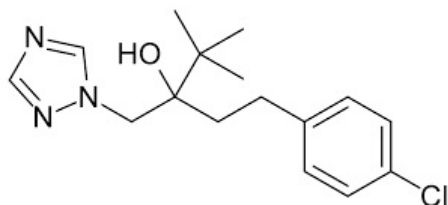
# Tébuconazole

Fiche toxicologique n°314

## Généralités

Edition Mars 2017

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O	Nom
	Tébuconazole
	Numéro CAS
	107534-96-3
	Numéro CE
	403-640-2
	Numéro index
	603-197-00-7
	Synonymes
	Tébuconazole (ISO), (RS)-1-p-chlorophényl-4,4-diméthyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)pentan-3-ol, 1-(4-chlorophényl)-4,4-diméthyl-3-(1,2,4-triazol-1-ylméthyl)pentan-3-ol

## Etiquette



TEBUCONAZOLE

### Attention

- H302 - Nocif en cas d'ingestion
- H361d - Susceptible de nuire au fœtus
- H411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

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

403-640-2

Selon l'annexe VI du CLP.

Attention : pour les mentions de danger H 302 et H361, se reporter à la section "Réglementation".

## Caractéristiques

## Utilisations

Le tébuconazole (nom ISO) appartenant à la famille des triazoles, est utilisé comme substance active de produits phytopharmaceutiques en tant que fongicide et régulateur de croissance de plantes.

Il est également utilisé comme substance active dans les produits biocides, dans la catégorie des produits de protection (type de produits (TP)) pour les TP 7, 8 et 10 selon le règlement 528/212/UE.

## Propriétés physiques

[1 à 4]

Le tébuconazole se présente sous forme de cristaux incolores. En tant que substance active de produits phytopharmaceutiques, le tébuconazole doit avoir une pureté égale ou supérieure à 970 g/kg (annexe du règlement CE 1107/2009). Il est non volatil, très peu soluble dans l'eau (32 – 36 mg/L à 20 °C) et soluble dans les solvants organiques.

Nom Substance	Détails
Tébuconazole	Etat Physique <b>cristaux</b>
	Solubilité <b>Eau : 32 - 36 mg/L à 20 °C.</b>
	Point de fusion <b>104 °C</b>
	Point d'ébullition <b>Décomposition avant ébullition</b>
	Pression de vapeur <b>1,3 µPa à 20 °C</b>
	Point d'éclair <b>&gt; 185 °C</b>
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) <b>3,7</b>

## Propriétés chimiques

[2, 4]

Le tébuconazole est une substance stable à température ambiante, quel que soit le milieu (acide, neutre ou alcalin). Le tébuconazole ne doit pas être stocké avec des oxydants forts.

## 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 tébuconazole (France, Union Européenne, Etats-Unis, Allemagne).

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

[5]

Aucune méthode n'a été publiée pour le prélèvement et le dosage du tébuconazole dans l'air.

Une méthode qui s'inspirerait de celles proposées pour d'autres pesticides dans l'air ou pour le dosage du tébuconazole dans les sols, les plantes, l'eau ou les aliments, pourrait associer un prélèvement sur média filtrant, l'extraction au(x) solvant(s) et un dosage par chromatographie en phase gazeuse (avec détection azote-phosphore ou détection de masse). Une validation de la méthode au regard de la norme NF EN 482 est à envisager.

## Incendie - Explosion

[6 à 9]

Le tébuconazole est un solide combustible. Il peut notamment générer des atmosphères explosives sous forme de poussières.

Pour combattre un incendie dans lequel serait impliquée la substance tébuconazole ou à proximité, les agents d'extinction préconisés sont préférentiellement l'eau pulvérisée avec additif, 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. Prendre les précautions nécessaires par rapport au dégagement d'oxydes d'azote et de carbone, chlorure d'hydrogène et cyanure d'hydrogène : les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[10-11, 13-14]

Chez le rat, le tébuconazole est bien absorbé par voie orale, il est largement distribué et métabolisé dans l'organisme. Son élimination est biliaire et urinaire sous forme de métabolites oxydés et conjugués. Chez l'homme un schéma métabolique similaire est rapporté.

## Chez l'animal

### Absorption

Après une administration unique par voie orale aux doses de 2 mg/kg pc ou 20 mg/kg pc chez le rat, le tébuconazole est rapidement et largement absorbé. Des résultats similaires sont observés après une administration répétée (14 jours) à la dose de 2 mg/kg pc/j. Après 48h, 98 % de la dose administrée est retrouvée dans la bile et les urines. La concentration plasmatique maximale (Tmax) est atteinte une à deux heures après administration.

Des études *in vivo* montrent une pénétration percutanée du tébuconazole de 13 % et de 55 % chez le singe rhésus et le rat respectivement.

### Distribution

Le tébuconazole est largement distribué dans l'organisme, principalement dans les organes d'élimination et de biotransformation (les reins et le foie). Le taux de résidus chez le mâle est 1,5 à 2,5 fois plus important que chez la femelle. Le tébuconazole ne présente toutefois pas de potentiel d'accumulation. Dans les deux sexes, 72 heures après la dernière administration (2 mg/kg pc/j pendant 14 jours), la radioactivité résiduelle dans la carcasse et les organes représente moins de 1 % de la radioactivité administrée.

### Métabolisme

Chez le rat, après administration orale, le métabolisme du tébuconazole est très important. Dans les fèces et les urines, la molécule parent représente moins de 2 % de la radioactivité administrée. Les principales voies métaboliques sont des réactions d'oxydation suivies de glucurono-conjugaison et sulfo-conjugaison. De plus, une voie métabolique mineure de clivage de la molécule parent libère le 1,2,4-triazole retrouvé dans les urines à hauteur 5 % et 1,5 % de la radioactivité administrée chez le mâle et la femelle respectivement.

### Excrétion

Après administration unique par voie orale chez le rat (doses testées : 2 et 20 mg/kg pc), le tébuconazole est rapidement excrété durant les premières 72 heures, principalement par les fèces (65-80 %) et secondairement dans les urines (16-35 %). Des résultats similaires sont observés après une administration répétée de 14 jours à la dose de 2 mg/kg pc/j. L'excrétion biliaire est plus importante chez le mâle (80 %) que chez la femelle (65 %).

Une part infime de la radioactivité (0,032 %) est détectée dans l'air exhalé dans les 3 jours suivant une administration orale de 20 mg/kg pc chez le rat.

## Chez l'homme

L'identification des métabolites urinaires de sept travailleurs agricoles exposés au tébuconazole lors de traitement sur vignes a montré une prédominance des formes hydroxylée, carboxylée et glucurono-conjuguée de la molécule parent signant un schéma métabolique chez l'homme similaire à celui observé chez le rat.

## Toxicité expérimentale

[4, 10 à 13, 15-16]

### Toxicité aiguë

[4, 10-11, 13, 15]

**Le tébuconazole est nocif par ingestion chez le rat et la souris. Il n'est pas irritant par contact cutané ou oculaire et n'est pas un sensibilisant cutané.**

La toxicité aiguë par voie orale du tébuconazole a été testée dans trois études chez le rat, deux chez la souris et une chez le lapin. Après une administration orale unique, le tébuconazole présente une toxicité faible à modérée, dépendante de l'espèce et du sexe testés.

La DL<sub>50</sub> la plus basse obtenue chez le rat est de 1700 mg/kg pc et 4000 mg/kg pc chez les femelles et les mâles respectivement. Dans les trois études réalisées dans cette espèce les femelles sont plus sensibles que les mâles.

La DL<sub>50</sub> la plus basse obtenue chez la souris est de 1615 mg/kg pc et 3023 mg/kg pc chez les mâles et les femelles respectivement. Dans cette espèce, les mâles sont plus sensibles que les femelles.

Aux fortes doses administrées, des signes cliniques de toxicité générale incluant une sédation, une démarche spasmodique, une respiration anormale et une incoordination locomotrice sont observés chez le rat et la souris.

La DL<sub>50</sub> chez le lapin est supérieure à 1000 mg/kg pc chez les mâles et les femelles. Aucune mortalité ni effet clinique n'a été noté aux doses testées dans cette espèce (500 et 1000 mg/kg pc).

Le tébuconazole sous forme d'aérosol ou de poussières présente une faible toxicité par inhalation.

Chez le rat, la CL<sub>50</sub> du tébuconazole sous forme de poussières est supérieure à 5,093 mg/L/4 heures (exposition « nez seul »).

Sous forme d'aérosol, la CL<sub>50</sub> est supérieure à la dose maximale atteignable de 0,818 mg/L/4 heures (exposition « nez seul »).

Aucun décès, ni signe clinique ni lésion pathologique n'a été rapporté.

Le tébuconazole présente une faible toxicité par voie cutanée chez le rat. La DL<sub>50</sub> est supérieure à 2000 mg/kg pc après application topique sous semi-occlusion pendant 24h et supérieure à 5000 mg/kg pc après application topique sous occlusion totale pendant 24h. Aucun décès ni signe local ou systémique n'est observé dans les deux études.

Deux essais d'irritation cutanée réalisés chez le lapin n'ont pas montré de signes d'irritation pour la peau.

Lors d'un essai d'irritation oculaire, un léger érythème conjonctival qui disparaît 48 heures après l'application est observé chez 1 lapin sur 3. Au vu de la faible sévérité de l'effet observé et de sa réversibilité, le tébuconazole est considéré comme dénué de potentiel irritant pour les yeux.

Le tébuconazole ne présente pas de propriété sensibilisante pour la peau dans deux tests de Magnusson et Kligman et deux tests de Buehler réalisés chez le cobaye.

## Toxicité subchronique, chronique

[10-11, 13]

**Lors d'expositions sub-chronique et chronique au tébuconazole par voie orale, les organes cibles identifiés sont le foie chez les rongeurs et le chien, les glandes surrénales chez le chien et le rat ainsi que les yeux (cataracte) chez le chien. Le tébuconazole présente une faible toxicité locale lors d'expositions répétées par voie cutanée chez le lapin. Après exposition répétée par inhalation, le tébuconazole induit des effets hépatiques chez le rat et n'induit pas de cataracte chez le chien et le chat.**

## Toxicité par ingestion

### Toxicité sub-chronique

La toxicité sub-chronique du tébuconazole a été évaluée chez le rat pendant 28 jours par gavage (doses testées : 0, 30, 100 et 300 mg/kg pc/j) et 90 jours *via* l'alimentation (doses testées : 0, 100, 400 et 1600 ppm) et chez le chien pendant 90 jours *via* l'alimentation (doses testées : 0, 200, 1000 et 5000 ppm) et 1 an dans deux études *via* l'alimentation (doses testées : 0, 40, 100, 150, 200 et 1000 ppm).

Le foie est l'organe cible identifié dans toutes les espèces étudiées. Une diminution du gain de poids corporel est également un effet critique observé.

Chez le rat, suite à une exposition de 28 jours la dose sans effet néfaste observé est fixée à 30 mg/kg pc/j sur la base d'une diminution des paramètres érythrocytaires, d'effets hépatiques (augmentation du poids du foie, induction enzymatique et hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires) et d'effets sur les glandes surrénales (vacuolisation des cellules de la zone fasciculée) observés à partir de 100 mg/kg pc/j.

Dans l'étude de 90 jours chez le rat, la dose sans effet néfaste observé est fixée à 9 mg/kg pc/j (100 ppm) sur la base d'une diminution du gain de poids corporel, d'une induction des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et d'effets sur les glandes surrénales (vacuolisation des cellules de la zone fasciculée) observés chez les femelles dès 35 mg/kg pc/j (400 ppm). A la plus forte dose, les mêmes effets sont observés dans les deux sexes ainsi qu'une augmentation de la mortalité (un mâle et une femelle).

Chez le chien, dans l'étude de 90 jours, la dose sans effet néfaste observé est fixée à 8,5 mg/kg pc/j (200 ppm) sur la base d'une diminution du gain de poids et d'effets hépatiques (induction enzymatique) observés à partir de 41 mg/kg pc/j (1000 ppm). A la plus forte dose, l'examen ophtalmologique révèle une opacité du cristallin chez tous les animaux confirmée par l'examen histopathologique.

La dose sans effet néfaste observé, basée sur les résultats des deux études sur un an disponibles chez le chien, a été fixée à 3 mg/kg pc/j (100 ppm). A partir de 4,4 mg/kg pc/j (150 ppm), des effets sur les glandes surrénales (vacuolisation des cellules de la zone fasciculée) sont observés dans les deux études. De plus, dès 8 mg/kg pc/j (200 ppm), une atteinte du cristallin (cataractes) et du foie (augmentation de l'activité enzymatique) sont notés.

### Toxicité chronique

La toxicité chronique du tébuconazole a été évaluée dans une étude chez le rat (doses testées : 0, 100, 300 et 1000 ppm *via* l'alimentation pendant 24 mois) et deux études chez la souris (doses testées : 0, 20, 60, 180, 500 et 1500 ppm *via* l'alimentation pendant 21 mois).

Chez le rat, des effets hépatiques (dépôt de pigment dans les cellules de Kupffer dans les deux sexes et induction enzymatique chez les femelles) ainsi qu'une diminution de l'incidence des dégénérescences hémorragiques du cortex surrénalien chez les femelles sont observés à la plus forte dose de 55 mg/kg pc/j (1000 ppm).

Chez la souris des effets hépatiques sont également rapportés dès 18,2 mg/kg pc/j (60 ppm) chez le mâle et 81 mg/kg pc/j (180 ppm) chez la femelle, caractérisés par une vacuolisation lipidique péri-portale et centrolobulaire qui conduisent aux doses plus élevées (500 et 1500 ppm) à une stéatose, une prolifération des canalicules biliaires et une dégénérescence graisseuse du foie associées à une élévation des concentrations plasmatiques des transaminases. Au regard de la sévérité des effets hépatiques observés, la dose de 1500 ppm (280 mg/kg pc/j) est considérée comme excédant la dose maximale tolérable (DMT).

Les doses sans effet néfaste observé sont de 15,9 mg/kg pc/j (300 ppm) et 5,9 mg/kg pc/j (20 ppm) chez le rat et la souris respectivement.

### Toxicité par voie cutanée

Dans une étude de 21 jours par voie cutanée chez le lapin, la seule dose testée de 1000 mg/kg pc/j induit des effets d'irritation locale mais ne met pas en évidence d'effet systémique. La dose sans effet néfaste systémique observé est donc fixée à 1000 mg/kg pc/j.

### Toxicité par inhalation

Dans une étude de 21 jours chez le rat (concentrations testées 0 ; 1,2 ; 10,6 et 155,8 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/j, 5j/semaine, exposition « nez seul »), la concentration sans effet néfaste observé est fixée à 10,6 mg/m<sup>3</sup>, sur la base d'effets cliniques (piloérection) et d'effets hépatiques (induction enzymatique) observés à la plus forte concentration testée.

Deux études, une chez le chat (concentrations testées 0 ; 61 et 309 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/j, 5j/semaine pendant 4 semaines, exposition corps entier) et l'autre chez le chien (concentrations testées 0 ; 163 et 914 mg/m<sup>3</sup>, 4 heures/j 5j/semaine pendant 6 semaines, exposition « nez seul ») ont été réalisées afin d'explorer le potentiel cataractogène du tébuconazole par inhalation. Dans les deux espèces, le tébuconazole n'induit pas de cataracte aux doses testées. Aucun autre effet n'a été révélé chez le chat. En revanche, la concentration sans effet néfaste observé chez le chien est fixée à 163 mg/m<sup>3</sup> sur la base de symptômes cliniques (ptyalisme et toux) observés chez les animaux exposés à la plus forte concentration.

## Effets ototoxiques

## Effets génotoxiques

[10-11, 13]

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

### In vitro

Des résultats négatifs sont obtenus avec et sans activation métabolique dans plusieurs tests de mutation génique sur bactéries (*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* et *Bacillus subtilis*) et dans un test de mutation génique sur cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois, locus de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase). Le tébuconazole ne montre pas non plus d'effet mutagène dans un essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur hépatocytes de rat.

Aucun potentiel clastogène n'a été mis en évidence avec et sans activation métabolique dans un essai d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains, ni dans un essai d'échange de chromatides-sœurs sur cellules ovariennes de hamster chinois.

### In vivo

Le potentiel clastogène du tébuconazole a été testé dans un test du micronoyau sur cellules de moelle osseuse chez la souris. Dans cette étude, le tébuconazole n'induit pas d'augmentation de la fréquence des micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques après une administration par voie orale aux doses de 200, 500 et 2000 mg/kg pc/j.

Des résultats négatifs sont également obtenus dans un essai de mutation létale dominante réalisé chez la souris mâle à la dose de 2000 mg/kg pc/j par voie orale.

## Effets cancérogènes

[10-11, 13]

**Le tébuconazole n'est pas cancérogène chez le rat. Chez la souris, le tébuconazole induit des tumeurs hépatocellulaires à la plus forte dose testée (supérieure à la dose maximale tolérable).**

L'administration dans l'alimentation de tébuconazole pendant 2 ans n'entraîne pas d'effet cancérogène chez le rat (dose maximale testée 1000 ppm équivalent à 55 mg/kg pc/j).

Chez la souris, à la plus forte dose testée (1500 ppm équivalent à 180 mg/kg pc/j) une augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes hépatocellulaires est observée chez les mâles ainsi qu'une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires dans les deux sexes.

Ces tumeurs n'ont cependant pas été considérées comme pertinentes pour l'évaluation des risques pour la santé humaine du fait de leur unique occurrence à une dose excédant la dose maximale tolérable.

## Effets sur la reproduction

[10-11, 13]

**Le tébuconazole n'entraîne pas de modifications des paramètres de la reproduction dans une étude sur deux générations. Une augmentation de la durée de gestation est cependant observée en présence d'une toxicité générale modérée dans une étude de neurotoxicité pour le développement via l'alimentation chez le rat.**

**Dans les études de toxicité pour le développement par voie orale, des effets tératogènes sont observés en l'absence de toxicité maternelle chez la souris et le lapin et en présence d'une faible toxicité maternelle chez le rat. Aux mêmes doses, le tébuconazole provoque des effets embryo et fœto-toxiques chez le rat et le lapin ainsi que des effets fœto-toxiques chez la souris. Dans les études de toxicité pour le développement par voie cutanée, le tébuconazole n'est pas toxique pour le développement chez le rat mais induit des effets tératogènes chez la souris en présence de toxicité maternelle.**

## Fertilité

Dans une étude de toxicité sur 2 générations chez le rat par administration de tébuconazole via l'alimentation aux doses de 0, 100, 300 et 1000 ppm, aucun effet sur la fertilité n'est observé. La dose sans effet néfaste pour la reproduction est ainsi fixée à 1000 ppm (72,3 mg/kg pc/j). La dose sans effet néfaste observé est de 21,6 mg/kg pc/j (300 ppm) chez les parents et les descendants, fondée sur une diminution du poids corporel des parents exposés à la plus forte dose et sur une diminution du poids moyen des petits ainsi qu'une diminution des indices de viabilité et de lactation à cette même dose.

Dans une étude de neurotoxicité pour le développement via l'alimentation chez le rat (doses testées : 0, 100, 300 et 1000 ppm du 6<sup>ème</sup> jour de gestation au 11<sup>ème</sup> jour de lactation), une augmentation de la durée de gestation est notée à la plus forte dose entraînant la mort de deux mères en présence d'une toxicité générale modérée (diminution du gain de poids corporel). A cette même dose, une diminution du nombre de petits par portée, une augmentation du nombre de mort-nés, une diminution de l'indice de viabilité et du poids des descendants sont observées. La dose sans effet néfaste observé dans cette étude est de 300 ppm (22 mg/kg pc/j) chez les parents et les descendants.

## Développement

### Toxicité par voie orale

La toxicité pour le développement prénatal du tébuconazole par voie orale a été évaluée dans deux études chez le rat (doses testées : 0, 10, 30, 60, 100 et 120 mg/kg pc/j par gavage du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation), dans quatre études chez le lapin (doses testées : 0, 3, 10, 30 et 100 par gavage du 6<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation) et dans trois études chez la souris dont deux jugées acceptables (doses testées : 0, 10, 20, 30 et 100 mg/kg pc/j par gavage du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation).

Chez le rat, une diminution du gain de poids corporel des mères et des effets hépatiques sont observés à partir de 30 mg/kg pc/j. A partir de 100 mg/kg pc/j, le tébuconazole provoque des effets embryo et fœto-toxiques caractérisés par une augmentation des pertes post-implantatoires, une diminution du nombre de fœtus vivants par portée, une augmentation du nombre d'avortons et une diminution du poids des fœtus associée à des retards d'ossification, ainsi que des effets tératogènes caractérisés par une augmentation de l'incidence de malformations (microphthalmies et anophthalmies). La dose sans effet néfaste observé chez cette espèce est de 10 mg/kg pc/j pour les mères et 60 mg/kg pc/j pour le développement.

Chez le lapin, une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire des mères sont observés à la plus forte dose testée (100 mg/kg pc/j) dans les différentes études réalisées. A partir de 30 mg/kg pc/j, le tébuconazole provoque une embryo-toxicité caractérisée par une augmentation des pertes post-implantatoires et des résorptions, une fœto-toxicité (augmentation du nombre d'avortons, diminution du poids des fœtus) ainsi qu'une incidence accrue de malformations squelettiques notamment du crâne et des vertèbres et de malformations viscérales (hydrocéphalies, meningocele, hernies diaphragmatiques).

La dose sans effet néfaste observé chez le lapin est de 30 mg/kg pc/j pour les mères et 10 mg/kg pc/j pour le développement.

Chez la souris, aucun effet néfaste significatif n'a été observé chez les mères dans les études réalisées. Dès 10 mg/kg pc/j, le tébuconazole provoque des effets tératogènes caractérisés par une augmentation de l'incidence de malformations (fentes palatines, exencéphalies), des effets fœto-toxiques sont également observés à partir de 30 mg/kg pc/j caractérisés par des retards d'ossification et une augmentation du nombre d'avortons.

La dose sans effet néfaste observé chez la souris est égale à 100 mg/kg pc/j pour les mères et est inférieure à 10 mg/kg pc/j pour le développement.

### Toxicité par voie cutanée

La toxicité pour le développement prénatal du tébuconazole par voie cutanée a été évaluée dans deux études chez le rat (doses testées : 0, 100, 300 et 1000 mg/kg pc/j par application topique 6h/j du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation) et dans une étude chez la souris (doses testées : 0, 100, 300 et 1000 par application topique 6h/j du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation).

Chez le rat, les doses sans effet néfaste observé pour les mères et pour le développement sont supérieures à 1000 mg/kg pc/j en l'absence d'effet observé.

Chez la souris, le tébuconazole induit des effets hépatiques chez les mères (infiltration graisseuse peri-portale et induction enzymatique) à partir de 300 mg/kg pc/j.

Chez les fœtus, une augmentation de l'incidence de malformations (fentes palatines et cotes surnuméraires) est rapportée à la plus forte dose testée. La dose sans effet néfaste observé chez la souris est de 100 mg/kg pc/j pour les mères et 300 mg/kg pc/j pour le développement.

## Neurotoxicité

[10-11, 13]

**Le tébuconazole induit des effets neurotoxiques après exposition aiguë par voie orale chez le rat adulte et après administration périnatale chez le jeune présentant aux mêmes doses une forte toxicité générale.**

Dans une étude de neurotoxicité aiguë par gavage chez le rat, (doses testées : 0, 20, 50, 100, 250, 500 et 1000 mg/kg pc), des troubles comportementaux mis en évidence dans un test du labyrinthe radial à 8 bras et une augmentation de l'activité sont observés chez les femelles à partir de 100 mg/kg pc/j. Aux doses les plus élevées une diminution de l'activité est notée dans les deux sexes ainsi qu'une forte mortalité chez les mâles à 1000 mg/kg pc/j. Les effets neurotoxiques apparaissent quelques heures après l'administration et sont réversibles dans les 7 jours post-traitement. La dose sans effet néfaste observé est de 50 mg/kg pc/j.

Dans une étude de neurotoxicité de 90 jours chez le rat *via* l'alimentation, aucune des doses testées (0, 100, 400 et 1600 ppm) n'entraîne d'effet neurotoxique. La dose sans effet néfaste observé est fixée à 9 mg/kg pc/j (100 ppm) sur la base d'une diminution du gain de poids corporel et de la prise alimentaire observés à la plus forte dose.

Dans une étude explorant les potentiels neurotoxique, immunotoxique et reprotoxique du tébuconazole lors d'exposition périnatale par gavage chez le rat (doses testées : 0, 6, 20 et 60 mg/kg pc/j du 14<sup>ème</sup> jour de gestation au 7<sup>ème</sup> jour de lactation (mères) puis du 7<sup>ème</sup> au 42<sup>ème</sup> jour (descendants)), une atteinte des capacités d'apprentissage ainsi qu'une baisse de la viabilité et du gain de poids corporel sont observés chez les descendants exposés à la plus forte dose. Aucun signe immunotoxique ou reprotoxique n'a été mis en évidence dans cette étude. La dose sans effet néfaste observé pour les effets neurologiques est de 20 mg/kg pc/j.

En revanche, dans une étude de neurotoxicité pour le développement *via* l'alimentation réalisée chez le rat (doses testées : 0, 100, 300 et 1000 ppm du 6<sup>ème</sup> jour de gestation au 11<sup>ème</sup> jour de lactation), aucun effet neurotoxique n'est constaté.

## Effets perturbateurs endocriniens

[12, 16-17]

**Le tébuconazole montre un potentiel d'altération des signalisations œstrogénique et androgénique. Son impact sur la stéroïdogenèse serait à l'origine des effets sur le système reproducteur observés chez le rat à des doses provoquant une toxicité générale.**

Le tébuconazole à l'instar d'autres fongicides triazolés a fait l'objet d'un programme de recherche danois pour ses propriétés de perturbation endocrinienne, publié en 2007. De plus il fait parti de la première liste des substances testées pour leurs propriétés de perturbation endocrinienne par l'agence américaine pour l'environnement (US-EPA). Ainsi, une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* sont disponibles.

### Voie de signalisation œstrogénique

*In vitro*, le tébuconazole donne des résultats négatifs dans les tests de liaison et de transactivation du récepteur œstrogénique (ER). En revanche il altère la stéroïdogenèse et inhibe l'activité de l'aromatase. *In vivo*, un délai de l'ouverture vaginale est observée dans un essai de puberté chez le rat femelle en présence d'une toxicité générale faible à modérée (doses testées 0, 75 et 150 mg/kg pc/j par gavage). Cette altération de la voie de signalisation œstrogénique corrobore les effets observés dans les études réglementaires tels que l'augmentation du temps de gestation et l'augmentation des pertes post-implantatoires.

### Voie de signalisation androgénique

Les essais *in vitro* réalisés montrent que le tébuconazole est un antagoniste du récepteur androgénique et inhibe la stéroïdogenèse. Ces effets anti-androgéniques ne sont pas retrouvés *in vivo* dans deux tests de Hershberger. Cependant, une baisse de la testostérone et du poids des organes androgène-dépendants, ainsi qu'un délai de la séparation balano-preputiale sont notés dans un essai de puberté chez le rat mâle en présence d'effets hépatiques (doses testées 0, 75 et 150 mg/kg pc/j par gavage). Dans les études réglementaires, le tébuconazole n'a pas montré d'activité anti-androgénique chez le rat mâle adulte.

### Voie de signalisation thyroïdienne

Aucun effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien n'a été constaté dans les essais de puberté chez le rat mâle et le rat femelle. Les effets observés dans un test de métamorphose des amphibiens sont attribués à une forte toxicité générale notamment hépatique. Dans les études réglementaires, le tébuconazole n'a pas provoqué d'effet sur les glandes thyroïdes.

## Toxicité sur l'Homme

Aucune donnée n'est disponible à la date de rédaction 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 : Mars 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", "Transport" et "Limitation d'emploi - biocides et phytosanitaires" ne sont que très partiellement renseignées.

## 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.

### Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.

### 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.
- 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.

## Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du Travail.

Classification et étiquetage :

a) **substance** Tébuconazole :

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 nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du tébuconazole, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Selon le règlement (CE) n° 1272/2008
  - Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361d (\*\*\*)
  - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 (\*) ; H302
  - Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411

(\*) Cette classification est considérée comme une classification minimum ; la classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient.

(\*\*\*) La classification de ces substances fait état d'effets sur la fertilité ("F" ou "f") ou sur le développement ("D" ou "d"). Sauf preuves du contraire, les effets sur la fertilité ou sur le développement non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus.

- Selon la directive 67/548/CEE
  - Nocif ; Repro cat.3, R 63 et R 22.
  - Dangereux pour l'environnement ; R 51-53

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

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

Le tébuconazole est inscrit jusqu'au 31 août 2019 sur la liste des matières actives autorisées au niveau de l'Union européenne (règlement UE 485/2013 de la Commission du 24 mai 2013 (JO L139/12)).

- Produits biocides : ils sont soumis à la réglementation biocides (article L. 522-1 et suivants du Code de l'environnement).

La directive 2008/86/CE de la Commission du 5 septembre 2008 concerne l'inscription du tébuconazole en tant que substance active à l'annexe 1 du règlement UE/528/2012 du 31 mars 2012 au 31 mars 2020, en tant que TP 8 (produit de protection du bois) ainsi que le règlement d'exécution (UE) 1038/2013 de la commission du 24/10/2013 pour l'inscription en TP 7 et 10 (produits de protection pour les pellicules et produits de protection des matériaux de construction).

Pour plus d'information, consulter l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), Direction des produits réglementés.

## 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 sa toxicité, des mesures de prévention et de protection s'imposent lors du stockage et de la manipulation du tébuconazole.

## Au point de vue technique

### Stockage

- Stocker le tébuconazole dans un récipient hermétique dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri de la lumière, de la chaleur et de toute source d'ignition (rayons solaires, flammes, étincelles) et à l'écart des produits oxydants. Stocker à l'abri des moisissures.
- Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel le liquide ne puisse se répandre au-dehors.
- Mettre le matériel électrique et l'éclairage en conformité avec la réglementation en vigueur concernant les explosions.
- Maintenir les récipients soigneusement fermés et étiquetés correctement.
- Prévoir des appareils de protection respiratoire isolants autonomes à proximité des locaux pour les interventions d'urgence

### Manipulation

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales en cas d'urgence feront l'objet d'exercices d'entraînement.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et de toute manière ne dépassant pas celles nécessaires au travail à réaliser. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.
- Eviter l'inhalation de poussières ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête (fabrication du tébuconazole, 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 et des lunettes. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Eviter tout contact avec le produit. 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 et des appareils de protection respiratoire et des lunettes. Ces équipements seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- L'application des spécialités phytosanitaires et biocides 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 tébuconazole sans prendre les précautions d'usage [18].
- En cas de déversement accidentel, ramasser mécaniquement avec un aspirateur industriel le tébuconazole et l'évacuer sans créer de poussières.
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le tébuconazole.
- Conserver les déchets dans des récipients incombustibles spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.

## Au point de vue médical

- Lors des visites initiale et périodiques, rechercher plus particulièrement des signes d'atteinte hépatique. La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (bilan hépatique, ...) 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.
- Du fait des résultats de certaines études animales, on exposera le moins possible à cette substance les femmes désireuses de débiter une grossesse. Des difficultés de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.
- On exposera le moins possible au tébuconazole les femmes enceintes ou désireuses de débiter une grossesse. Informer les salariées exposées des dangers de cette substance pour le fœtus et de l'importance du respect des mesures de prévention. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques. Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

### Conduites à tenir cas d'urgence :

- En cas de contact cutané, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
- En cas de projection oculaire, Rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage.
- 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 | Tebuconazole. In : : Pesticides properties dataBase (PPDB). ( [sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/index.htm](http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/index.htm)).
- 2 | Tebuconazole. In : Gestis-database on hazardous substances. IFA, ( [www.dguv.de/ifa/gestis-database](http://www.dguv.de/ifa/gestis-database))
- 3 | Tébuconazole. Fiche de données toxicologiques et environnementales. INERIS ; mars 2011 ( [www.ineris.fr/substances/fr/](http://www.ineris.fr/substances/fr/)).
- 4 | ECHA, 2013. Committee for Risk Assessment RAC Opinion proposing harmonised classification and labeling at EU level of tebuconazole CLH-O-0000002717-69-02/F, June 2013.
- 5 | NF EN 482 : juillet 2012 (X43-277). Exposition sur les lieux de travail — Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.
- 6 | Les mélanges explosifs, poussières combustibles – Brochures ED 944. INRS <sup>1</sup> ; 2006.



- 7 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique **ED 945. INRS<sup>1</sup>** ; 2011.
- 8 | Evaluation du risque incendie dans l'entreprise – Guide méthodologique **ED 970. INRS<sup>1</sup>** ; 2012.
- 9 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes – Brochure **ED 6054. INRS<sup>1</sup>** ; 2014.
- 10 | EFSA, 2014. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tebuconazole. EFSA Journal 2014 ;12(1) :3485.
- 11 | Danemark, 2006. Draft Assessment Report on the active substance tebuconazole prepared by the rapporteur Member State Denmark in the framework of Directive 91/414/EEC. Volume 3 – Annex B.6. *Toxicology and Metabolism*, July 2006.
- 12 | Danemark, 2008. Addendum to Draft Assessment Report on the active substance tebuconazole Volume 3 – Annex B.6. *Toxicology and Metabolism*, June 2008.
- 13 | Danemark, 2007. Assessment Report on the active substance tebuconazole prepared by the rapporteur Member State Denmark in the framework of Directive 98/8/EC. Product-type PT 8, November 2007.
- 14 | Mercadente, R. ; et al. Identification and quantification of metabolites of the fungicide tebuconazole in human urine. *Chem Res Toxicol*. 2014 Nov 17 ;27(11) :1943-9.
- 15 | ECHA, 2012. CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2 Substance Name : Tebuconazole
- 16 | University of Southern Denmark, Institute of Public Health, Effects of azole fungicides on the function of sex and thyroid hormones. Pesticides Research No :111, 2007.
- 17 | US-EPA, 2015. EDSP Weight of Evidence Conclusions on the Tier 1 Screening Assays for Tébuconazole, June 2015.
- 18 | 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](http://www.ameli.fr/employeurs/prevention/recommandations-textes-de-bonnes-pratiques.php)).

<sup>1</sup> <http://www.inrs.fr/>