

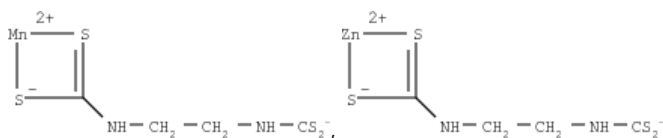
Mancozèbe

Fiche toxicologique n°277

Généralités

Edition _____ 2010

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
(C ₄ H ₆ MnN ₂ S ₄)xZn _y	Nom	Mancozèbe
	Numéro CAS	8018-01-7
	Numéro CE	Non attribué
	Numéro index	006-076-00-1
	Synonymes	Éthylènebis(dithiocarbamate) de manganèse (polymérisé), complexe avec le sel de zinc ; Mélange de 1,2-éthanediylbis[carbamodithioato(2)]manganèse et de 1,2-éthanediylbis[carbamodithioato(2)]zinc ; Mélange de éthylènebis (dithiocarbamate)manganèse et de éthylènebis(dithiocarbamate)zinc ; Mélange de [N-[2-[(dithiocarboxy)amino]éthyl]carbamodithioato (2-)-.kappa.S,.kappa.S']manganèse et de [N-[2-[(dithiocarboxy) amino]éthyl]carbamodithioato(2-)-.kappa.S,.kappa.S']zinc

Étiquette



MANCOZÈBE

Attention

- H361d - Susceptible de nuire au fœtus
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H400 - Très toxique pour les organismes aquatiques

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

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour la mention de danger H361, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 3]

Le mancozèbe est un fongicide systémique appartenant à la famille des carbamates. C'est, plus précisément, un dithiocarbamate, non inhibiteur des cholinestérases. Les spécialités commerciales phytopharmaceutiques, qui peuvent renfermer le mancozèbe en association avec d'autres fongicides, se présentent généralement sous forme de poudres mouillables, suspensions, concentrés ou granulés.

Propriétés physiques

[1 à 4]

Le mancozèbe pur se présente sous forme de poudre grise à jaune.

C'est un complexe polymérisé qui renferme, selon certaines sources, environ 20 % de manganèse pour 2,5 % de zinc. Il est fabriqué par action d'un sel de zinc (sulfate par exemple) sur le manèbe ou éthylènebis(dithiocarbamate) de manganèse en suspension dans l'eau. La structure et le poids moléculaire du mancozèbe ne sont pas clairement définis : 271,03 et 541 sont les valeurs de poids moléculaire mentionnées dans différents documents [1, 4].

Le mancozèbe est pratiquement insoluble dans l'eau (2 à 20 mg/L) et dans la plupart des solvants organiques.

Nom Substance	Détails	
Mancozèbe	N° CAS	8018-01-7
	Etat Physique	Solide
	Point d'ébullition	décomposition vers 192 - 204 °C
	Densité	1,9923 (pureté 81,5 %)
	Pression de vapeur	négligeable ($1,33 \cdot 10^{-5}$ Pa)
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	1,33

Propriétés chimiques

[3, 4]

Le mancozèbe est un composé stable dans un lieu de stockage sec. Il se décompose lentement sous l'effet de la chaleur, de l'humidité ou au contact d'acides.

Par décomposition thermique, il libère des fumées/gaz toxiques renfermant notamment oxydes de soufre, oxydes d'azote, sulfure d'hydrogène, oxydes de manganèse et de zinc, disulfure de carbone...

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

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

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

Aucune méthode n'est actuellement disponible pour le prélèvement et le dosage atmosphérique du mancozèbe.

Incendie - Explosion

[3, 4]

Le mancozèbe n'est pas inflammable. C'est un produit combustible. S'il est sous forme de poudre ou granulés, les particules finement divisées peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

En cas d'incendie où est impliqué ce produit, les agents d'extinction préconisés sont l'eau pulvérisée et les poudres chimiques. En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion du mancozèbe (oxydes d'azote, oxydes de soufre, oxydes de carbone, sulfure d'hydrogène...), les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1, 5 à 7]

Le mancozèbe, tout comme le manèbe, appartient à la famille des dithiocarbamates. Il est bien absorbé par voie orale et très peu par voie cutanée ; le principal métabolite de ces substances actives chez les mammifères est l'éthylène thiourée (ETU), responsable de la toxicité au niveau de l'organe cible, la thyroïde.

Chez l'animal

Absorption

Les études chez l'animal montrent que le mancozèbe est bien absorbé : environ 50 % de la dose en 3 à 6 heures, après administration d'une dose orale unique.

L'absorption à travers la peau est lente du fait de la liaison du mancozèbe aux constituants de la peau.

Après application cutanée de doses faibles (25 µg/cm²) *in vivo* chez le rat, l'absorption est de 2 % après 10 heures et de 4 % après 24 heures ; avec une dose forte (250 µg/cm²), l'absorption cutanée reste inférieure à 1 %.

Distribution

La distribution est large, avec le niveau de résidu le plus élevé au niveau de la thyroïde. Moins de 4 % sont retrouvés dans les tissus après 96 heures. Il n'y a pas de potentiel d'accumulation.

Métabolisme

Le métabolisme est rapide (plus de 95 % en 4 jours) et complet, comportant des réactions d'hydrolyse, de conjugaison et de cyclisation.

La demi-vie du mancozèbe chez le rat est de 0,7 heure pour une dose faible (1,5 mg/kg) et de 1,7 heure pour une dose forte (100 mg/kg).

Le principal métabolite est l'éthylène thiourée (ETU). Parmi les autres métabolites identifiés, l'éthylène urée (EU), l'éthylène diamine (EDA), l'éthylène bis isothiocyanate sulfite (EBIS).

La demi-vie plasmatique de l'ETU est de 4 à 5 heures chez l'animal.

Deux voies métaboliques sont possibles : la voie principale donne directement de l'EDA, par hydrolyse du mancozèbe, puis de la glycine par oxydation de l'EDA ; l'autre voie métabolique passe par l'oxydation du mancozèbe en EBIS, conduisant à la formation d'ETU puis d'EU, avant de rejoindre la voie principale pour former finalement de la glycine avec incorporation des métabolites dans des composés naturels.

Élimination

La plus grande partie de la dose est éliminée dans les 24 heures, pour moitié dans les fèces et moitié dans les urines.

Chez l'homme

Aucune étude de métabolisme menée spécifiquement avec le mancozèbe chez l'homme n'est retrouvée dans la littérature.

La demi-vie de l'ETU chez l'homme est de l'ordre de 100 heures.

Surveillance biologique de l'exposition

Le dosage urinaire de l'ETU en fin de poste et fin de semaine de travail peut être utile pour la surveillance biologique de l'exposition au mancozèbe et reflète l'exposition de la semaine.

Le taux d'ETU urinaire de la population non professionnellement exposée est inférieur à 4,5 µg/g créatinine (95^e percentile). Il n'existe pas de valeur de référence en population professionnellement exposée pour ce paramètre.

Mode d'action

[3, 5, 6]

Les effets toxiques du mancozèbe à court et à long terme chez l'animal, après administration répétée dans l'alimentation, sont dus à son métabolite principal, l'ETU (éthylénethiourée).

L'ETU est un analogue structural des thionamides, utilisées dans le traitement de l'hyperthyroïdie chez l'homme. Ces composés, tout comme l'ETU, interfèrent avec la production d'hormone thyroïdienne par inhibition de la thyroperoxydase responsable de l'iodation et du couplage des résidus tyrosyl en thyroglobuline. Ce mécanisme entraîne chez l'animal une libération accrue de TSH, induisant une hypertrophie et une hyperplasie des cellules folliculaires de la glande thyroïde et finalement des tumeurs de cet organe après exposition à long terme à de fortes doses de mancozèbe.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[1, 6]

Le mancozèbe présente une très faible toxicité aiguë après administration par voie orale, cutanée ou par inhalation. Il est légèrement irritant pour les yeux et sensibilisant pour la peau.

Toxicité systémique

La DL50 du mancozèbe par voie orale chez le rat et la souris est supérieure à 5000 mg/kg (dose limite testée) ; chez le cobaye, elle est de 3420 mg/kg.

Dans une étude chez le rat, la DL50 a été déterminée à 8827 mg/kg chez les femelles et à 15 366 mg/kg chez les mâles ; des mortalités ont été observées à partir de 4000 mg/kg chez les femelles. Les principaux signes cliniques, non spécifiques, incluaient léthargie, piloérection, larmolement et émaciation.

Chez la souris mâle, la DL50 par voie orale a été déterminée à 7321 mg/kg.

Par voie cutanée chez le lapin, la DL50 du mancozèbe est supérieure à 5000 mg/kg (test limite) ; seuls un érythème bien défini et un léger œdème sont observés.

Chez le rat femelle, la DL50 par voie cutanée est supérieure à 20 250 mg/kg, plus forte dose testée ; aucune mortalité n'est observée, mais une légère splénomégalie ainsi qu'une congestion centrolobulaire du foie sont notées chez tous les animaux à partir de 4000 mg/kg, plus faible dose testée.

Chez la souris mâle, la DL50 est supérieure à 4979 mg/kg, plus forte dose testée ; aucune mortalité n'est observée, mais une splénomégalie ainsi qu'une hépatomégalie sont notées chez tous les animaux à partir de 1743 mg/kg, plus faible dose testée.

Par inhalation, la CL50 du mancozèbe chez le rat est supérieure à 5,14 mg/L (concentration maximale obtenue), avec une exposition du corps entier pendant 4 heures. Les signes cliniques de toxicité ont comporté : dyspnée, salivation, larmolement, rhinorrhée, léthargie, prostration, ataxie et perte de poids.

Irritation

Le mancozèbe n'est pas irritant pour la peau du lapin.

Les nombreuses études conduites chez le lapin montrent que le mancozèbe est légèrement à modérément irritant pour les yeux : une rougeur et un œdème de la conjonctive, parfois accompagnés de larmoiement, sont généralement notés 1 heure après l'instillation du produit, ayant totalement disparu au bout de 3 à 7 jours. Dans certaines études, une opacité cornéenne ainsi que des lésions de l'iris, légères à modérées, ont été constatées pendant les 96 heures suivant l'instillation.

Sensibilisation cutanée

Le mancozèbe est sensibilisant pour la peau du cobaye (test de Magnusson & Kligman).

Toxicité subchronique, chronique

[1, 5, 6]

Chez l'animal, l'exposition répétée par ingestion ou inhalation induit une hypothyroïdie.

L'organe cible, chez l'animal, après administration répétée de mancozèbe dans l'alimentation est la thyroïde (inhibition de la thyroperoxydase, hypertrophie et hyperplasie folliculaire de l'organe). Une diminution des T3 et T4 sériques est observée chez la souris et le rat ; chez le rat, une augmentation de la thyroestimuline (TSH), du poids de la thyroïde ainsi qu'une hypertrophie/hyperplasie sont également notées. L'hypothyroïdie induite par le mancozèbe chez le chien se manifeste, outre les effets directs sur la thyroïde, par une anémie régénérative non hémolytique ainsi que par une augmentation des valeurs du cholestérol sérique. La dose sans effet général (issue des études à 90 jours chez le rat, 90 jours et 1 an chez le chien) a été fixée à 7 mg/kg/j.

Par voie cutanée, après application de mancozèbe pendant 28 ou 90 jours, la dose sans effet est supérieure à 1000 mg/kg/j chez le rat (plus forte dose testée).

Après inhalation de mancozèbe 6 heures par jour pendant 90 jours, la dose sans effet chez le rat est de 36 mg/m³ (concentration respirable), basée sur une réduction du poids corporel, une diminution du taux de T4 et une hyperplasie de la thyroïde à la plus forte concentration de 144 mg/m³.

Dans l'étude de neurotoxicité à 90 jours chez le rat, il n'y a pas d'évidence de neurotoxicité retardée ; la dose sans effet est de 8,2 g/kg/j, basée sur une diminution du poids corporel et des modifications neuro-histopathologiques (lésions de la myéline et prolifération des cellules de Schwann).

Effets génotoxiques

[1, 5 à 10]

Le mancozèbe ne présente pas de potentiel génotoxique in vivo ; cependant quelques tests in vitro sont positifs.

In vitro, des résultats négatifs ont été observés dans les tests de mutation génique sur bactéries (*S. typhimurium*) ou sur cultures de cellules de mammifères (CHO).

Des résultats positifs d'aberrations chromosomiques ont été notés dans deux tests conduits sur cellules CHO (dans le DMSO, où le mancozèbe est instable).

Aucune lésion de l'ADN n'a été mise en évidence dans les tests de synthèse non programmée d'ADN ou de transformation cellulaire, mais des résultats faiblement positifs sans activation métabolique ont été notés dans le test d'échange de chromatides sœurs (qui pourraient s'expliquer par de possibles interférences avec les ions manganèse et/ou zinc).

In vivo, des résultats négatifs ont été obtenus dans le test du micronoyau ainsi que dans les tests d'aberrations chromosomiques.

Effets cancérogènes

[1, 5 à 7]

Les effets à long terme et/ou les effets cancérogènes du mancozèbe ont été évalués chez le rat, la souris et chez le chien (voie orale). Les organes cibles pour les effets à long terme du mancozèbe sont la thyroïde (inhibition de la thyroperoxydase avec hyperplasie/hypertrophie de l'organe, adénomes et carcinomes aux fortes doses) et la rétine (rétinopathies aux fortes doses).

Chez le rat, dans l'étude à 2 ans, la dose de mancozèbe sans effet à long terme est de 4,8 mg/kg/j (125 ppm), basée sur une diminution du poids corporel, une diminution des taux de T3/T4, une augmentation du poids de la thyroïde, une augmentation du taux de TSH et une rétinoopathie bilatérale. Les effets cancérogènes observés sont des adénomes et des carcinomes de la thyroïde à la plus forte dose testée (750 ppm).

Chez la souris, la dose sans effet à long terme est de 13 mg/kg/j, basée sur une diminution du poids corporel et une diminution des taux de T3/T4 ; le taux de TSH n'est pas modifié par le traitement et il n'y a pas d'évidence d'effet cancérogène chez la souris.

Effets sur la reproduction

[1, 5 à 9]

Des effets fœtotoxiques et tératogènes ont été observés chez l'animal. Aucun effet sur la fertilité n'est rapporté.

Fertilité

Chez le rat, les effets critiques du mancozèbe sur la reproduction sont une diminution du poids corporel des petits aux doses toxiques pour les parents. La dose de mancozèbe sans effet pour les parents, dans deux études sur 2 générations, est de 7 mg/kg/j (150 ppm dans la nourriture), basée sur une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. Des modifications histopathologiques ont été mises en évidence à la plus forte dose (1100 ppm) : hyperplasie et hypertrophie de la thyroïde chez presque tous les animaux parents F0 et F1, ainsi que des adénomes folliculaires de la thyroïde chez quelques animaux mâles F0 et F1. Les paramètres de la reproduction n'ont pas été modifiés par le traitement.

Développement

Les effets potentiels du mancozèbe sur le développement ont été investigués dans deux études chez le rat (aux doses de 0-2-8-32-128 ou 512 mg/kg/j et 0-10-60 ou 360 mg/kg/j du 6^e au 15^e jour de la gestation), ainsi que dans deux études chez le lapin.

Chez le rat, des malformations (agnathie, fente palatine, méningo-encéphalocèle, ventricules dilatés et ossification incomplète du crâne) sont notées à la dose de 512 mg/kg/j de mancozèbe ; dans cette étude, où de l'ETU a également été administré comme témoin positif, les mêmes malformations surviennent à la dose de 50 mg/kg/j d'ETU, dose non toxique pour les mères. Dans l'autre étude, une réduction dose-dépendante de l'ossification de l'os intrapariétal ainsi qu'une augmentation de la taille de la fontanelle antérieure sont notées à la dose de 360 mg/kg/j.

La dose sans effet maternotoxique est de 32 mg/kg/j, basée sur une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. La dose sans effet tératogène chez le rat est de 60 mg/kg/j, basée sur des réductions d'ossification.

Chez le lapin, la dose de mancozèbe sans effet maternotoxique est de 30 mg/kg/j, basée sur une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire, des avortements et une diminution du nombre de portées. La dose de mancozèbe sans effet sur le développement est supérieure à 80 mg/kg/j, plus forte dose testée.

Mécanisme d'action [2, 3, 9, 10]

Au niveau des effets tératogènes chez le rat, bien que l'hypothèse que l'ETU puisse être directement responsable des effets sur le développement ait été émise, les malformations observées *in vivo* sont celles attendues comme résultant d'une insuffisance thyroïdienne ; elles surviennent seulement à des doses élevées, supérieures à celles induisant une inhibition thyroïdienne chez l'animal adulte. Ces effets sur le développement sont partiellement réduits par co-administration de thyroxine, confirmant de ce fait l'implication de l'inhibition de l'hormone thyroïdienne.

Une spécificité d'espèce semble être liée à ce potentiel tératogène, le rat étant l'espèce la plus sensible ; aucun effet tératogène n'apparaît chez la souris ou le lapin aux doses induisant une forte toxicité maternelle.

Neurotoxicité du développement

Les effets neurotoxiques du mancozèbe au cours du développement chez le rat ont été étudiés aux doses de 0-5-15 ou 30 mg/kg/j, du 6^e jour de la gestation jusqu'à 21 à 28 jours *post-partum* : la dose de mancozèbe sans effet maternotoxique est de 15 mg/kg/j, basée sur une diminution du gain de poids corporel pendant la gestation, ainsi qu'une tendance à une fréquence plus élevée des hypertrophies folliculaires de la thyroïde.

Il n'y a pas eu d'effet lié au traitement sur les paramètres des portées F1. La dose sans effet toxique sur le développement neurologique du rat est de 30 mg/kg/j.

Toxicité sur l'Homme

L'exposition aiguë aux préparations à base de mancozèbe est responsable d'irritations cutanées et muqueuses de sévérité variable. Les réactions de sensibilisation sont fréquentes et des cas de photosensibilisation sont rapportés. Les dithiocarbamates peuvent induire un syndrome antabuse lors de l'ingestion ou l'application cutanée d'alcool pendant ou après exposition. L'exposition répétée entraîne une atteinte thyroïdienne. Un lien entre l'exposition au manèbe (fongicide très proche du mancozèbe) et la survenue d'une maladie de Parkinson a été établi. Des publications suggèrent également la survenue d'effets immunomodulateurs. Des effets génotoxiques ont été mis en évidence dans 2 études. Une étude a mis en évidence un risque de leucémie lors d'expositions au mancozèbe et au toxaphène. Une association modérée est montrée pour des anomalies du tube neural.

Il existe quelques données dans la littérature relatives à l'exposition au mancozèbe seul chez les travailleurs des usines de production ; la plupart des données publiées concernent les effets rapportés lors de l'exposition professionnelle 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

[14 à 18]

Les préparations à base de mancozèbe sont irritantes pour la peau et les muqueuses ; le réseau de toxicovigilance agricole Phyt'Attitude rapporte de nombreux cas d'effets adverses survenus chez des travailleurs agricoles au décours de l'exposition à des préparations de mancozèbe sous forme de poudre, granulé mouillable ou suspension concentrée. Il s'agit le plus souvent de phénomènes irritatifs de sévérité variable, affectant les yeux et les voies aériennes supérieures : conjonctivite, voire kératite, rhinite, douleurs oro-pharyngées, toux. Les réactions cutanées comprennent érythème des zones exposées, prurit, voire lésions caustiques si le contact est prolongé. Les réactions de sensibilisation sont très fréquentes : de nombreuses observations d'eczéma de la face et des bras et plusieurs cas de photosensibilisation sont rapportés dans la littérature et dans la base Phyt'Attitude. Il existe un risque d'allergie croisée entre les différents dithiocarbamates.

Les dithiocarbamates ont la particularité de provoquer un syndrome antabuse lors de l'ingestion de boissons alcoolisées, même en quantité modérée, ou l'application cutanée d'alcool, pendant ou après l'exposition à ces substances. Bien qu'aucune observation impliquant spécifiquement le mancozèbe n'ait été rapportée dans la littérature, la survenue d'une telle réaction n'est pas exclue. Elle se traduit par un érythème de la face, des bouffées de chaleur, une hypersudation, des céphalées, des nausées et des vomissements, une hyperventilation, une tachycardie, une hypotension artérielle, parfois un collapsus. Le risque de récurrence du syndrome antabuse peut persister jusqu'à 2 semaines après l'exposition et réapparaître à chaque nouvelle consommation d'alcool durant cet intervalle.

Aucun cas d'intoxication aiguë par ingestion n'est rapporté pour le mancozèbe. Par analogie avec d'autres éthylène-bis-dithiocarbamates (manèbe, zinèbe...), on pourrait s'attendre à des signes d'irritation digestive plus ou moins marqués, ainsi que des signes neurologiques : céphalées, obnubilation, convulsions.

Toxicité chronique

[19 à 25]

Les fongicides du type éthylène-bis-dithiocarbamate possèdent des propriétés antithyroïdiennes démontrées chez l'animal et induites par leur métabolite commun, l'éthyléthiourée (ETU). Des perturbations de la fonction thyroïdienne ont pu être mises en évidence chez l'homme.

Ainsi une étude conduite chez des ouvriers agricoles mexicains exposés au mancozèbe a observé une augmentation de la TSH par rapport aux sujets témoins, sans diminution de la T₄. Une étude menée en 2004 aux Philippines a montré une augmentation significative de la TSH et des anomalies de la thyroïde à l'examen échographique (nodules thyroïdiens isolés) chez des travailleurs des bananeraies exposés aux éthylène-bis-dithiocarbamates, comparativement à des sujets travaillant dans une exploitation agricole « bio » ; il existait par ailleurs une bonne corrélation entre la taille des nodules et les concentrations plasmatiques d'ETU.

Plusieurs études épidémiologiques ont établi un lien entre l'exposition au manèbe, fongicide appartenant au groupe des éthylène-bis-dithiocarbamates très proche du mancozèbe (possédant deux atomes métalliques : manganèse et zinc), et la survenue d'une maladie de Parkinson.

Plusieurs publications suggèrent la possibilité de survenue d'effets immunomodulateurs chez des viticulteurs italiens exposés au mancozèbe : une augmentation significative des lymphocytes à CD19+ ainsi qu'une diminution des lymphocytes à CD25+ ont été observées chez 13 sujets exposés comparativement à 13 sujets non exposés. Une autre étude menée chez 48 viticulteurs exposés de façon intermittente au mancozèbe et comparés à 45 témoins a montré une plus grande prévalence de symptômes de type infectieux, une diminution du pourcentage des monocytes, une augmentation des lymphocytes T, des CD4 et des cellules NK, ainsi qu'une diminution des IgA et des IgM. Cependant, ces modifications n'ont pas été retrouvées 30 et 45 jours après l'exposition.

Effets génotoxiques

[19, 26]

Une étude portant sur 44 ouvriers travaillant au conditionnement du mancozèbe depuis 2 ans a montré une augmentation significative d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes circulants. Les concentrations atmosphériques dans l'atelier variaient de 3,25 à 7,55 mg/m³. Une augmentation significative d'échanges de chromatides sœurs et de translocations chromosomiques a été mise en évidence chez 49 applicateurs mexicains fortement exposés au manèbe et au mancozèbe.

Effets cancérogènes

[27, 28]

Aucune corrélation entre l'exposition au mancozèbe et la survenue de cancers de la thyroïde n'a été observée dans une étude épidémiologique conduite en Norvège sur 131 243 agriculteurs et 105 403 agricultrices.

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de 139 000 adhérents à un syndicat agricole de Californie a mis en évidence un risque de leucémie augmenté (OR = 2,35 - 95 %, CI = 1,12-4,95) chez les sujets exposés au mancozèbe et au toxaphène.

Effets sur la reproduction

[27]

Une étude épidémiologique conduite en Norvège sur 131 243 agriculteurs et 105 403 agricultrices a montré une association modérée entre anomalies du tube neural et l'utilisation du mancozèbe : travail sur la culture de la pomme de terre (taux de prévalence = 1,6 - 95 % ; CI = 1,1-2,3) ou travail du père de plus de 500 heures (OR = 1,6 - 95 % ; CI = 1,1-2,5).

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 1^{er} 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.

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.

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.

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** mancozèbe :

Le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE du 31 décembre 2008) dit « règlement CLP », introduit, dans l'Union européenne, le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du mancozèbe harmonisés selon les deux systèmes (directive 67/548/CEE et règlement) figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement CLP (règlement (CE) de la Commission du 10 août 2009 n° 790/2009 modifiant le règlement (CE) n° 1272/2008)
 - Toxique pour la reproduction, catégorie 2 ; H361d (***)
 - Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317
 - Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1 ; H400.

(***) 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 (31^e ATP : directive 2009/2/CE de la Commission du 15 janvier 2009)
 - Toxique pour la reproduction, catégorie 3 ; R 63
 - Sensibilisant ; R 43
 - Dangereux pour l'environnement N ; R 50.

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

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

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 mancozèbe est inscrit sur la liste des matières actives pesticides autorisées au niveau de l'Union européenne et au niveau français (à la date d'édition de cette fiche). Pour plus d'information, consulter le ministère chargé de l'agriculture.

Protection de la population

- Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :
 - détention dans des conditions déterminées (art. R 5132-66) ;
 - étiquetage (cf. § Classif. & étiquetage) ;
 - cession réglementée (art. R 5132-58 et 5132-59).

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 savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification (www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html). Pour plus d'information, consulter le ministère ou 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 au 1er janvier 2011 (www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de ses effets sur la santé et l'environnement, des mesures rigoureuses de prévention s'imposent lors de l'utilisation du mancozèbe.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le mancozèbe 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.
- Des appareils de protection respiratoire autonomes isolants seront prévus à proximité des locaux pour les interventions d'urgence.
- 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 mancozèbe. 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.
- Minimiser la formation de poussières. Éviter l'inhalation de poussières ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête (fabrication du mancozèbe, 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 (APR). Le choix de l'APR dépend des conditions d'utilisation ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre A2P3. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil autonome 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 stricte : 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 (APR). Le choix de l'APR dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre A2P3. Pour certaines applications dans des locaux fermés ou pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant est nécessaire.
- Ne pas traiter par forte chaleur, contre le vent ou par vent violent [29].
- 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 mancozèbe sans prendre les précautions d'usage [30].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le mancozèbe.
- En cas de déversement accidentel, récupérer le produit en limitant la formation de poussières, 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 thyroïdiennes et hépatiques. On évitera d'exposer au mancozèbe des personnes présentant une atteinte thyroïdienne ou des antécédents d'allergie à cette substance. On préviendra les salariés d'un risque potentiel d'intolérance entre le mancozèbe et la consommation de boissons alcoolisées.
- Lors des examens ultérieurs, on recherchera des signes d'intolérance locale (irritation de la peau ou des muqueuses, eczéma), on pourra effectuer des dosages de triiodothyronine-T3-, de thyroxine-T4- et de l'hormone thyroïdienne-TSH-, de même qu'un bilan hépatique (aminotransférases au minimum).
- Du fait des résultats sur le développement, on préviendra les femmes en âge de procréer et on leur conseillera d'éviter les expositions au mancozèbe en cas de grossesse.
- Une évaluation de l'exposition par dosage urinaire de l'ETU (éthylène thiourée) peut être effectuée, mais il n'existe pas, pour ce paramètre, de valeur de référence pour la population professionnellement exposée. Voir § Toxicocinétique - Métabolisme.
- En cas de projections cutanées ou oculaires, laver immédiatement à grande eau pendant 15 minutes. Retirer les vêtements souillés. 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 des lésions, une surveillance et un traitement symptomatique.

Bibliographie

- 1 | Review report for the active substance mancozeb (finalised in the Standing Committee on Plant Health at its meeting on 3 June 2005 in view of the inclusion of mancozeb in Annex I of Directive 91/414/EEC - Final - SANCO/4058/2001 - rev. 4.4, July 2009 (www.ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/exist_subs_rep_en.htm ¹).
- 2 | CAS 8018-01-7. STN Easy. 2009 (<http://www.stneasy.fiz-karlsruhe.de>).
- 3 | Mancozeb. In : HSDB. NLM. 2003. (<http://www.toxnet.nlm.nih.gov/>).
- 4 | Mancozeb. Fiche IPCS. ICSC 0754, 2003 ([/www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html](http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html)).
- 5 | Mancozeb Monograph, Volume 1, Level 2. Reasoned statement of the overall conclusions drawn by the Rapporteur Member State, September 2000.
- 6 | Mancozeb Monograph, Volume 3, Annex B.6. Toxicology and metabolism, September 2000.
- 7 | Mancozeb - JMPR Pesticide residues in food : 1993 evaluation Part II, Toxicology. IPCS (www.inchem.org/).
- 8 | Mancozeb, Addendum 1 to the Draft Assessment Report, Volume 3, Annex B.6. Toxicology and metabolism, October 2002.
- 9 | Mancozeb, Addendum 2 to the Draft Assessment Report, Volume 3, Annex B.6. Toxicology and metabolism, February 2003.
- 10 | Mancozeb : Summary of toxicology data. California Environmental Protection Agency, Department of Pesticide Regulation, Medical Toxicology Branch, December 1, 1986.
- 11 | Mancozeb, Addendum 3 to the Draft Assessment Report, Volume 3 Annex B.6. Toxicology and metabolism, April 2004.
- 12 | Éthylènedithiocarbamates. In : BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2008 (www.inrs.fr/biotox).
- 13 | Colosio C, Fustinoni S, Birindelli S, Bonomi I et al. - Ethylenethiourea in urine as an indicator of exposure to mancozeb in vineyard workers. *Toxicol Lett.* 2002 Aug 5 ; 134 (1-3) : 133-40.
- 14 | Données de toxicovigilance du réseau PhytAttitude de la MSA, bilan 2004-2005 (<http://www.references-sante-securite.msa.fr>).
- 15 | Higo A, Ohtake N, Saruwatari K, Kanzaki T - Photoallergic contact dermatitis from mancozeb, an agricultural fungicide. *Contact Dermatitis.* 1996 Sep ; 35 (3) : 183.
- 16 | Koch P - Occupational allergic contact dermatitis and airborne contact dermatitis from 5 fungicides in a vineyard worker. Cross-reactions between fungicides of the dithiocarbamate group. *Contact Dermatitis.* 1996 ; 34 (5) : 324-9.
- 17 | Rambourg Schepens MO - Fongicides. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris).* Toxicologie-Pathologie professionnelle. 16-059-E-10, 1999, 7p.
- 18 | Debbarh I, Rambelomanana S, Penouil F, Castaigne F et al. - Human neurotoxicity of ethylene-bis-dithiocarbamates (EBDC). *Rev Neurol (Paris).* 2002 ; 158 (12 Pt 1) : 1175-80.
- 19 | Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C et al. - Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environ Health Perspect.* 1997 ; 105 (10) : 1126-30.
- 20 | Panganiban L, Cortes-Maramba N, Dioquino C, Suplido MI et al. - Correlation between blood ethylenethiourea and thyroid gland disorders among banana plantation workers in the Philippines. *Environ Health Perspect.* 2004 ; 112 (1) : 42-45.
- 21 | Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B - Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol.* 2009 Apr 15 ; 169 (8) : 919-26.
- 22 | Ritz BR, Manthripragada AD, Costello S, Lincoln SJ et al. - Dopamine transporter genetic variants and pesticides in Parkinson's disease. *Environ Health Perspect.* 2009 ; 117 (6) : 964-9.
- 23 | Corsini E, Birindelli S, Fustinoni S et al. - Immunomodulatory effects of the fungicide Mancozeb in agricultural workers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 Oct 15 ; 208 (2) : 178-85.
- 24 | Colosio C, Barcellini W, Maroni M et al. - Immunomodulatory effects of occupational exposure to mancozeb. *Arch Environ Health.* 1996 Nov-Dec ; 51 (6) : 445-51
- 25 | Colosio C, Fustinoni S, Corsini E et al. - Changes in serum markers indicative of health effects in vineyard workers following exposure to the fungicide mancozeb : an Italian study. *Biomarkers.* 2007 Nov-Dec ; 12 (6) : 574-88.

- 26 | Jablonicka A, Polakova H, Karellova J, Vargova M - Analysis of Chromosome Aberrations and Sister-Chromatid Exchanges in Peripheral Blood Lymphocytes of Workers with Occupational Exposure to the Mancozeb- containing Fungicide Novozir Mn80. *Mutation Research*. 1989 ; 224 : 143146.
- 27 | Nordby KC, Andersen A, Irgens LM, Kristensen P - Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmers' families. *Scand J Work Environ Health*. 2005 Apr ; 31 (2) : 89-96.
- 28 | Mills PK, Yang R, Riordan D - Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW) 1988-2001. *Cancer Causes Control*. 2005 Sep ; 16 (7) : 823-830.
- 29 | Petit JM - L'applicateur de produits phytosanitaires. ED 867, 2^eéd. Paris : INRS ; 2009 : 20 p.
- 30 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAM R435. Paris : INRS ; 2008.
- ¹ http://www.ec.europa.eu/food/plant/%20protection/evaluation/exist_subs_rep_en.htm

Auteurs

N. Bonnard, D. Jargot, M. Falcy, avec la participation de l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) : A. Fastier, S. Oudar, M.-O. Rambourg.