



Projet de décision réglementaire

PRDD2001-01

Abamectine Appât pour blattes Raid Max

La préparation commerciale Raid Max Roach Bait (appât pour blattes Raid Max) contenant de l'abamectine et destinée à combattre les blattes dans les habitations, est proposée pour homologation selon les dispositions de l'article 13 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA).

Le présent projet de décision réglementaire (PRDD) contient un résumé des données examinées et la justification de l'homologation complète proposée pour cette préparation. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) acceptera les commentaires écrits sur ce projet jusqu'au 45^e jour suivant la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir tous vos commentaires au Coordonnateur des publications, à l'adresse donnée ci-après.

(also available in English)

Le 9 février 2001

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

**Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6602A
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

**Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798**



Avant-propos

La demande d'homologation de l'appât pour blattes Raid Max (abamectine), fabriqué par S.C. Johnson and Son, Ltd., a été examinée par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA).

Le Raid Max est un appât insecticide contenant 0,05 % d'abamectine, destiné à combattre les blattes dans les habitations. La matière active abamectine est actuellement homologuée au Canada pour la lutte contre les infestations d'insectes et d'acariens des arbres fruitiers et des cultures en serre. Le Raid Max vise une nouvelle catégorie de locaux pour l'utilisation de cette matière active homologuée et il pourrait remplacer les produits à base de chlorpyrifos.

L'ARLA a évalué l'information disponible conformément à l'article 9 du RPA. Selon les dispositions de l'article 18(*b*) du même règlement, elle a jugé que l'information est suffisante pour déterminer l'innocuité, les qualités et la valeur du Raid Max. L'Agence a conclu que le Raid Max, appliqué conformément au mode d'emploi de l'étiquette, possède les qualités et la valeur exigées par l'article 18(*c*) du RPA, et qu'il ne pose pas de risques inacceptables, conformément à l'article 18(*d*). Par conséquent, eu égard aux considérations précédemment mentionnées, l'homologation complète est proposée pour l'utilisation du Raid Max comme appât pour blattes, aux termes de l'article 13 du RPA.

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire acceptera les commentaires écrits sur ce projet jusqu'au 45^e jour suivant la date de publication du présent document, de façon à permettre aux parties intéressées de participer au projet de décision réglementaire concernant ce produit.

Table des matières

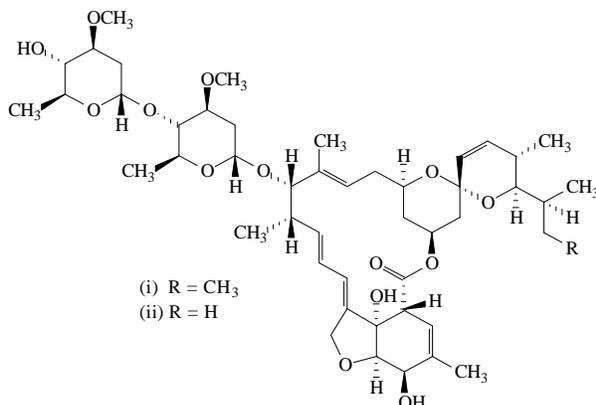
1.0	La matière active, ses propriétés et ses utilisations	1
1.1	Description de la matière active	1
1.2	Propriétés physico-chimiques de la préparation commerciale	2
1.3	Détails sur l'utilisation	3
2.0	Méthodes d'analyse	3
2.1	Méthode d'analyse de la formulation	3
3.0	Effets sur la santé humaine et animale	3
3.1	Résumé toxicologique intégré	3
3.2	Détermination de la dose journalière admissible	6
3.3	Dose aiguë de référence	6
3.4	Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle	6
3.5	Effets sur la santé humaine et animale associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient	6
3.5.1	Évaluation de l'exposition de l'opérateur	6
3.5.2	Exposition occasionnelle	6
3.5.3	Exposition post-traitement	7
4.0	Résidus	7
5.0	Comportement et devenir dans l'environnement	7
6.0	Effets sur les espèces non ciblées	7
7.0	Données et renseignements sur l'efficacité	7
7.1	Efficacité	7
8.0	Politique de gestion des substances toxiques	9
9.0	Décision	9
	Liste des abréviations	11
Annexe I	Summaire des études sur la toxicité	12

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active :	Abamectine
Fonction :	Insecticide
Nom chimique :	
Union internationale de chimie pure et appliquée :	2,6-didésoxy-4- <i>O</i> -(2,6-didésoxy-3- <i>O</i> -méthyl-"- <i>L-arabino</i> -hexopyranosyl)-3- <i>O</i> -méthyl-"- <i>L-arabino</i> -hexopyranoside de (10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>N</i> <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>N</i> <i>R</i> ,8 <i>R</i> .12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6 <i>N</i> [(<i>S</i>)- <i>sec</i> -butyl]-21,24-dihydroxy-5 <i>N</i> ,11,13,22-tétraméthyl-2-oxo-3,7,19-trioxatétracyclo[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tétraène-6-spiro-2 <i>N</i> -(5 <i>N</i> ,6 <i>N</i> -dihydro-2 <i>NH</i> -pyran)-12-yle (<i>i</i>) en mélange avec le 2,6-didésoxy-4- <i>O</i> -(2,6-didésoxy-3- <i>O</i> -méthyl-"- <i>L-arabino</i> -hexopyranosyl)-3- <i>O</i> -méthyl-"- <i>L-arabino</i> -hexopyranoside de (10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>N</i> <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>N</i> <i>R</i> ,8 <i>R</i> .12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-dihydroxy-6 <i>N</i> -isopropyl-5 <i>N</i> ,11,13,22-tétraméthyl-2-oxo-3,7,19-trioxatétracyclo[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tétraène-6-spiro-2 <i>N</i> -(5 <i>N</i> ,6 <i>N</i> -dihydro-2 <i>NH</i> -pyran)-12-yle (<i>ii</i>)
Chemical Abstract Services (CAS) :	5- <i>O</i> -déméthylavermectine A _{1a} (<i>i</i>) en mélange avec la 5- <i>O</i> -déméthyl-25-dé(1-méthylpropyl)-25-(1-méthyléthyl)avermectine A _{1a} (<i>ii</i>)
Numéro CAS :	65195-55-3 (<i>i</i>) B _{1a} 65195-56-4 (<i>ii</i>) B _{1b}
Formule moléculaire :	C ₄₈ H ₇₂ O ₁₄ B _{1a} C ₄₇ H ₇₀ O ₁₄ B _{1b}
Masse moléculaire :	873,1 B _{1a} 860,1 B _{1b}

Formule développée :



Pureté nominale : 74,7 % (mélange renfermant 80% de B_{1a} et 20 % de B_{1b})

Numéro LPA : 24484

1.2 Propriétés physico-chimiques de la préparation commerciale

Propriété	Résultats
Couleur	Brun pâle
Odeur	Odeur d'arachide sucrée
État physique	Solide
Type de formulation	Solide
Garantie nominale	Abamectine : 0,05 %
Produits de formulation	La préparation ne contient aucun produit de formulation figurant sur la liste 1 de l'Environmental Protection Agency (États-Unis) ou appartenant à la catégorie des substances de la Voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST), spécifiées à l'annexe II de la directive d'homologation DIR99-03, <i>Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques</i> .
Contenant et description	Plastique ou papier 1,5–2,5 g
Densité	1.07
pH	Le produit est solide
Action oxydante ou réductrice	Le produit ne renferme aucun agent réducteur ni oxydant
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable pendant 12 mois dans son emballage commercial
Explosivité	Le produit n'est pas explosif

1.3 Détails sur l'utilisation

L'appât pour blattes Raid Max est proposé comme produit à usage domestique pour la lutte contre les blattes dans les habitations. La formulation proposée est un appât contenant 0,05 % de la matière active abamectine. Le produit est emballé dans un contenant (point d'appât) en plastique, à l'épreuve des enfants. Les points d'appât sont placés dans la cuisine, la salle de bains, la salle de rangement ou dans d'autres locaux où se trouvent des blattes.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode utilisant la chromatographie liquide haute performance avec détecteur UV a servi à doser la matière active dans la formulation. La méthode a été jugée appropriée comme méthode de contrôle de l'application de la loi.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique intégré

La demande d'homologation de l'abamectine de qualité technique comprenait des études de toxicité sur l'abamectine, ses constituants, soit l'ivermectine B_{1a} et l'ivermectine B_{1b}, ainsi que les produits de dégradation photolytique. Les principaux produits de dégradation photolytique se trouvent dans la fraction polaire (54 %), alors que 19 % sont présents dans la fraction non polaire de l'ivermectine B_{1a}, dont le principal constituant est l'isomère delta-8,9-Z de l'ivermectine B_{1a}.

Les études sur le métabolisme des ivermectines montrent que l'ivermectine B_{1a} et son isomère delta-8,9-Z sont rapidement excrétés, principalement par les fèces. Les concentrations tissulaires les plus élevées se retrouvent dans les tissus adipeux et il n'y a aucun signe de bioaccumulation dans aucun tissu ni organe.

Même si on ne disposait pas de données d'absorption pour l'ivermectine, les études sur l'homme montrent que l'ivermectine (celle-ci diffère de l'abamectine par sa structure chimique, soit la liaison chimique entre les carbones 22 et 23 : l'abamectine a une double liaison, alors qu'elle est simple dans l'ivermectine) est rapidement absorbée, puis sécrétée par la bile pour être finalement excrétée dans les fèces. L'absorption et l'élimination de l'ivermectine B_{1a} et de son isomère delta-8,9-Z sont probablement similaires.

Lors d'études de toxicité aiguë, l'abamectine de qualité technique et ses deux constituants se sont révélés très toxiques pour les souris et les rats exposés par voie orale. La toxicité aiguë des avermectines se manifeste par des signes cliniques, notamment des tremblements, l'ataxie, la bradypnée et la perte du réflexe de redressement, et finalement par la mort de l'animal. L'ivermectine B_{1a} est extrêmement toxique pour les petits (dose létale 50 % [DL₅₀] = 1,52; petits âgés de 24–28 h). L'isomère delta-8,9-Z de l'ivermectine B_{1a}, un métabolite photolytique, est moins toxique que le composé initial, mais les signes cliniques de toxicité sont similaires : ataxie et tremblements. Les produits de dégradation polaires résultant de la photolyse de l'abamectine technique ne sont pratiquement pas toxiques chez des souris exposées par voie orale. La toxicité aiguë de l'abamectine technique par voie cutanée n'a pas pu être établie clairement pour les rats (DL₅₀ > 330 mg/kg m. c.), et elle était faible chez les lapins (test limite), se manifestant par de l'ataxie et des tremblements. On ne dispose d'aucune étude satisfaisante de toxicité par voie respiratoire. L'abamectine technique n'irrite que de façon minimale les yeux et la peau des lapins. Aucune étude concluante n'est disponible pour la sensibilisation.

Les données de toxicité aiguë provenant d'un substitut (formule numéro 54-058; 0,05 % d'abamectine) ont été présentées et acceptées pour la préparation commerciale Raid Max (appât pour blattes à 0,05 % d'abamectine). La formule 54-058 présente une faible toxicité par voies orale et cutanée respectivement chez le rat et le lapin. Elle n'est que légèrement irritante pour les yeux du lapin, et ne provoque aucune sensibilisation cutanée chez le cobaye. Le titulaire de l'homologation a présenté une demande de dérogation pour l'étude de toxicité aiguë par voie respiratoire, en invoquant le fait que, considérant la pression de vapeur extrêmement faible de la matière active, il est très peu probable que cette matière, présente dans la préparation commerciale, se vaporise et représente un risque respiratoire. De plus, il a été établi que la préparation commerciale comme telle n'est pas volatile. Cette demande de dérogation a donc été jugée acceptable.

Dans des études avec administration répétée de doses, à court terme ou de façon chronique, le principal site ciblé par la toxicité de l'abamectine et de l'ivermectine B_{1a} était le système nerveux. Les principaux effets toxicologiques observés chez toutes les espèces utilisées (souris, rats, chiens) pour les essais étaient des signes cliniques apparents (tremblements, ataxie ou léthargie) et la mort. Des études à long terme avec les rongeurs montrent que l'abamectine technique n'a pas un pouvoir oncogène chez le rat ou la souris. Le système hématopoïétique constitue une cible chez les deux espèces, comme le montrent la splénomégalie (souris), l'hyperplasie myéloïde réactive (souris), l'hématopoïèse extramédullaire splénique (rat et souris) et l'hyperplasie érythrocytaire de la moelle osseuse (rat). La dose sans effet nocif observable (DSENO) pour la toxicité systémique chronique est de 4 mg/kg m. c. par jour chez la souris et de 1,5 mg/kg m. c. par jour chez le rat.

La base de données toxicologiques pour l'abamectine ne comporte pas d'études de neurotoxicité aiguë ou à court terme, ni d'étude de neurotoxicité pour le développement, pour permettre d'examiner plus en profondeur cet effet toxicologique.

L'abamectine n'a pas été jugée mutagène, d'après la batterie d'études *in vitro* et *in vivo* sur le pouvoir mutagène qui ont été présentées. L'ivermectine B_{1a}, les produits de dégradation photolytique polaires et l'isomère delta-8,9-Z de l'ivermectine B_{1a} ont tous donné des résultats négatifs lors d'essais de mutation inverse *in vitro*.

Des études de reproduction avec le rat ont été présentées pour l'abamectine (une étude sur deux générations, avec deux portées par génération), l'ivermectine B_{1a} (deux études sur une génération, avec une portée) et l'isomère delta-8,9-Z de l'ivermectine B_{1a} (une étude sur une génération, avec une portée). La toxicité aussi bien de l'abamectine que de l'ivermectine B_{1a} pour la reproduction se manifeste par des effets sur les petits pendant la lactation. Les petits qui survivent à la période de lactation se rétablissent après la période de sevrage. La DSENO de l'abamectine technique pour la toxicité s'exerçant sur la reproduction est de 0,12 mg/kg m. c. par jour, d'après l'augmentation de la mortalité chez les petits, la diminution de leur masse corporelle moyenne, l'accroissement du nombre de petits maigres, faibles et ne s'allaitant pas, la présence d'anomalies rétinienne chez les animaux sevrés, ainsi que la baisse des indices d'accouplement chez les mâles et les femelles et de l'indice de fertilité des femelles. La DSENO de l'ivermectine B_{1a} pour la toxicité s'exerçant sur la reproduction est de 0,1 mg/kg m. c. par jour, d'après les mouvements spasmodiques liés à la dose observés chez les petits pendant la lactation, le retard dans le développement, notamment au niveau de l'ouverture des yeux et des oreilles, de l'éruption des incisives et de la croissance des poils. Cette étude n'a révélé aucune toxicité vis-à-vis de la mère, ce qui dénote une plus grande sensibilité à l'ivermectine B_{1a} chez les petits. Aucune toxicité maternelle ou au niveau de la reproduction n'a été observée avec l'isomère delta-8,9-Z de l'ivermectine B_{1a}, à la dose maximale des essais, soit 0,4 mg/kg m. c. par jour. Les études avec l'ivermectine semblent montrer que les petits sont exposés via le lait à des doses plus élevées d'ivermectine que leurs mères respectives.

Des études tératologiques ont été effectuées avec l'abamectine technique (rats et lapins), l'ivermectine B_{1a} et B_{1b} (souris), l'isomère delta-8,9-Z de l'ivermectine B_{1a} (souris et rats) et les produits de dégradation polaires de l'abamectine (souris). La toxicité pour le fœtus et le pouvoir tératogène se manifestent par une augmentation de l'incidence de la fente palatine chez les souris exposées à l'ivermectine B_{1a} (DSENO de 0,2 mg/kg m. c. par jour) et à l'isomère delta-8,9-Z de l'ivermectine B_{1a} (DSENO de 0,03 mg/kg m. c. par jour), ainsi que chez les lapins exposés à l'abamectine technique (DSENO de 1,0 mg/kg m. c. par jour). Parmi les autres effets observés chez le fœtus de lapins exposés à l'abamectine, il y a les omphalocèles, les pattes noueuses, des anomalies squelettiques et une ossification incomplète. Les effets sur le fœtus, après exposition à l'abamectine technique ou à l'ivermectine B_{1a}, sont constatés à des doses qui sont également toxiques pour la mère, alors que les effets sur le fœtus observés chez les souris après exposition à l'isomère delta-8,9-Z de l'ivermectine B_{1a} sont observés à un niveau de dose inférieur à la dose toxique pour la mère.

Dans une étude sur les antidotes chez le chien, l'administration d'ipéca dans les 15 minutes après celle d'une dose unique d'abamectine (8 mg d'abamectine/kg m. c.) a provoqué 45 minutes plus tard des vomissements, amélioré les signes cliniques de la toxicité de l'abamectine et empêché la mort des animaux.

Dans une étude spéciale, des singes rhésus ont toléré une dose unique d'abamectine par voie orale, augmentée progressivement jusqu'à 24 mg/kg m. c. par jour, sans manifester de tremblements ni de convulsions. Cependant, les vomissements ont apparu chez tous les singes aux doses $\leq 8,0$ mg/kg m. c.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

La notion de dose journalière admissible (DJA) ne s'applique pas, étant donné que la présente demande d'homologation ne porte pas sur une utilisation alimentaire.

3.3 Dose aiguë de référence

La notion de dose aiguë de référence (DAR) ne s'applique pas, étant donné que la présente demande d'homologation ne porte pas sur une utilisation alimentaire.

3.4 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle

On n'a pas choisi d'effet toxicologique pour l'utilisation proposée, car l'exposition a été considérée négligeable et on n'a pas procédé à une évaluation quantitative du risque (voir section 3.5).

3.5 Effets sur la santé humaine et animale associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.5.1 Évaluation de l'exposition de l'opérateur

Le produit est emballé dans un contenant (point d'appât) à l'épreuve des enfants. L'applicateur n'a donc pas de contact cutané direct avec la matière active et on peut prévoir que l'exposition cutanée sera négligeable. L'abamectine est solide à la température de la pièce et est considéré comme non volatile, vu sa pression de vapeur de moins de 2×10^{-10} kPa (Electronic Pesticide Manual, 11^e édition, version 1.0, British Crop Protection Council). Lors de la manipulation des points d'appât, l'exposition de l'applicateur à la matière active par voie respiratoire devrait être négligeable.

3.5.2 Exposition occasionnelle

Étant donné que le produit est emballé dans un contenant pour appât à l'épreuve des enfants et qu'il n'est pas volatil, l'exposition occasionnelle au moment de l'application devrait être négligeable.

3.5.3 Exposition post-traitement

Étant donné que le produit est emballé dans un contenant pour appât à l'épreuve des enfants, l'exposition post-traitement devrait être négligeable. De plus, les contenants sont munis d'un ruban adhésif pour les fixer aux surfaces. On évite ainsi qu'ils soient enlevés ou que l'appât soit ingéré accidentellement par des enfants ou des animaux de compagnie. Enfin, l'étiquette de chaque contenant pour appât doit être bien visible sur le contenant.

4.0 Résidus

Sans objet pour ce produit.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

Sans objet pour ce produit.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

Sans objet pour ce produit.

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité

7.1 Efficacité

Des rapports d'études provenant de 10 essais en laboratoire ont été présentés pour étayer l'efficacité des appâts d'abamectine contre les blattes. Les objectifs des essais en laboratoire comprenaient des évaluations de la mortalité, des effets sur la reproduction et la fécondité, de l'empoisonnement secondaire (résultant p. ex. de cannibalisme ou de coprophagie), et de l'attrait des appâts d'abamectine. Tous les essais de laboratoire ont été effectués avec la blatte germanique ou la blatte d'Amérique. En plus de ces essais en laboratoire, d'autres résultats ont été présentés, ceux-ci provenant de deux essais sur le terrain effectués en France et en Australie pour évaluer l'efficacité des appâts d'abamectine contre la blatte germanique dans les habitations.

Lors d'essais avec libre choix, en laboratoire, où on a donné à des insectes le choix entre l'appât et une autre source alimentaire, les appâts à 0,05 % d'abamectine se sont révélés efficaces contre les blattes germaniques (adultes et nymphes) et les blattes d'Amérique (adultes) [> 90 % de rendement après six jours d'exposition]. Les résultats des essais révèlent que l'appât a un goût agréable tant pour les blattes germaniques que pour les blattes d'Amérique.

Voici quelques allégations spécifiques de l'étiquette :

Efficace pendant trois mois. Le demandeur allègue que le produit est efficace pendant trois mois. Les résultats des études présentées ont montré que l'appât « vieilli » pendant 12 semaines dans les conditions du laboratoire demeure efficace contre les blattes germaniques adultes. Les deux essais opérationnels ont démontré que dans les trois mois qui suivent l'installation d'appâts dans les résidences, les prises de blattes ont diminué de > 95 % par rapport aux niveaux connus avant le traitement. Ces résultats valident l'allégation de l'étiquette selon laquelle l'appât demeure efficace pendant trois mois.

Transfert de l'appât à d'autres blattes. L'étiquette allègue que « l'appât continue à tuer à mesure qu'il est transféré à d'autres blattes ». Les résultats d'études en laboratoire présentées montrent que la mortalité des blattes peut être causée par des voies d'exposition autres que l'ingestion directe de l'appât (p. ex. par contact avec des habitats provenant de zones d'essai antérieurement traitées avec l'appât). Les auteurs des études attribuent cette « mortalité secondaire » à des voies d'exposition comme le cannibalisme, la coprophagie ou les sécrétions orales. Cependant, les voies exactes d'exposition létale n'ont pas été déterminées de façon certaine. Les données présentées sont suffisantes pour valider l'allégation proposée sur l'étiquette.

Effets sur la reproduction : L'étiquette allègue que le produit « Tue les blattes, tue les oeufs qu'elles portent. Arrête la production d'oeufs ». Des résultats provenant d'études en laboratoire qui ont été présentés montrent que la viabilité des oeufs chez les femelles gravides se trouve réduite après ingestion de l'appât. Les auteurs de l'étude attribuent cet effet sur la viabilité de l'oeuf à la mort de la blatte femelle (et à la dessiccation de l'oeuf), plutôt qu'à un effet ovicide direct, attribuable à l'appât. L'activité de l'abamectine sur l'éclosion des oeufs ne serait donc probablement pas différente de celle de tout autre appât insecticide possédant une action destructrice relativement rapide. Même si l'allégation de l'étiquette « ...tue les oeufs qu'elles portent. Arrête la production d'oeufs » se trouve justifiée de façon indirecte, les études présentées semblent montrer que les effets du traitement sur la viabilité des oeufs et leur production pourraient être attribuables à la mort de la blatte femelle, plutôt qu'à un effet ovicide direct sur l'oeuf.

Efficace contre les souches résistantes de blattes. L'étiquette proposée pour l'appât Raid Max allègue que l'appât est efficace contre les souches de blattes qui résistent aux insecticides à base de carbamate, d'organophosphates ou de pyréthroïdes. L'abamectine vise le système nerveux et agit en stimulant la libération présynaptique d'un neurotransmetteur (inhibiteur GABA [acide gamma-aminobutyrique]) à partir des terminaisons de nerfs et en rendant possible la fixation du GABA aux récepteurs postsynaptiques. Ce mode d'action diffère de celui des insecticides à base de carbamate, d'organophosphates ou de pyréthroïdes. Dans les études de laboratoire présentées, les souches sélectionnées de blattes qui étaient résistantes aux produits à base de carbamate, d'organophosphates ou de pyréthroïdes se sont révélées sensibles à l'abamectine. Cependant, aucune information n'a été communiquée sur le mécanisme de résistance de ces souches. Même si les souches sélectionnées mises à l'essai lors de ces études

paraissaient sensibles à l'abamectine, il n'est pas possible d'en conclure que l'abamectine serait efficace contre toutes les souches de blattes qui résistent aux produits à base de carbamate, d'organophosphates ou de pyréthroïdes. Cependant, les données présentées sont suffisantes pour justifier l'allégation générale telle que présentée sur l'étiquette.

Conclusions : Les données d'efficacité fournies sont suffisantes pour justifier l'utilisation de l'appât Raid Max contre les blattes.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Lors du processus d'évaluation de l'appât pour blattes Raid Max, l'ARLA a tenu compte de la PGST fédérale et de sa directive d'homologation DIR99-03¹, pour en arriver à la conclusion suivante :

Matière active

Le coefficient de partage *n*-octanol-eau de l'abamectine, 3,99, se situe en-dessous de la valeur seuil de la voie 1 de la PGST. L'abamectine ne répond donc pas aux critères d'une substance faisant partie de la voie 1 de la PGST.

Produits de transformation

Étant donné que la principale voie de transformation de l'abamectine dans les appâts est vraisemblablement l'hydrolyse et que l'hydrolyse de l'abamectine est limitée, l'évaluation des produits de transformation de l'abamectine par rapport à la PGST n'a pas été considérée plus à fond.

Produits de formulation

La préparation commerciale ne contient aucun produit de formulation faisant partie de la liste 1 de l'EPA ou figurant parmi les substances de la voie 1 de la PGST.

9.0 Décision

L'ARLA a évalué l'information disponible, conformément à l'article 9 du RPA; selon les dispositions de l'article 18(b) du même règlement, elle a jugé que l'information est suffisante pour déterminer l'innocuité, les qualités et la valeur du Raid Max. L'Agence a conclu que le Raid Max, appliqué conformément au mode d'emploi de l'étiquette, possède les qualités et la valeur exigées par l'article 18(c) du RPA, et qu'il ne comporte pas de risques inacceptables aux termes de l'article 18(d). Par conséquent, eu égard aux considérations ci-dessus, l'homologation complète est proposée pour l'utilisation de l'appât pour blattes Raid Max, contenant 0,05 % d'abamectine, contre les blattes dans les habitations, aux termes de l'article 13 du RPA

¹ Voir la Directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'ARLA concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques*, 12 mars 1999.

Liste des abréviations

)	delta
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CMM	cote maximale moyenne (à 24, 48 et 72 h)
DSENO	dose sans effet nocif observable
DAR	dose aiguë de référence
DJA	dose journalière admissible
DL ₅₀	dose létale 50 %
F ₀	animaux parents
F ₁	animaux de première génération
F ₂	animaux de seconde génération
GABA	acide gamma-aminobutyrique
h	heure(s)
IIP	indice d'irritation primaire (à 24, 48 et 72 h)
j.	jour
m. a.	matière active
m. c.	masse corporelle
MAQT	matière active de qualité technique
NZW	New Zealand white
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
ppm	parties par million
RPA	Règlement sur les produits antiparasitaires
SENO	seuil avec effet nocif observable
%	mâle(s)
&	femelles
Fg	microgramme

Annexe I Sommaire des études sur la toxicité

Résumé des études de toxicité avec l'abamectine, ses deux constituants (avermectine B_{1a} et avermectine B_{1b}) et les produits de dégradation photolytique (l'isomère delta-8,9-Z de l'avermectine B_{1a} et les produits de dégradation polaires)

NOTA : L'abamectine (avermectine B₁) est un mélange contenant 80 % d'avermectine B_{1a} et 20 % d'avermectine B_{1b}. Le constituant B_{1a} diffère structurellement du constituant B_{1b}, le premier possédant un groupe éthyle et le second un groupe méthyle sur le carbone 25. La photodégradation de l'abamectine donne surtout des produits polaires et, en quantités moindres, des produits non polaires. Les produits de dégradation polaires n'ont pas été identifiés. Le principal produit de dégradation non polaire est l'isomère delta-8,9-Z de l'avermectine B_{1a}.

MÉTABOLISME

Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion (avermectine B_{1a}) chez le rat. Les quantités résiduelles présentes dans les tissus, après l'administration orale, sont fonction de la dose et atteignent une valeur maximale après 24 h. La distribution des résidus ne dépend ni de la dose ni du sexe. La principale voie d'élimination est représentée par les fèces (86–100 % de la dose administrée dans les 7 jours), et elle ne dépend ni de la dose ni du sexe.

L'excrétion par l'urine représente 0,5–1,5 % de la dose administrée. Les données sur le métabolisme laissent supposer que les rats métabolisent l'avermectine B_{1a} plus rapidement que les &.

Le métabolisme de l'isomère delta-8,9-Z de l'avermectine B_{1a} chez les rats est similaire à celui de l'avermectine B_{1a}. La majeure partie de l'isomère est éliminée par les fèces (94 % de la dose administrée, dans les 7 jours), et < 1 % est récupérée dans l'urine après 7 jours. L'absorption de l'avermectine B_{1a} et celle de l'isomère delta-8,9-Z n'ont pas été déterminées; cependant, des études chez l'homme, avec l'ivermectine (structurellement similaire à l'abamectine), révèlent une absorption rapide, puis la sécrétion dans la bile et l'excrétion par les fèces. L'absorption de l'avermectine B_{1a} et celle de son isomère delta-8,9-Z sont probablement similaires.

Distribution et organe(s) cibles. Les concentrations des résidus dans les tissus se répartissent par ordre décroissant comme suit : tractus gastro-intestinal > tissus adipeux > reins > foie > muscles.

Composé(s) toxicologiquement significatif(s). Après l'administration d'avermectine B_{1a}, la majeure partie des résidus dans les tissus est de l'avermectine B_{1a} non modifiée. Dans les tissus hépatiques, rénaux et musculaires, deux autres métabolites ont été caractérisés : la 30-déméthylavermectine B_{1a} (principal métabolite) et la 24-hydroxyméthyl-avermectine B_{1a} (métabolite mineur). Dans les tissus adipeux, les métabolites comprennent la 30-déméthylavermectine B_{1a} et les conjugués aussi bien de la 30-déméthylavermectine B_{1a} que de la 24-hydroxyméthylavermectine B_{1a}.

Après l'administration à des rats de l'isomère delta-8,9-Z de l'avermectine B_{1a}, la majeure partie des résidus dans les tissus est constituée de l'isomère delta-8,9-Z non modifié. Les autres métabolites présents sont l'isomère 30-déméthyl-)-8,9-Z et l'isomère 24-hydroxyméthyl-)-8,9-Z.

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË			
Abamectine : MAQT			
Orale	Souris CF1 gravides : 12/dose; non gravides : 10/dose 0, 5, 10, 20, 40 ou 80 mg/kg	DL ₅₀ = 19,0 mg/kg (gravides) DL ₅₀ = 41,3 mg/kg (non gravides)	Toxicité élevée. Les morts surviennent entre 73 min et 2 jours après le traitement chez les souris gravides, et entre 83 min et 4 jours chez les souris non gravides. La mort est précédée de la perte du réflexe de redressement. Parmi les signes cliniques de toxicité observés : tremblements et bradypnée à toutes les doses chez les souris non gravides, et à toutes les doses sauf à la plus faible chez les souris gravides
Orale	Souris CF1 gravides et non gravides : 20/dose 0, 5, 10, 20, 40 ou 80 mg/kg	DL ₅₀ = 11,8 mg/kg (gravides) DL ₅₀ = 15,0 mg/kg (non gravides)	Toxicité élevée. Répétition de l'étude ci-dessus, mais avec un nombre plus grand de souris. Toutes les morts surviennent à peu près entre 40 minutes et 4 jours. La mort est précédée de la perte du réflexe de redressement. Parmi les signes cliniques de toxicité observés : tremblements, bradypnée et perte du réflexe de redressement à toutes les doses chez les souris tant gravides que non gravides
Cutanée	Rat CDBR	DL ₅₀ > 330 mg/kg	Ataxie et tremblements (<i>on n'a pas d'autres détails sur cette étude</i>)
Cutanée	Lapin New Zealand white (NZW)	DL ₅₀ > 2000 mg/kg	Ataxie et tremblements (<i>on n'a pas d'autres détails sur cette étude</i>)
Respiratoire (abamectine dans le xylène)	Rat Sprague-Dawley 5/sexe concentration nominale de 5,73 mg/L pendant 1 h	Pas de mortalité; cependant, la DL ₅₀ n' a pas pu être déterminée clairement	Étude incomplète. Nombreuses lacunes, dont : l'absence de mesure de la concentration réelle et de la granulométrie de l'abamectine; l'exposition pendant seulement 1 h des animaux; enfin, l'incertitude quant à l'exposition du nez seulement ou du corps en entier
Irritation des yeux	Lapin NZW		Irritation minimale (<i>on n'a pas d'autres détails sur cette étude</i>)
Irritation de la peau	Lapin NZW		Irritation minimale (<i>on n'a pas d'autres détails sur cette étude</i>)

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Avermectine B_{1a}			
Orale	Souris CF1, CD-1, ICR 10 &/dose 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg	DL ₅₀ = 18,3 mg/kg (CF-1) DL ₅₀ = 17,4 mg/kg (CD-1) DL ₅₀ = 18,7 mg/kg (ICR)	Toxicité élevée. Les morts surviennent entre 40 min et 5 jours après le traitement. Les signes cliniques sont similaires dans toutes les souches : il y a notamment des tremblements, l'ataxie, une baisse d'activité et la bradypnée (à \$ 10 mg/kg chez les souris CF-1 et ICR, et à \$ 20 mg/kg chez les souris CD-1)
Orale	Souris CF1 10 &/dose 2,5–80 mg/kg (3 études similaires)	DL ₅₀ = 13,6–23,8 mg/kg	Toxicité élevée. Les morts surviennent entre 20 min et 4 jours après le traitement. Signes cliniques chez tous les animaux exposés : ataxie, bradypnée, tremblements et perte du réflexe de redressement
Orale	Rat CDRCDC 10/sexe/dose 0, 1, 2, 4, 8, 16, 32 mg/kg	DL ₅₀ = 11,3 mg/kg (&) DL ₅₀ = 10,6 mg/kg (%) DL ₅₀ = 1,52 (petits : âgés de 24 à 28 h)	Toxicité élevée. La mortalité chez les adultes survient la nuit et jusqu'au 4 ^e jour après le traitement. Parmi les signes cliniques observés chez les adultes (aux doses \$ 8 mg/kg) au jour 2 après le traitement : tremblements, baisse d'activité, ataxie, chromodacryorrhée et chromorhinorrhée. Les morts chez les petits surviennent après 45 min, puis pendant la nuit. Les seuls signes cliniques observés chez les petits sont des tremblements dans le groupe traité à 32 mg/kg .
Avermectine B_{1b}			
Orale	Souris CF-1 10/sexe/dose 0, 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg	DL ₅₀ = 11,4 mg/kg (%) DL ₅₀ = 19,8 mg/kg (&)	Toxicité élevée. Les morts surviennent entre 30 min et 6 jours après le traitement. Parmi les signes cliniques observés : ataxie, tremblements, bradypnée, convulsions cloniques. Les morts sont précédées de la perte du réflexe de redressement.

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Isomère)-8,9-Z de l'ivermectine B_{1a}			
Orale	Souris CF-1 10/sexe/dose 0, 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg	DL ₅₀ > 80 mg/kg	Les morts surviennent après 2 h, puis pendant la nuit (% : 1, 1, 2, 0 et 3 morts et & : 0, 1, 1, 0 et 1 mort respectivement dans les groupes traités à 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg). Parmi les signes cliniques de toxicité observés : baisse d'activité, bradypnée, ataxie et ptosis observés à toutes les doses, excepté à 5 mg/kg chez &.
Produits de dégradation polaires			
Orale	Souris CF-1 5/sexe/dose 1250, 2500, 5000 mg/kg	DL ₅₀ > 5000 mg/kg	Toxicité faible. Aucune mort ne peut être attribuée au traitement. Parmi les signes cliniques observés : baisse d'activité et bradypnée persistant pendant 4 h.
Études sur la toxicité aiguë : préparation (appât pour blattes Raid Max : 0,05 % d'abamectine)			
Orale	Rat, SD 5/sexe 5000 mg/kg	DL ₅₀ > 5000 mg/kg	Toxicité faible. Aucune mortalité. Aucun signe clinique, aucune observation à la nécropsie et aucune variation de m. c. attribuables au traitement.
Cutanée	Lapin NZW 5/sexe 2000 mg/kg	DL ₅₀ > 2000 mg/kg	Toxicité faible. Aucune mortalité. Aucun signe clinique, aucune observation à la nécropsie et aucune variation de m. c. attribuables au traitement.
Irritation des yeux	Lapin NZW 6 animaux (sexe non spécifié) 0,1 g	Cote maximale moyenne (à 24, 48 et 72 h) (CMM) = 5,9 Indice d'irritation primaire (à 24, 48 et 72 h) (IIP) = 15,3 (1 h)	Légère irritation. Irritation conjonctivale de tous les yeux traités; disparue au 7 ^e jour. Opacité cornéenne chez 1 animal sur 6; disparue au 3 ^e jour. Cornée terne chez 4 animaux sur 6; disparue au 3 ^e jour.
Irritation de la peau	Lapin NZW 6 animaux (sexe non spécifié) 0,5 g	CMM = 0 IIP = 0	Non irritant. Aucune irritation de la peau chez aucun des animaux.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobaye Hartley 12 %	Non sensibilisant	Non sensibilisant

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
TOXICITÉ À COURT TERME ET SUBCHRONIQUE : Abamectine			
Alimentaire, 3 sem. Étude des plages de toxicité	Souris CD-1 15/sexe/dose 0, 6,0, 9,0 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 6,0 seuil avec effet nocif observable (SENO) = 9,0	Diminution du gain de m. c. gain chez les deux sexes
Alimentaire 12 sem. Étude des plages de toxicité	Souris CD-1 15/sexe/dose 0, 0,3, 0,75, 1,5, 4,5 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 4,5	Traitement à la dose maximale
Alimentaire, 8 sem. Étude des plages de toxicité	Rat CRCD 10/sexe/dose 0, 0,5, 1,0, 1,5, 2,2/2,5, 4,0, 6,0 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 1,0 SENO = 2,2	Baisse du gain de m. c. et tremblements. Ces signes apparaissent à des conc. alimentaires de 15 et de 20 ppm, toutes deux apparemment équivalentes à 2,2 mg/kg m. c. par jour, d'après la consommation alimentaire. Les doses de 4 et 6 mg/kg m. c. par jour provoquent des tremblements et une mortalité accrue (50 % au jour 5 dans le groupe traité à 4 mg/kg; 80 % au jour 3 dans le groupe à 6 mg/kg); l'administration de ces doses est arrêtée respectivement aux jours 15 et 5.
Alimentaire 12 sem. Étude des plages de toxicité	Chien Beagle 2/sexe/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0, 4,0 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 0,5 SENO = 1,0	Mydriase à \$ 1 mg/kg (réversible), perte de m. c. à la dose maximale
Alimentaire 53 semaines	Chien Beagle 6/sexe/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 0,25 SENO = 0,5	La mydriase est observée dans tous les groupes traités, mais elle l'est moins fréquemment et sans pouvoir être attribuée au traitement dans le groupe traité à la dose la plus faible. Diminution du gain de m. c. à 1,0 mg/kg
Avermectine B_{1a}			
Gavage oral pendant 14 sem. après exposition <i>in utero</i>	Rat CD 15/sexe/dose 0, 0,1, 0,2, 0,4 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 0,4	Traitement à la dose maximale

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Gavage oral pendant 18 sem.	Chien Beagle 3/sexe/dose 0, 0,25, 0,5, 2,0, 8,0 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 0,25 SENO = 0,5	Mortalité aux doses \$ 0,5 mg/kg. Parmi les signes cliniques de toxicité observés : tremblements, ataxie, mydriase et ptyalisme dans tous les groupes traités à \$ 0,5 mg/kg. Convulsions toniques et vomissements dans les groupes traités à 2 et 8 mg/kg. Diminution de la m. c. dans les groupes traités à 0,5 et à 2 mg/kg. Lésions histopathologiques uniquement chez les animaux morts ou tués à l'état moribond, avec notamment la vacuolisation hépatocellulaire aux doses \$ 0,5 mg/kg et des oedèmes de la vésicule biliaire à des doses de 2 et 8 mg/kg.
TOXICITÉ CHRONIQUE ET POUVOIR ONCOGÈNE : Abamectine			
Alimentaire 94 semaines	Souris Crl:CD-1 (ICR) 74/sexe/dose 0, 2,05, 4,15, 8,25 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 4,15 SENO = 8,25	8,25 mg/kg : Augmentation de la mortalité chez % et diminution du gain de m. c. chez les deux sexes. Incidence plus élevée de foie et de reins de coloration pâle, ainsi que de rate tuméfiée chez %. À cette dose, il y a également chez % augmentation de la masse (absolue et relative) de la rate et de la surrénale, une incidence plus élevée de dermatite, d'hyperplasie myéloïde réactive et d'hématopoïèse extramédullaire au niveau de la rate. Une incidence plus élevée de tremblements est observée chez les animaux traités à la dose supérieure; cependant, on n'est pas certain s'ils sont attribuables au traitement ou s'ils sont associés à un processus pathologique. Pas de pouvoir oncogène

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Alimentaire 105 semaines	Rat Crl:CD(SD)BR 65/sexe/dose 0, 0,75, 1,5, 2,05 mg/kg m. c. par jour	DSENO = 1,5 SENO = 2,05	Tremblements observés chez les deux sexes à 2,05 mg/kg m. c. par jour. Les animaux souffrant de tremblements ont une m. c. réduite, mais pas de lésions histomorphologiques. Les changements hématologiques dans le groupe traité à la dose supérieure (survenus indépendamment des tremblements) comprennent de l'anémie (% &) ainsi qu'une augmentation des leucocytes, des neutrophiles et des lymphocytes (&). Ces changements sont confirmés par un accroissement de l'hématopoïèse extramédullaire observé au niveau de la rate, et par l'hyperplasie érythrocytaire de la moelle osseuse. Pas de pouvoir oncogène
TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION : Abamectine			
Étude des plages de toxicité pour la reproduction; eau potable	Rat Crl:CD(SC)BR Sprague-Dawley 12 &/dose 0, 0,15, 0,5, 1,5, 5,0 mg/mL	DSENO (maternelle) = 5 mg/mL DSENO (progéniture) = 1,5 mg/mL SENO (progéniture) = 5 mg/mL (à peu près équivalant à 0,5–0,7 mg/kg m. c. par jour) DSENO (reproduction) = 5 mg/mL	5 mg/mL : Diminution de la m. c. des petits (7–21 jours post-partum), augmentation de la mortalité des petits (7–14 jours post-partum) Aucun signe de toxicité maternelle

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Reproduction sur plusieurs générations; gavage (2 générations, 2 portées/génération)	Rat CrI:COBS CD(SD) BR 30/sexe/dose 0, 0,05, 0,12, 0,4 mg/kg m. c. par jour	DSENO (parentale) = 0,05 SENO (parental) = 0,12 DSENO (progéniture) = 0,12 SENO (progéniture) = 0,4 DSENO (reproduction) = 0,12 SENO (reproduction) = 0,4	<p>0,12 mg/kg m. c. par jour et plus : Diminution du gain de m. c. pendant les première et seconde périodes de lactation chez les mères de F₀ (36–86 % de moins que les témoins), et seulement lors de la seconde période chez les mères de F₁ (13–28 % de moins que les témoins)</p> <p>0,4 mg/kg m. c. par jour : Augmentation de la mortalité des petits (jours 4–21) dans les deux portées des générations F₀ et F₁, diminution de la m. c. moyenne des petits, augmentation du nombre de petits maigres, faibles et non allaités. Anomalies rétiniennes chez les animaux sevrés tant F₁b que F₂b. Dans la portée F₀–F₁b, cette dose est associée à une « augmentation des étapes oestral », à une réduction des indices d'accouplement chez % et & et à un nombre plus grand de jours de cohabitation. À cette dose, l'indice de fertilité de & se trouve réduit dans les deux portées de F₂.</p>

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Avermectine B_{1a}			
Reproduction sur une génération; gavage	Rat CD 12 &/dose 0, 0,5, 1,0, 2,0/1,5 mg/kg m. c. par jour (après 5 doses, la dose supérieure a été réduite à 1,5 mg/kg, en raison des tremblements observés chez 3 rats)	DSENO (maternelle) = 1,0 SENO (maternel) = 1,5 DSENO (progéniture) non déterminée SENO (progéniture) = 0,5 DSENO (reproduction) = 1,5	0,5 mg/kg m. c. par jour et plus : Diminution du taux de survie des petits, attribuable à la dose (taux de survie de 76, 14 et 0 % respectivement dans les groupes traités à 0,5, 1,0 et 1,5 mg/kg m. c. par jour, comparativement à 98 % chez les témoins regroupés). La mort est précédée d' une atrophie rapide et de l'absence de lait dans l'estomac. 1,5 mg/kg m. c. par jour : Mort de deux mères, l'une tuée à l'état moribond avant l'accouplement. Parmi les signes cliniques avant la mort : tremblements de tout le corps, ataxie, pyalisme, écoulements oculaire et nasal.
Reproduction sur une génération; gavage	Rat CD 15 &/dose 0, 0,1, 0,2, 0,4 mg/kg m. c. par jour	DSENO (maternelle) = 0,4 DSENO (progéniture) = 0,1 SENO (progéniture) = 0,2 DSENO (reproduction) = 0,4	0,2 mg/kg m. c. par jour et plus : Mouvements spasmodiques chez les petits durant la lactation, retard du développement au niveau de l'ouverture des yeux et des oreilles, de l'éruption des incisives et de la croissance des poils. 0,4 mg/kg m. c. par jour : Aux jours 7–21 post-partum, baisse significative ($p \neq 0,05$) de la m. c. moyenne des petits par rapport aux témoins regroupés.
Isomère)-8,9-Z de l'avermectine B_{1a}			
Reproduction sur une génération; gavage	Rat CD (SD) BR 20 &/dose 0, 0,06, 0,12, 0,4 mg/kg m. c. par jour	DSENO (maternelle) = 0,4 DSENO (progéniture) = 0,4 DSENO (reproduction) = 0,4	Traitement à la dose maximale. On n'observe aucune toxicité pour la reproduction ni aucune toxicité maternelle attribuable à la dose.

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
TOXICITÉ POUR LE DÉVELOPPEMENT : Abamectine			
Toxicité maternelle; régime alimentaire	Souris CF1 20 souris gravides 0, 0,08, 0,23, 0,47 mg/kg m. c. par jour aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,08 SENO (maternel) = 0,23	0,23 mg/kg m. c. par jour et plus : Tremblements attribuables au traitement. Administration par le régime alimentaire pour comparer la toxicité maternelle avec les études par gavage. Les foetus n'ont pas été examinés.
Étude des plages de toxicité pour le développement; gavage	Rat CRCD 10 & accouplées/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–17 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,0 SENO (maternel) = 2,0	Diminution de la m. c. et tremblements observés chez une & traitée à 2,0 mg/kg m. c. par jour. Les foetus n'ont pas été examinés.
Développement; gavage	Rat CRCD 25 & accouplées/dose 0, 0,4, 0,8, 1,6 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–19 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,6 DSENO (développement) = 1,6	Aucun signe manifeste de toxicité maternelle dans le groupe traité à la dose maximale; l'étude ne satisfait donc pas aux directives de l'Organisation de coopération et de développement économiques. On constate des anomalies foetales dans tous les groupes traités, mais leur incidence se situe au niveau de celle de témoins historiques et il n'y a aucune relation avec le traitement ou la dose. Pas de signe de tératogénicité
Étude des plages de toxicité pour le développement; gavage	Lapin New Zealand albinos 10 & inséminées artificiellement/dose 0, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–18 de la gestation	DSENO (maternelle) = 2,0 SENO (maternel) = 3,0	3,0 mg/kg m. c. par jour : Consommation réduite d'aliments et d'eau, m. c. réduite et signes cliniques de toxicité. Les foetus n'ont pas été examinés.
Toxicité pour le développement; gavage	Lapin New Zealand albinos 18 & inséminées artificiellement/dose 0, 0,5, 1,0, 2,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–27 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,0 SENO (maternel) = 2,0 DSENO (développement) = 1,0 SENO (développement) = 2,0	2,0 mg/kg m. c. par jour : Diminution de la m. c. de la mère; malformations du foetus, notamment fente palatine, omphalocèles, pattes noueuses, anomalies squelettiques, ossification incomplète. Signes de pouvoir tératogène aux doses de toxicité maternelle

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Avermectine B_{1a}			
Études (2) des plages de toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 5 & accouplées/dose doses allant de 0,1 à 8 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	SENO (maternel) = 0,1	Mortalité, tremblements et coma. Diminution du gain de m. c. maternelle pendant la période du traitement, aux doses \$ 1,0 mg/kg m. c. par jour
Toxicité pour le développement (2 études); gavage	Souris CF-1 25 & accouplées/dose 0, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	SENO (maternel) = 0,1 DSENO (développement) = 0,2 SENO (développement) = 0,4	0,1 mg/kg m. c. par jour : Mortalité maternelle, précédée par des tremblements et le coma 0,4 mg/kg m. c. par jour et plus : Augmentation de l'incidence de la fente palatine chez le foetus, attribuable à la dose Signes de pouvoir tératogène aux doses de toxicité maternelle
Toxicité pour le développement; cathéter oral	Souris CF-1 20 & accouplées/dose 0, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	SENO (maternel) = 0,1 DSENO (développement) = 0,2 SENO (développement) = 0,4	0,1 mg/kg m. c. par jour et plus : Mortalité maternelle attribuable au traitement, de 1, 3 et 2 & respectivement dans les groupes traités à 0,1, 0,4 et 0,8 mg/kg m. c. par jour. Des tremblements précèdent la mort dans les groupes traités à 0,1 et 0,4 mg/kg m. c. par jour. 0,4 mg/kg m. c. par jour et plus : Augmentation de l'incidence de la fente palatine chez le foetus 0,8 mg/kg m. c. par jour : Augmentation de l'incidence de foetus incomplètement ossifiés Signes de pouvoir tératogène aux doses de toxicité maternelle

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Toxicité maternelle; gavage oral	Souris CF-1 20 & accouplées/dose 0, 0,025, 0,05, 0,075, 0,1 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,05 SENO (maternel) = 0,075	<p>0,075 mg/kg m. c. par jour et plus : Un animal mort et 1 animal sacrifié, attribuables au traitement, respectivement dans les groupes traités à 0,075 et 0,1 mg/kg m. c. par jour. Des tremblements et le coma ont précédé la mort et le sacrifice.</p> <p>Le nombre de souris gravides est faible dans tous les groupes, quelle que soit la dose (12/20, 12/20, 14/20, 12/20 et 10/20 respectivement dans les groupes traités à 0, 0,025, 0,05, 0,075 et 0,1 mg/kg m. c. par jour). Les foetus n'ont pas été examinés.</p>

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Avermectine B_{1b}			
Toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 12 & accouplées/dose 0, 0,025, 0,05, 0,075, 0,1 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,05 SENO (maternel) = 0,075 DSENO (développement) = 0,1	0,075 mg/kg m. c. par jour : Tremblements précédant la mortalité pour 2 & Aucune foetotoxicité ni tératogénicité n'a été constatée à aucune dose, d'après l'examen externe des petits
Isomère)-8,9-Z de l'avermectine B_{1a}			
Étude des plages de toxicité maternelle; gavage	Souris CF-1 BR 7–11 & accouplées/dose 0, 1,5, 3,0, 6,25, 12,5, 25, 50 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	SENO (maternel) = 1,5 SENO (développement) = 1,5	Mortalité à toutes les doses. Augmentation de l'incidence de la fente palatine chez le fœtus Signes de pouvoir tératogène aux doses de toxicité maternelle
Étude des plages de toxicité maternelle; gavage	Souris CF-1 BR 12 & accouplées/dose 0, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,1 SENO (maternel) = 0,5 DSENO (développement) = 0,05 SENO (développement) = 0,1	0,1 mg/kg m. c. par jour et plus : Augmentation de l'incidence de la fente palatine (le processus dose–effet n'est pas clair) 0,5 mg/kg m. c. par jour et plus : mortalité (1 animal/dose)
Toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 BR 25 & accouplées/dose 0, 0,015, 0,03, 0,06 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,06 DSENO (développement) = 0,06	Aucun signe de toxicité maternelle, de foetotoxicité et de tératogénicité, quelle que soit la dose
Toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 BR 25 & accouplées/dose 0, 0,015, 0,03, 0,1, 0,5 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 0,1 SENO (maternel) = 0,5 DSENO (développement) = 0,03 SENO (développement) = 0,1	Une & du groupe traité à 0,5 mg/kg m. c. par jour est sacrifiée dans un état moribond 0,1 mg/kg m. c. par jour et plus : Augmentation de l'incidence de la fente palatine chez le fœtus Signes de tératogénicité
Toxicité pour le développement; gavage	Rat Sprague-Dawley 25 & accouplées/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–17 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,0 DSENO (développement) = 1,0	Aucun signe de toxicité maternelle, de foetotoxicité et de tératogénicité, quelle que soit la dose

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Produits de dégradation polaires de l'abamectine			
Toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 BR 25 & accouplées/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,0 DSENO (développement) = 1,0	Gavage de & avec des produits de dégradation polaires de l'abamectine, générés <i>in vitro</i> Aucun signe de toxicité maternelle, de foetotoxicité et de tératogénicité, quelle que soit la dose
Toxicité pour le développement; gavage	Souris CF-1 BR 25 & accouplées/dose 0, 0,25, 0,5, 1,0 mg/kg m. c. par jour, aux jours 6–15 de la gestation	DSENO (maternelle) = 1,0 DSENO (développement) = 1,0	Gavage de & avec des produits de dégradation polaires extraits d'agrumes traités par pulvérisation avec une préparation à 4 % d'abamectine. Aucun signe de toxicité maternelle, e foetotoxicité et de tératogénicité, quelle que soit la dose

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATIONS OU DOSES EMPLOYÉS	RÉSULTATS
GÉNOTOXICITÉ : abamectine		
Mutation inverse chez les bactéries (<i>in vitro</i>)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 100, 300, 1000, 3000, 10000 Fg/plaque avec activation métabolique	Négatifs
Mutation inverse chez les bactéries (<i>in vitro</i>)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 100, 300, 1000, 3000, 10000 Fg/plaque sans activation métabolique	Négatifs
Mutation inverse chez les bactéries (<i>in vitro</i>)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 3, 10, 30, 100, 300, 1000 Fg/plaque avec ou sans activation métabolique	Négatifs
Essai de mutation directe (<i>in vitro</i>)	Cellules pulmonaires d'hamster chinois (HGPRT) 0,03, 0,04, 0,045, 0,05 mM avec activation métabolique 0,003, 0,004, 0,005, 0,006 mM sans activation métabolique	Négatifs
Aberrations chromosomiques (<i>in vitro</i>)	Cellules ovariennes d'hamster chinois 0,005, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025 mM avec activation métabolique 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035 mM sans activation métabolique	Négatifs
Cassures des brins d'ADN (<i>in vitro</i>) 4 études	Hépatocytes de rats 0,01–0,6 mM	Positifs à > 0,15 mM
Cassures des brins d'ADN (<i>in vivo</i>)	Hépatocytes de rats 0, 1,06, 3,5, 10,6 mg/kg m. c., dose unique par gavage oral	Négatifs

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATIONS OU DOSES EMPLOYÉS	RÉSULTATS
Aberrations chromosomiques (<i>in vivo</i>)	Moelle osseuse de souris (CD-1 %) Dose unique par gavage de 1,2, 4, 12 mg/kg m. c.	Négatifs
Avermectine B_{1a}		
Mutation inverse chez les bactéries (<i>in vitro</i>)	<i>S. typhimurium</i> TA92, TA98, TA100, TA1537 2, 200, 2000 Fg/plaque avec ou sans activation métabolique	Négatifs
Isomère)-8,9-Z de l'avermectine B_{1a}		
Mutation inverse chez les bactéries (<i>in vitro</i>)	<i>S. typhimurium</i> TA97a, TA98, TA100, TA1535 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA, PW2 uvra pKM101 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 Fg/plaque avec ou sans activation métabolique	Négatifs
Produits de dégradation polaires de l'abamectine		
Mutation inverse chez les bactéries (<i>in vitro</i>)	<i>S. typhimurium</i> TA97a, TA98, TA100, TA1535 <i>E. coli</i> WP2, WP2 uvrA, PW2 uvra pKM101 100, 300, 1000, 3000 Fg/plaque avec ou sans activation métabolique	Négatifs
ÉTUDES SPÉCIALES : abamectine		
Toxicité orale; gavage avec des doses uniques par voie orale, augmentées séquentiellement	Singes rhésus 2/sexe/dose Administration de doses uniques, augmentées séquentiellement de 0,2 à 24 mg/kg m. c. (0,2, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 mg/kg m. c.) à intervalle de 2-3 semaines	Les doses \$ 2 mg/kg m. c. provoquent des vomissements. L'incidence de ces vomissements est liée à la dose, et l'attaque semble diminuer à mesure que la dose augmente. Une mydriase marquée n'est observée que chez les animaux traités à 24 mg/kg m. c. Sédation légère à modérée chez 3/4 des animaux traités à 24 mg/kg m. c., mais sans tremblements ni convulsions. Les conc. plasmatiques d'abamectine sont maximales entre 8 et 24 h et augmentent avec la dose

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATIONS OU DOSES EMPLOYÉS	RÉSULTATS
<p>Étude sur les antidotes; gavage unique, par voie orale, dans l'huile de sésame</p>	<p>Chien Beagle 3-5 chiens/groupe pour les groupes 1-7; 21 chiens dans les groupes 8 et 9 combinés Administration de doses orales uniques d'abamectine, suivie d'un traitement à base d'ipéca ou de charbon activé (par intubation stomacale) à des intervalles allant de 15 min à 2 h.</p>	<p>Traitement à l'ipéca 15 min après l'administration d'abamectine : le traitement atténue les signes de toxicité de l'abamectine (mydriase, ataxie, tremblements) et prévient la mortalité. L'ipéca ou le charbon administrés à 30 min ou plus tard n'empêchent pas le coma ni la mort.</p>
<p>Mortalité induite par le composé : Aucune mortalité attribuable au traitement n'a été observée dans aucune des études suivantes : études à court terme avec l'ivermectine B_{1a} (chiens), études chroniques avec l'abamectine (souris), études sur la toxicité pour la reproduction avec l'abamectine (petits) et avec l'ivermectine B_{1a} (petits et rates mères), études sur la toxicité pour le développement avec l'ivermectine B_{1a} et B_{1b} ainsi qu'avec l'isomère) -8,9-Z de l'ivermectine B_{1a} (souris, mortalité maternelle seulement).</p>		
<p>DAR : Sans objet, vu que la présente demande d'homologation ne concerne aucune utilisation alimentaire.</p>		
<p>DJA : Sans objet, vu que la présente demande d'homologation ne concerne aucune utilisation alimentaire.</p>		