

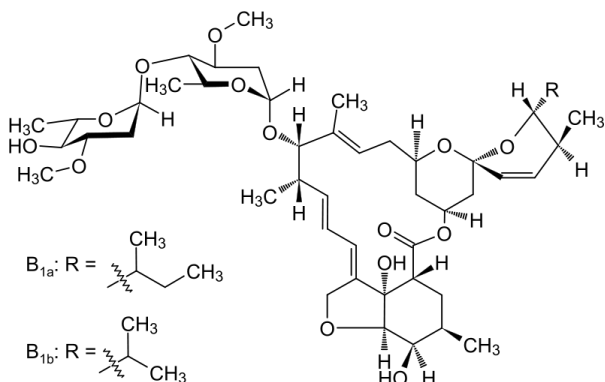
# Abamectine

Fiche toxicologique n°299

## Généralités

Edition 2013

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C <sub>48</sub> H <sub>72</sub> O <sub>14</sub>	Nom <b>Abamectine</b>
	Numéro CAS <b>71751-41-2</b>
	Numéro CE
	Numéro index <b>606-143-00-0</b>
	Synonymes <b>Mélange d'avermectine B<sub>1a</sub> et d'avermectine B<sub>1b</sub>, Avermectine</b>
	Nom <b>(10E, 14E, 16E, 22Z)-(1R, 4S, 5'S, 6S, 6'R, 8R, 12S, 13S, 20R, 21R, 24S)-6'-[(S)-secbutyl]-21, 24-dihydroxy-5', 11, 13, 22-tétraméthyl-2-oxo-3, 7, 19-trioxatétracyclo[15.6.1.14.8.020, 24]pentacosa-10, 14, 16, 22-tétraène-6-spiro-2'-(5', 6'-dihydro-2'H-pyran)-12-yl 2, 6-didéoxy-4-O-(2, 6-didéoxy-3-O-méthyl-a-L-arabinohexopyranosyl)-3-O-méthyl-a-L-arabinohexopyranoside</b>
	Numéro CAS <b>65195-55-3</b>
	Numéro CE <b>265-610-3</b>
	Numéro index
	Synonymes <b>Avermectine B1alpha</b>
	Nom <b>(10E, 14E, 16E, 22Z)-(1R, 4S, 5'S, 6S, 6'R, 8R, 12S, 13S, 20R, 21R, 24S)-21, 24-dihydroxy-6'-isopropyl-5', 11, 13, 22-tétraméthyl-2-oxo-3, 7, 19-trioxatétracyclo[15.6.1.14.8.020, 24]pentacosa-10, 14, 16, 22-tétraène-6-spiro-2'-(5', 6'-dihydro-2'H-pyran)-12-yl 2, 6-didéoxy-4-O-(2, 6-didéoxy-3-O-méthyl-a-L-arabinohexopyranosyl)-3-O-méthyl-a-L-arabinohexopyranoside</b>
	Numéro CAS <b>65195-56-4</b>
	Numéro CE <b>265-611-9</b>
	Numéro index
	Synonymes <b>Avermectine B1beta</b>

## Etiquette



Abamectine

## Danger

- H361d - Susceptible de nuire au fœtus
- H300 - Mortel en cas d'ingestion
- H330 - Mortel par inhalation
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

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

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

**ATTENTION : pour la mention de danger H372, se reporter à la section "Réglementation".**

## Caractéristiques

### Utilisations

[1 à 4]

L'abamectine (nom ISO) est un mélange d'avermectine B<sub>1α</sub> (min. 80 %) et d'avermectine B<sub>1β</sub> (max. 20 %). Ce mélange, appartenant à la famille des avermectines, est utilisé :

- comme substance active de produits phytosanitaires en tant qu'acaricide, insecticide pour le traitement des parties aériennes d'arbres fruitiers et légumes (citronnier, laitue, tomates...),
- dans le cadre de traitements vétérinaires,
- comme substance active biocide en tant qu'insecticide, pour des cultures légumières, plantes médicinales, ornementales, etc.

L'abamectine est produite industriellement par fermentation bactérienne d'un microorganisme du sol, *Streptomyces avermitilis*.

Les spécialités commerciales phytopharmaceutiques ou biocides à base d'abamectine se présentent sous forme de concentrés émulsionnables.

### Propriétés physiques

[1, 2, 4 à 7]

L'abamectine se présente sous forme de solide cristallisé incolore à jaune pâle et inodore.

En tant que substance active de produits phytopharmaceutiques, l'abamectine doit avoir une pureté égale ou supérieure à 850 g/kg (règlement (UE) n° 540/2011 de la Commission du 25 mai 2011).

L'abamectine est non volatile, insoluble dans l'eau (environ 0,001 g/L à 25 °C), soluble dans de nombreux solvants organiques polaires (acétone, toluène, isopropanol...).

Constante de Henry à 25 °C :  $2,70 \cdot 10^{-3} \text{ Pa m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$

Nom Substance	Détails	
Abamectine	Formule	<b>C<sub>48</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub></b>
	N° CAS	<b>71751-41-2</b>
	Etat Physique	<b>Solide</b>
	Masse molaire	<b>873,09</b>
	Point de fusion	<b>150 - 155 °C</b>
	Densité	<b>1,16</b>
	Pression de vapeur	<b>0,2 µPa</b>
	Coefficient de	<b>3,96 à 20 °C et pH 6,9</b>

partage n-octanol /  
eau (log Pow)

## Propriétés chimiques

[1, 2, 7]

L'abamectine est un composé qui se dégrade très rapidement à la lumière, stable aux pH 5 à 9 à 25 °C dans l'eau, et non facilement biodégradable. Des produits de décomposition dangereux se forment en cas de feu, tels que du monoxyde ou dioxyde de carbone.

## VLEP et mesurages

### Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Aucune VLEP n'a été établie spécifiquement pour l'abamectine.

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

Aucune méthode n'a été développée pour le prélèvement et le dosage de l'abamectine dans l'air des lieux de travail.

## Incendie - Explosion

[1, 7]

L'abamectine n'est pas une substance inflammable.

En cas d'incendie où est impliqué ce produit, les agents d'extinction préconisés sont l'anhydride carbonique, les mousses, les poudres chimiques sèches et l'eau pulvérisée. Les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[1 à 4, 7]

***L'avermectine B<sub>1α</sub> est absorbée rapidement par voie orale et largement distribuée dans tout l'organisme. Elle est rapidement et presque exclusivement excrétée par les fèces après métabolisation hépatique.***

### Chez l'animal

#### Absorption

L'avermectine B<sub>1α</sub>, par administration orale dans de l'huile de sésame ou dans du polyéthylène glycol chez le rat, est rapidement (T<sub>max</sub> entre 4 et 8 h) et presque totalement absorbée. Sa biodisponibilité après administration orale correspond à 86 % de celle observée par voie intraveineuse.

Une étude chez le singe rhésus montre une pénétration percutanée de l'avermectine B<sub>1α</sub> inférieure à 1 %. Ce faible taux d'absorption a été confirmé dans une étude *in vitro* sur épiderme humain (0,5 %).

#### Distribution

L'avermectine B<sub>1α</sub>, par voie orale, est largement distribuée dans tout l'organisme, avec une teneur en résidus plus élevée dans le tissu adipeux. Après administration répétée pendant 14 jours, l'avermectine B<sub>1α</sub> ne présente pas de potentiel d'accumulation. 7 jours après la dernière administration, la radioactivité résiduelle dans la carcasse et les organes représente moins de 1 % de la radioactivité administrée, et est principalement localisée dans les graisses. Une étude comparative de la clairance et de la distribution après administration unique par voie orale d'avermectine B<sub>1β</sub> chez le rat montre un profil toxicocinétique similaire.

#### Métabolisme

Le métabolisme de l'avermectine B<sub>1α</sub> chez le rat est complexe (11 métabolites différents ont été identifiés). Les principales voies de biotransformation mises en œuvre sont des réactions de déméthylation, d'hydroxylation, de clivage du cycle oléandrosyle et d'oxydation. L'avermectine B<sub>1α</sub> est le composé majoritairement retrouvé dans les fèces (24 % à 45 % de la dose administrée), elle n'est pas retrouvée dans les urines.

#### Excrétion

Après administration par voie orale chez le rat, l'avermectine B<sub>1α</sub> est rapidement excrétée presque exclusivement par les fèces. Plus de 90 % de la dose administrée est éliminée 7 jours après le traitement avec une vitesse initiale d'excrétion plus lente chez les femelles.

Les excréations urinaire et biliaire sont minoritaires (1 % et 4 % respectivement).

L'excrétion *via* les fèces se fait essentiellement par sécrétion intestinale faisant intervenir la glycoprotéine-P (P-gp), transporteur transmembranaire responsable d'un efflux actif, ATP-dépendant.

Diverses études montrent que l'abamectine, à l'instar des autres avermectines, est un substrat de la P-gp. Ce transporteur, codé par le gène *abcb1a* (*mdr-1*), est principalement exprimé dans l'intestin, le foie, la barrière hémato-encéphalique, le placenta et les reins. Par son action d'efflux et sa localisation, la P-gp réduit la biodisponibilité des xénobiotiques substrats.

Les études des effets de la P-gp sur le devenir des lactones macrocycliques, chez les souris transgéniques déficientes en P-gp et chez des souris naturellement déficientes en P-gp (souche CF-1), montrent des concentrations tissulaires, notamment au niveau du cerveau, bien supérieures chez les souris déficientes en P-gp par rapport à celles observées chez les souris de type sauvage.

## Chez l'homme

On ne dispose d'aucune donnée de métabolisme chez l'homme. Cependant les paramètres seraient proches de ceux de l'ivermectine, appartenant à la même famille chimique, utilisée comme antiparasitaire en thérapeutique humaine : absorption digestive de 20 à 30 % de la dose ingérée, fixation aux protéines plasmatiques d'environ 10 %, large volume de distribution (5 L/kg), faible passage de la barrière hémato-méningée, métabolisme hépatique avec excrétion fécale des métabolites, demi-vie d'élimination de 41 heures.

## Toxicité expérimentale

### Toxicité aiguë

[1 à 4, 7, 10]

**L'abamectine est très toxique par ingestion et par inhalation. L'organe cible est le système nerveux. Elle n'est pas irritante par contact cutané ni oculaire et n'est pas un sensibilisant cutané.**

#### Toxicité systémique

L'abamectine est très toxique par voie orale chez le rat. La DL50 obtenue par administration dans de l'huile de sésame est de 8,7 et 12,8 mg/kg chez le mâle et la femelle respectivement. Dans un véhicule aqueux, l'abamectine est moins toxique avec une DL50 de l'ordre de 200 mg/kg. Dans une étude de neurotoxicité aiguë chez le rat, l'administration d'abamectine par gavage (doses testées 0 - 0,5 - 1,5 et 6 mg/kg) induit des troubles neuromusculaires aux deux plus fortes doses ainsi qu'une baisse de l'activité motrice à la plus forte dose. La dose sans effet néfaste observé fixée dans cette étude est de 0,5 mg/kg.

Dans des études exploratoires menées chez des souris CF-1 au génotype connu concernant le gène *abcb1a* codant pour l'expression de la P-gp, la DL50 de l'abamectine par voie orale est de 28 mg/kg pour les souris homozygotes (*abcb1a* +/+), 14 mg/kg chez les hétérozygotes (*abcb1a* +/-) et de 0,3-0,4 mg/kg chez les homozygotes déficientes (*abcb1a* -/-). Les mêmes signes de neurotoxicité sont observés quel que soit le génotype mais à des doses plus élevées en fonction de l'expression de la P-gp.

L'abamectine est également très toxique par inhalation chez le rat. La CL50 est comprise entre 0,034 et 0,051 mg/L.

Les DL50 par voie cutanée sont supérieures à 330 mg/kg (dose maximale testée) et 2 000 mg/kg chez le rat et le lapin respectivement. Aucune mortalité n'est observée dans les deux études.

Quelle que soit la voie d'exposition, des troubles neurologiques (tremblements et ataxie) sont observés. Par inhalation, le système respiratoire est également touché.

#### Irritation

L'abamectine n'est irritante ni pour la peau ni pour les yeux du lapin.

#### Sensibilisation

L'abamectine ne présente pas de propriétés sensibilisantes pour la peau dans un test de Magnusson et Kligman réalisé chez le cobaye.

### Toxicité subchronique, chronique

[1 à 4, 7, 10]

**Dans les études expérimentales relatives à la toxicité subchronique et chronique de l'abamectine, le système nerveux est le principal organe cible chez toutes les espèces testées. Les relations dose-réponse observées présentent une forte pente (i.e. une faible augmentation de la dose provoque des effets importants).**

La toxicité subchronique de l'abamectine a été évaluée après administration répétée par voie orale, chez le rat et le chien.

Dans une étude combinée de toxicité subchronique et de neurotoxicité chez le rat, l'administration par gavage de 0 - 0,4 - 1,6 et 4 mg/kg/j d'abamectine dans de l'huile de sésame a entraîné à la plus forte dose des signes cliniques neurologiques marqués : tremblements, troubles de la démarche, baisse de l'activité et de la stabilité, diminution des réflexes de redressement et d'écartement des membres postérieurs.

Au cours de la septième semaine, une baisse du poids corporel est observée chez tous les animaux, accompagnée d'une aggravation des signes cliniques qui a conduit à leur sacrifice. L'analyse histo-pathologique a mis en évidence une inflammation et des ulcérations de l'estomac.

Chez le chien, l'administration par gavage d'ivermectine B<sub>1a</sub> dans de l'huile de sésame pendant 18 semaines (doses testées 0 - 0,5 - 2,4 et 8 mg/kg/j) provoque aux trois plus fortes doses une augmentation de la mortalité, des troubles neurologiques marqués (ataxie, tremblements, mydriase et ptialisme) ainsi qu'une baisse du gain de poids corporel et des lésions histologiques du foie.

Dans une étude d'un an chez le chien, l'administration de 0 - 0,25 - 0,5 et 1 mg/kg/j d'abamectine via l'alimentation provoque également des troubles neurologiques (mydriase) à partir de 0,5 mg/kg/jour. À la plus forte dose, une baisse du poids corporel et une augmentation de la mortalité sont également observées.

Les doses sans effet néfaste observé fixées dans les études de toxicité subchronique par voie orale sont de 1,6 mg/kg/j chez le rat et de 0,25 mg/kg/j chez le chien.

Dans une étude exploratoire chez le singe rhésus, l'administration unique par gavage d'abamectine à des doses croissantes toutes les 2 à 3 semaines provoque des vomissements à partir de 2 mg/kg, une diminution du réflexe pupillaire à partir de 6 mg/kg et une mydriase à partir de 24 mg/kg.

Dans une étude complémentaire réalisée chez des souris de souches CF-1 et CD-1, l'administration de 0,8 mg/kg/j d'abamectine pendant 4 jours induit une toxicité importante chez 17 % des souris CF-1 (dyspnée, décubitus latéral, tremblements, coma). Les analyses immunohistochimiques révèlent que chez ces souris sensibles, aucune P-gp n'est exprimée dans le cerveau ni dans l'intestin grêle.

Concernant les études de toxicité chronique par voie orale, une étude de deux ans chez le rat (doses testées 0 - 0,75 - 1,5 et 2 mg/kg/j) et de 18 mois chez la souris CD-1 (doses testées 0 - 2 - 4 et 8 mg/kg/j) ont été réalisées. L'administration d'abamectine via l'alimentation vie durant, provoque une augmentation de la mortalité des mâles et des troubles neurologiques (tremblements) aux doses de 2 mg/kg/j et 8 mg/kg/j chez le rat et la souris respectivement.

Chez la souris, il est également noté une diminution du gain de poids chez les deux sexes et une augmentation du poids relatif de la rate associée à une hématopoïèse extra-médullaire chez les mâles.

Les doses sans effet néfaste observé fixées dans les études de toxicité chronique par voie orale sont de 1,5 mg/kg/j chez le rat et de 4 mg/kg/j chez la souris.

Une étude de toxicité par inhalation a été réalisée chez le rat. Après 4 semaines d'exposition à l'abamectine (6 heures par jour, 5 jours par semaine aux doses de 0 - 0,111 - 0,577 - 2,69 µg/L), la dose sans effet néfaste observé est de 0,577 µg/L. Une exposition à la plus forte dose (2,69 µg/L) entraîne une diminution de l'activité motrice et des signes cliniques de détresse respiratoire chez les femelles.

## Effets ototoxiques

## Effets génotoxiques

[1 à 7]

**Au regard des tests réalisés in vitro et in vivo, l'abamectine ne présente pas de potentiel génotoxique.**

### In vitro

Des résultats négatifs sont obtenus dans deux tests de mutation génique sur bactéries (*Salmonella typhimurium* souches TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 et *Escherichia coli* WP2 uvrA) avec ou sans activation métabolique. Sur cellules de mammifères, l'abamectine ne présente pas d'activité mutagène dans un test de mutation génique sur des pneumocytes de hamster chinois lignée V79, avec ou sans activation métabolique.

L'abamectine ne présente pas non plus d'activité clastogène dans un test d'aberration chromosomique sur des cellules ovariennes de hamster chinois lignée CHO-WBL, avec ou sans activation métabolique.

### In vivo

Des résultats négatifs sont obtenus chez la souris, dans un test d'aberration chromosomique sur moelle osseuse par gavage (dose maximale testée 12 mg/kg).

## Effets cancérogènes

[1 à 7]

**L'abamectine n'est pas cancérogène dans les études réalisées chez le rat et la souris.**

Chez le rat, l'administration vie durant *via* l'alimentation (dose maximale testée 2 mg/kg/j) n'a pas mis en évidence d'effet cancérogène. De même, aucun effet néoplasique n'a été observé dans une étude vie durant, *via* l'alimentation, chez la souris (dose maximale testée 8 mg/kg/j).

## Effets sur la reproduction

[1 à 7, 9 à 11]

**L'abamectine n'entraîne pas de modification des paramètres de la reproduction. Dans les études de toxicité pour le développement, des effets tératogènes sont observés en absence de toxicité maternelle chez le rat et en présence d'une faible toxicité maternelle chez le lapin.**

### Fertilité

Dans une étude de toxicité pour la reproduction sur 2 générations chez le rat par administration orale de 0 - 0,05 - 0,12 et 0,4 mg/kg/j d'abamectine dans de l'huile de sésame, les paramètres de la reproduction n'ont pas été modifiés jusqu'à la dose maximale testée. À cette dose, aucune toxicité systémique n'a été observée chez les parents. En revanche, des effets toxiques sont observés chez les jeunes durant la lactation : augmentation de la mortalité postnatale, diminution du gain de poids corporel, diminution de l'indice de lactation et augmentation de l'incidence de décollements de la rétine.

La dose sans effet néfaste observé chez les descendants est de 0,12 mg/kg/j.

### Développement

Dans une étude de toxicité pour le développement, réalisée par gavage de 0 - 0,4 - 0,8 et 1,6 mg/kg/j d'abamectine chez le rat, du 6<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de gestation, une toxicité fœtale (occurrence d'une fente palatine, résorptions spécifiques des fœtus femelles induisant une modification du sex-ratio et augmentation des variations squelettiques) est observée à la plus forte dose testée en absence de toxicité maternelle.

Les doses sans effet néfaste observé fixées dans cette étude sont de 1,6 mg/kg/j et 0,8 mg/kg/j pour les mères et pour le développement respectivement.

Dans l'étude de toxicité pour le développement réalisée chez le lapin par gavage d'abamectine (doses testées 0 - 0,5 - 1 et 2 mg/kg/j), du 6<sup>e</sup> au 27<sup>e</sup> jour de gestation, des effets tératogènes (augmentation de l'incidence de malformations des membres antérieurs, occurrence de 2 fentes palatines et de 2 omphalocèles) associés à un retard d'ossification et une augmentation du nombre de résorptions sont observés à la plus forte dose. À cette dose, une faible toxicité maternelle est également observée, caractérisée par une diminution de la consommation d'eau, de la consommation alimentaire et une légère perte de poids (3 %).

Les doses sans effet néfaste observé pour les mères et pour le développement sont toutes deux fixées à 1 mg/kg/j.

Une étude de toxicité pour le développement réalisée chez la souris CF-1 par gavage d'ivermectine B<sub>1a</sub>, du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation aux doses de 0 - 0,1 - 0,2 - 0,4 et 0,8 mg/kg/j montre une toxicité maternelle importante (mortalité, tremblements) à partir 0,4 mg/kg/j. À cette dose et à la dose supérieure, une augmentation de l'incidence de fentes palatines est observée chez les fœtus.

Les doses sans effet néfaste observé pour les mères et pour le développement sont toutes deux fixées à 0,2 mg/kg/j.

## Neurotoxicité

[8]

**Des études de toxicité sur le développement réalisées chez la souris avec le métabolite [8,9-Z] de l'ivermectine B<sub>1a</sub> montrent une sensibilité accrue des individus (mères et fœtus) homozygotes déficients pour le gène codant la P-gp.**

Deux études de neurotoxicité pour le développement réalisées chez le rat par gavage d'abamectine dans de l'huile de sésame aux doses de 0,12 - 0,2 - 0,4 mg/kg/j du 7<sup>e</sup> jour de gestation au 22<sup>e</sup> jour de lactation ne montrent pas de toxicité maternelle à toutes les doses testées.

Dans une des deux études, la dose maximale testée induit une forte toxicité (mortalité, tremblements, baisse de poids) chez les descendants pendant la lactation. À 0,2 mg/kg/j, seule une baisse de poids par rapport aux témoins est observée pendant la lactation.

Dans la seconde étude, aucun effet neurotoxique n'est observé dans la descendance. À la dose de 0,4 mg/kg/j, une baisse de poids par rapport aux témoins est observée pendant la lactation.

Les doses sans effet néfaste observé pour les mères et pour le développement sont fixées à 0,4 mg/kg/j et 0,12 mg/kg/j pour les mères et les descendants respectivement.

## Études sur le métabolite isomère [8,9-Z] de l'ivermectine B<sub>1a</sub> [1 à 7, 9 à 11]

Des études de toxicité pour le développement ont été menées chez la souris CD-1 et la souris CF-1.

Chez la souris CD-1, l'administration par gavage de l'isomère [8,9-Z] de l'ivermectine B<sub>1a</sub>, du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation, aux doses de 0,75 - 1,5 et 3 mg/kg/j, provoque une augmentation des effets tératogènes (fentes palatines) à toutes les doses testées en absence de toxicité maternelle. La dose sans effet néfaste observé pour les mères est de 3 mg/kg/j, la dose sans effet néfaste pour le développement est inférieure à 0,75 mg/kg/j.

Les études exploratoires de toxicité pour le développement réalisées chez la souris CF-1 montrent que les mères homozygotes déficientes pour le gène codant la P-gp (abcb1a -/-), sont beaucoup plus sensibles, avec une dose sans effet néfaste observé inférieure à 0,2 mg/kg/j contre 1,5 pour les mères de type sauvage.

Ces études montrent également une relation inverse entre l'expression de la P-gp chez le fœtus (et le placenta) et l'incidence des fentes palatines. Ainsi, après administration de 1,5 mg/kg/j de l'isomère [8,9-Z] de l'ivermectine B<sub>1a</sub> du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation, l'incidence des fentes palatines est de 0 %, 41 % et 97 % chez les fœtus homozygotes (abcb1a +/+), chez les fœtus hétérozygotes (abcb1a +/-) et chez les fœtus homozygotes (abcb1a -/-) respectivement.

## Rôle de la glyco-protéine-P dans la toxicité de l'ivermectine [1, 5 à 7, 9 à 11]

Certains animaux, tels que les souris de souche CF-1 ou les chiens de race Colley et apparentés, présentent une mutation spontanée du gène codant pour la P-gp abcb1a (mdr-1), rendant cette dernière non fonctionnelle. Chez les animaux homozygotes pour cette mutation, l'absence d'expression de la P-gp au niveau de la barrière hémato-encéphalique est responsable d'une neurotoxicité accrue de l'ivermectine.

Chez l'homme, il existe un polymorphisme du gène ABCB-1 (MDR1) affectant le niveau de l'expression de la P-glycoprotéine. Cependant, un déficit génétique complet en P-glycoprotéine n'a jamais été identifié chez l'homme, quels que soient les haplotypes. C'est pourquoi les études expérimentales réalisées sur souris CF-1 n'ont pas été jugées pertinentes pour l'évaluation des dangers pour l'homme par différentes instances d'évaluation.

Des études portant sur l'expression de la P-gp dans le cerveau et l'intestin du rat au cours de son développement montrent que le transporteur n'est pas (intestin) ou peu (cerveau) présent à la naissance et que son expression augmente durant la période postnatale pour atteindre à l'âge de 3 à 4 semaines les mêmes taux que chez l'adulte. Ces études suggèrent que la forte mortalité néonatale observée résulte d'un manque d'expression de la P-gp dans le cerveau des jeunes rats, conduisant à une augmentation de la concentration intracérébrale de l'ivermectine.

Des études réalisées sur des fœtus humains et de singe montrent quant à elles que l'expression de la P-gp dans le cerveau des primates est beaucoup plus précoce *in utero*, avec une expression similaire à celle de l'adulte chez le fœtus de 28 semaines. La sensibilité accrue à la toxicité de l'ivermectine observée dans les études expérimentales chez le rat juvénile a donc été considérée comme non extrapolable à l'homme.

En revanche, en absence de données sur l'expression de la P-gp au niveau du placenta, chez les différentes espèces, les effets tératogènes observés dans les études de toxicité pour le développement chez le lapin et le rat ont été pris en compte dans l'évaluation des dangers pour l'homme.

## Toxicité sur l'Homme

**L'exposition aiguë aux préparations commerciales à base d'ivermectine entraîne, outre des réactions irritatives fortes de la peau et des muqueuses, une dépression du système nerveux possiblement liée à une intoxication aux solvants de la préparation. Aucune donnée sur les effets chroniques, génotoxiques, cancérigènes ou sur la reproduction n'est disponible.**

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

## Toxicité aiguë

[1, 2]

Dans les cas rapportés au décours d'une exposition professionnelle, outre les réactions irritatives, la plupart des symptômes entraient dans le cadre d'un syndrome ébrié compatible avec une intoxication aiguë par les solvants présents dans la spécialité commerciale contenant l'ivermectine.

### Exposition par inhalation

L'inhalation de brouillard de pulvérisation peut causer des signes mineurs d'irritation des voies aériennes supérieures.

### Exposition par contact cutané ou oculaire

Les projections cutanées ou oculaires du concentré émulsionnable d'ivermectine peuvent provoquer une brûlure chimique en cas de retard à la décontamination, possiblement en lien avec la présence de co-formulants irritants ; un cas d'eczéma est rapporté.

### Exposition par ingestion

Les signes précoces de l'intoxication aiguë sont une mydriase, une ataxie et des tremblements. Des troubles digestifs y sont souvent associés à type de vomissements, douleur abdominale, diarrhée (rôle des co-formulants). Pour des doses supérieures à 100 mg/kg, on peut observer un coma, des convulsions, une acidose métabolique, une hypotension et des complications à type de pneumopathie d'inhalation possiblement en lien avec les co-formulants de type solvant.

## Toxicité chronique

Pas de donnée chez l'homme.

## Effets génotoxiques

Pas de donnée chez l'homme.

## Effets cancérigènes

Pas de donnée chez l'homme.

## Effets sur la reproduction

Pas de donnée chez l'homme.

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

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 4<sup>e</sup> trimestre 2013

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.

### Entreprises extérieures

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

### Classification et étiquetage

#### a) **substance** abamectine :

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

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié (3<sup>e</sup> ATP : règlement (UE) n° 618/2012 du 10 juillet 2012)
  - Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361d
  - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 1 ; H300
  - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 1 ; H330
  - Toxicité spécifique pour certains organes cibles (système nerveux) - Exposition répétée, catégorie 1 ; H372
  - Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1 ; H400
  - Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 1 ; H410
- selon la directive 67/548/CEE
  - Très toxique ; R26/28
  - Toxique ; R48/23/25
  - Toxique pour la reproduction, cat. 3 ; R63 Dangereux pour l'environnement ; R50-53

#### b) **mélanges** (préparations) contenant de l'abamectine :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites spécifiques de concentration et un facteur M ont été fixés pour l'abamectine.

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

## Interdiction / Limitations d'emploi

### Produits biocides

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

L'abamectine, est une substance active approuvée au titre du règlement 528/2012 pour le type de produit 18 (insecticides) à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2013 jusqu'au 30 juin 2023.

Pour plus d'information, consulter le ministère chargé de l'environnement.

### Produits phytopharmaceutiques

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

L'abamectine est actuellement inscrite sur la liste des matières actives autorisées au niveau de l'Union européenne et au niveau français :

- pour l'Union européenne : règlement (UE) n° 540/2011 du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009, pour des usages autorisés sur les laitues, tomates et citrons.
  - pour la France : cette substance active est autorisée dans la composition de préparations bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (cf. décret 2012-755).
- Pour plus d'information, consulter le ministère chargé de l'agriculture.

## Protection de la population

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

## Protection de l'environnement

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

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

## Transport

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

## Recommandations

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

L'abamectine est le plus souvent délivrée sous forme de spécialités commerciales ; les recommandations de stockage et d'utilisation devront prendre en compte leur composition et leur forme physique.

## Au point de vue technique

### Stockage

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

### Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où est manipulée l'abamectine. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par la substance, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les locaux de travail des quantités ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Ne pas fumer, boire ou manger sur les lieux de travail.
- Éviter l'inhalation de poussières ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête (fabrication de l'abamectine, préparation des spécialités). Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Éviter tout contact avec le produit. Lors de l'application par pulvérisation, éviter l'inhalation d'aérosol. Faire fonctionner le pulvérisateur sous faible pression (inférieure à 1 bar) pour ne pas former de trop fines gouttes. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants de type caoutchouc nitrile, des lunettes de sécurité, des appareils de protection respiratoire équipés de filtres A2P3 [21] et des bottes. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- 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.
- 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 l'abamectine sans prendre les précautions d'usage [22].
- Contenir et collecter le matériel répandu à l'aide d'un matériau absorbant non combustible (par exemple sable, terre, kieselgur, vermiculite) et le mettre dans un conteneur pour l'élimination.
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par l'abamectine.
- 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, sur la base des données sur l'animal, on recherchera plus particulièrement une affection neurologique ou dermatologique chroniques ; lors des examens ultérieurs, on recherchera des signes d'irritation (respiratoire ou cutanée) ou neurologiques ; ceux-ci peuvent être en rapport avec une exposition à certains co- formulates (solvants...).
- Du fait des résultats de certaines études animales, on avertira les femmes en âge de procréer des risques éventuels de cette substance. On évitera l'exposition des femmes enceintes ou désireuses de débiter une grossesse. Si possible, on substituera le produit, sinon on évitera notamment toute activité particulièrement polluante (pulvérisation, travail en local fermé). En cas d'exposition en début de grossesse, on informera le spécialiste qui suit la patiente, pour une surveillance.
- En cas de projections cutanées ou oculaires, laver immédiatement à grande eau pendant 15 minutes. Retirer les vêtements souillés. En cas de signe clinique, montrer la victime à un médecin.
- En cas d'inhalation massive, retirer la victime de la zone polluée.



- En cas d'ingestion du produit pur, ne pas faire vomir, placer la victime en position latérale de sécurité si elle est inconsciente.
- Dans les deux cas précédents, même si l'état de la victime est initialement satisfaisant, transférer en milieu hospitalier pour un bilan des lésions, une surveillance et un traitement symptomatiques.

## Bibliographie

- 1 | Abamectine. In : Agritox ( <http://www.agritox.anses.fr/>).
- 2 | Abamectine. In : Index Phytosanitaire ACTA 2009. Paris : ACTA ; 4<sup>e</sup> trimestre 2008.
- 3 | Abamectine. In : CCTV, octobre 2012.
- 4 | Abamectine. In : Eu Pesticide database ; rapport Sanco 138/08, Final du 20 novembre 2012 ( [www.ec.europa.eu/sanco\\_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.detail](http://www.ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.detail)).
- 5 | Abamectine. In : Bio pesticide database ( [www.sitem.herts.ac.uk/aeru/bpdb/index.htm](http://www.sitem.herts.ac.uk/aeru/bpdb/index.htm)).
- 6 | The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biological. 14<sup>th</sup> ed. Whitehouse Station : Merck and Co, 2006.
- 7 | Abamectine. Fiche de données de sécurité. Sigma-Aldrich, 2009.
- 8 | Conclusion on the pesticide peer. EFSA Scientific Report (2008) 147, 1-106, Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamectin, EFSA, 2008 ( [www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/147r.pdf](http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/147r.pdf)).
- 9 | Abamectin. Draft Assessment Report and Proposed Decision of the Netherlands prepared in the context of the possible inclusion of abamectin in Annex I of Council Directive 91/414/EEC. Volume 1, Level 2, Overall conclusions. October 2005.
- 10 | Abamectin. Draft Assessment Report and Proposed Decision of the Netherlands prepared in the context of the possible inclusion of abamectin in Annex I of Council Directive 91/414/EEC. Volume 3, Annex B.6, *Toxicology and metabolism*. October 2005.
- 11 | Abamectin. Final addendum to the Draft Assessment Report Addendum and Proposed Decision of the Netherlands prepared in the context of the possible inclusion of abamectin in Annex I of Council Directive 91/414/EEC. Volume 3, Annex B.6, *Toxicology and metabolism*. February 2008.
- 12 | Abamectin and Avermectine B1A. OPINION of the Committee for Risk Assessment on a dossier proposing harmonized classification and labeling at community level. CLH-0-0000000955-67-03/F. ECHA, March 2010 ( [www.echa.europa.eu/documents/10162/87c4b592-293f-4dd0-b001-305a513a4d20](http://www.echa.europa.eu/documents/10162/87c4b592-293f-4dd0-b001-305a513a4d20)<sup>1</sup>).
- 13 | Abamectin and Avermectine B1A. Background Document to RAC Opinion. ECHA, March 2010 ( [www.echa.europa.eu/documents/10162/14c042f9-0d35-4c43-9075-2b474805b332](http://www.echa.europa.eu/documents/10162/14c042f9-0d35-4c43-9075-2b474805b332)<sup>2</sup>).
- 14 | Competent Authority Report concerning the inclusion of Abamectin in Annex I to Directive 98/8/EC. ECHA, June 2009 ( [www.circa.europa.eu/Public/irc/env/bio\\_reports/library?l=/review\\_programme/ca\\_reports/pt18\\_insecticides/abamectin\\_versionpdf/\\_EN\\_1.0\\_&a=d](http://www.circa.europa.eu/Public/irc/env/bio_reports/library?l=/review_programme/ca_reports/pt18_insecticides/abamectin_versionpdf/_EN_1.0_&a=d)<sup>3</sup>).
- 15 | Abamectin. Revised Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Pasture and Rangeland Grass, Stone Fruit Crop Group 12, Tree Nut Crop Group 14, Pistachio, Tuberous and Conn Vegetables Subgroup 1and Request for Cattle Ear Tag Use. US-EPA, August 2009 ( [www.regulations.gov#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0806-0004](http://www.regulations.gov#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0806-0004)).
- 16 | Committee for Veterinary Medicinal Products. ABAMECTIN (Revision of the acceptable daily intake). EMEA/MRL/02-FINAL. EMEA, May 2002 ( [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500009149.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500009149.pdf)).
- 17 | Abamectin. Pesticide Residues in Food. 1997 ( [www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr02.htm](http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr02.htm)).
- 18 | Abamectin. Joint meeting of the FAO panel of experts on pesticide residues in food and the environment and the WHO CORE assessment group, 1997 ( [fa0.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Reports\\_1991-2006/Report97.pdf](http://fa0.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/Report97.pdf)).
- 19 | Poisindex (Micromedex) Denver, Colorado, (micromedexsolutions.com).
- 20 | Comité de coordination de toxicovigilance. Abamectine : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine recueillies par les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) et le Réseau Phyt'attitude de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) entre 1999 et 2012 (centres-antipoison.net/CCTV/index.html).
- 21 | Protection des voies respiratoires. Traitements phytosanitaires. Recommandations pour le choix et l'utilisation d'un appareil de protection respiratoire filtrant. Fascicule de documentation FD S 76-050. Mai 2002. Saint-Denis La Plaine : AFNOR ; 2002 : 20 p.
- 22 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008 ( [www.inrs.fr/](http://www.inrs.fr/)).

<sup>1</sup> <http://www.echa.europa.eu/documents/10162/87c4b592-293f-4dd0-b001-%20305a513a4d20>

<sup>2</sup> <http://www.echa.europa.eu/documents/10162/14c042f9-0d35-%204c43-9075-2b474805b332>

<sup>3</sup> [http://www.circa.europa.eu/Public/%20irc/env/bio\\_reports/library?l=/review\\_programme/ca\\_reports/pt18\\_%20insecticides/abamectin\\_versionpdf/\\_EN\\_1.0\\_&a=d](http://www.circa.europa.eu/Public/%20irc/env/bio_reports/library?l=/review_programme/ca_reports/pt18_%20insecticides/abamectin_versionpdf/_EN_1.0_&a=d)