



## Rapport d'évaluation d'une demande de catégorie B, sous-catégorie 5.0

**Numéro de la demande :** 2013-4347  
**Demande :** Nouvelles limites maximales de résidus d'une matière active de qualité technique (MAQT) déjà évaluée  
**Produit :** Abamectine de qualité technique  
**Numéro d'homologation :** 24484  
**Matière active (m.a.) :** Abamectine  
**Numéro de document de l'ARLA : 2566199**

### Contexte

L'abamectine est un insecticide/acaricide qui appartient à la classe des avermectines et se compose d'au moins 80 % d'ivermectine B1a et d'au maximum 20 % d'ivermectine B1b. Les membres de la classe des avermectines sont des produits de fermentation naturels de la bactérie du sol *Streptomyces avermitilis*, qui agissent en se liant aux canaux ioniques dépendants de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), ce qui donne lieu à un afflux d'ions chlorure dans les neurones et entraîne la paralysie et la mort. Un examen antérieur de l'abamectine est résumé dans le projet de décision réglementaire PRDD2001-01, *Abamectine – Appât pour blattes Raid Max*.

### Objet de la demande

La présente demande vise à établir de nouvelles limites maximales de résidus (LMR) à l'importation et à modifier les LMR existantes pour l'abamectine. Plus précisément, elle vise à établir des LMR à l'égard des suivants : graines de coton, avocat, papaye, céleri rave, menthe, fruits à noyau (groupe de cultures [GC] 12), houblon, fraises, raisins, légumes-feuilles (GC 4), légumes-fruits (GC 8), cucurbitacées (GC 9), noix (GC 14), agrumes (GC 10), légumes-tubercules et légumes-cornes (sous-groupe de cultures [SGC] 1C) et fines herbes (SGC 19A [sauf la ciboulette]).

### Évaluation des propriétés chimiques

Aucune évaluation des propriétés chimiques n'est requise pour la présente demande.

### Évaluations des risques pour la santé

#### Résumé des essais toxicologiques

Un examen détaillé de la base de données toxicologiques sur l'abamectine a déjà été effectué; cet examen est résumé dans le projet de décision réglementaire PRDD2001-01 *Abamectine – Appât pour blattes Raid Max*. Cette base de données comportait des études de toxicité sur l'abamectine, sur ses éléments, à savoir l'ivermectine B1a et l'ivermectine B1b, ainsi que sur les produits de

dégradation par photolyse, notamment l'isomère delta-8,9 de l'ivermectine B1a. Comme le résume le document PRDD2001-01, la toxicité de l'abamectine cible principalement le système nerveux, et les principaux résultats toxicologiques, constants pour toutes les espèces mises à l'essai, consistaient en des signes cliniques de neurotoxicité (tremblements, ataxie ou léthargie) et la mort. Chez le chien, la mydriase était une observation fréquente dans toutes les études. Chez les fœtus de lapin et de la souris CF-1, les malformations constituaient une observation liée au traitement. Une dose-réponse à pente forte a été établie dans un grand nombre d'études. Au moment de l'homologation, on ne disposait d'aucune étude de neurotoxicité dans la base de données toxicologiques à l'appui pour l'abamectine.

Dans le cadre de la présente demande, le promoteur a fourni aux fins d'examen des études de neurotoxicité aiguë et sur 90 jours, ainsi que deux études de neurotoxicité sur le plan du développement (NTD) et une étude non conforme aux lignes directrices comparant l'exposition systémique de la mère et des petits. En outre, on disposait d'un essai des ganglions lymphatiques locaux (EGLL) chez la souris, d'une étude d'établissement de la posologie d'une durée de 14 jours par gavage oral chez de jeunes rats, et d'une étude d'établissement de la posologie par gavage oral de 10 et 3 jours chez des rats adultes. Des examens récents réalisés par l'EPA des États-Unis à l'égard de plusieurs études de dépistage des perturbations du système endocrinien ont également été pris en compte dans le cadre de la présente évaluation. Une étude de toxicité sur le développement menée chez la souris CD-1 avec l'isomère delta-8,9 de l'ivermectine B1a qui ne figurait pas dans la documentation réglementaire antérieure sur l'abamectine a été intégrée à la présente évaluation. Enfin, le promoteur a présenté une justification concernant la réduction des facteurs d'incertitude dans l'évaluation des risques. Un résumé des constatations dans les renseignements susmentionnés est présenté ci-dessous.

Dans l'essai EGLL mené chez la souris, l'abamectine présentait des résultats négatifs sur le plan de la sensibilisation cutanée. Il convient de souligner que les animaux traités par la substance à l'essai à une concentration de 1 % ont été soit trouvés morts, soit euthanasiés le deuxième ou troisième jour, ce qui montre la forte toxicité aiguë de l'abamectine.

Lors de l'étude de neurotoxicité aiguë par gavage oral d'abamectine chez le rat, on a observé une diminution du réflexe d'écartement chez les deux sexes. En outre, à des doses plus élevées, on a observé chez les femelles un écartement de la démarche et un déplacement sur le bout des pattes, ainsi qu'une diminution de l'activité motrice totale. Aucun effet neuropathologique attribuable au traitement n'a été observé.

Dans l'étude de neurotoxicité subchronique par gavage oral, les rats du groupe ayant reçu la dose la plus élevée ont été euthanasiés à la semaine 7 en raison de forts signes cliniques de toxicité (p. ex., tremblements, respiration irrégulière, réflexe diminué de redressement et d'écartement, moins grande force de préhension des membres antérieurs et postérieurs) et d'une perte de poids corporel. Aucune indication de toxicité systémique ou de neurotoxicité n'a été observée aux doses plus faibles.

Dans le cadre d'une étude de 14 jours d'établissement de la posologie par gavage oral chez des jeunes rats (21 jours), on a observé peu de temps après l'administration une diminution ou une perte de poids corporel ainsi que des signes cliniques (y compris des tremblements). La gravité

de ces signes cliniques a entraîné la mort précoce des animaux du groupe recevant des doses élevées. Lors d'une étude d'établissement de la posologie par gavage oral de dix jours (mâles) ou de trois jours (femelles) chez des rats adultes, pour laquelle on employait une administration simultanée, on a observé des signes cliniques de toxicité (y compris des tremblements, des convulsions et une hypoactivité) après l'administration d'une dose s'approchant des valeurs de la DL<sub>50</sub> par dose orale aiguë, et les dépassant parfois, et tous les animaux ont été euthanasiés in extremis.

Les deux études de NTD menées par gavage oral ont employé les mêmes doses et la même souche de rat. La deuxième (l'étude de suivi) a été réalisée en raison de faiblesses procédurales de l'étude initiale qui ont empêché l'interprétation des données morphométriques du cerveau. Aucune toxicité maternelle n'a été relevée dans ces deux études. Toutefois, le poids corporel des petits avait diminué après sevrage dans les deux études; dans l'étude de suivi, on a observé ce phénomène jusqu'à la dose la plus faible. On a observé une mortalité des petits à la dose élevée dans l'étude de suivi, le décès se produisant après le jour postnatal (JPN) 8. Dans cette étude, les petits ayant reçu des doses élevées étaient également de petite taille et affichaient des signes cliniques de toxicité (p. ex., tremblements, déshydratation). Selon les observations susmentionnées, les deux études ont établi que les jeunes animaux sont plus sensibles à la toxicité à l'abamectine que les animaux adultes. Les doses produisant des signes cliniques de toxicité et une mortalité chez les petits dans les études de NTD correspondaient à celles qui produisaient les mêmes effets dans les études de toxicité pour la reproduction, dont il est fait mention dans le document PRDD2001-01.

Comme on l'a indiqué plus haut, en raison d'erreurs de traitement, les auteurs de l'étude ont jugé que les données morphométriques du cerveau présentées dans l'étude initiale étaient impossibles à interpréter. Il y a eu quelques problèmes en ce qui concerne l'interprétation des données morphométriques du cerveau dans l'étude de suivi. Dans cette étude, en raison d'une mortalité précoce, on ne disposait d'aucune donnée morphométrique du cerveau pour les petits ayant reçu des doses élevées. Au départ, seuls les tissus des groupes témoins et des groupes ayant reçu des doses moyennes ont été traités. À la dose moyenne, on a observé une réduction significative sur le plan statistique des mesures de plusieurs régions du cerveau des animaux le JPN 12 ou le JPN 63. Des valeurs constamment plus faibles pour presque toutes les mesures des régions du cerveau ont été enregistrées dans le groupe ayant reçu des doses faibles. On a pensé que ces valeurs constamment plus faibles étaient attribuables à un entreposage dans des blocs de cire pendant une période plus longue que pour le groupe témoin et le groupe ayant reçu des doses moyennes. Dans le but de régler ce problème, on a prélevé et évalué des tissus supplémentaires de tous les groupes après une période d'entreposage prolongée et on a établi que la durée d'entreposage était liée à une certaine perte de volume des tissus. En plus de l'effet de confusion de la durée de l'entreposage, toutes les régions du cerveau n'ont pas été examinées lors des études morphométriques supplémentaires, ce qui a rendu difficile la comparaison directe des mesures du groupe témoin à celles des groupes traités. En conséquence, les observations chez les sujets ayant reçu une faible dose étaient peu utiles pour interpréter les effets néfastes potentiels. Compte tenu des problèmes, les observations morphométriques constatées chez les animaux le JPN 12 et le JPN 63 sont considérées équivoques et les paramètres de l'évaluation des risques tiennent compte des marges relatives à ces observations. Afin de déterminer le degré général de préoccupation, il importe de savoir qu'aucun effet dû au traitement n'a été relevé dans les

évaluations neurocomportementales ou la pathologie cérébrale dans l'une ou l'autre des études de NTD. On a observé une diminution du poids du cerveau des petits uniquement dans la première étude de NTD, et seulement à la dose la plus élevée.

La série d'études de dépistage des perturbateurs endocriniens avec l'abamectine comportait un essai utéro-trophique et un bioessai de Hershberger, ainsi que des essais de puberté chez les femelles et les mâles et des essais de fixation aux récepteurs des œstrogènes et des androgènes. Tous les essais étaient négatifs, à l'exception des essais de stéroïdogénèse utilisant la lignée cellulaire humaine H295R, qui ont affiché une diminution de la production d'estradiol.

Dans le cadre d'une étude comparative examinant l'exposition des mères et des petits à l'ivermectine B1a à la suite de l'administration de doses aux mères pendant la gestation et la lactation, les concentrations dans le cerveau et le plasma des petits étaient deux fois et six fois plus élevées, respectivement, que la concentration correspondante chez les mères. La mortalité chez les petits augmentait avec la dose, la plupart des décès se produisant entre les JPN 6 et 8.

On n'a observé aucun signe de toxicité pour la mère dans le cadre d'une étude de toxicité sur le plan du développement chez les souris CD-1 avec l'isomère delta-8,9 de l'ivermectine B1a. On a observé une fréquence légèrement accrue (par fœtus et par portée) de fentes palatines aux doses les plus élevées, tout juste au-dessus de la plage de valeurs de contrôle historiques provenant d'un ensemble limité de données. Étant donné qu'on a observé des fentes palatines chez les fœtus de souris CF-1 et de lapin ayant reçu de l'ivermectine, on ne peut pas exclure la possibilité d'un lien avec le traitement, et l'on a jugé bon d'appliquer une marge adéquate à cette constatation dans le choix des paramètres toxicologiques.

L'une des caractéristiques clés de la base de données sur la toxicité de l'ivermectine a été l'observation, dans plusieurs études, d'une mortalité chez les petits qui commençait habituellement dans la première semaine suivant la naissance. Des études menées chez des rats traités par ivermectine (un membre de la classe des avermectines), qui comportaient une étude d'allaitement croisé, portent à croire que la mortalité précoce chez les petits résultait d'une exposition par le lait de la mère. Une justification a été présentée concernant la question de la sensibilité du jeune animal et, par la suite, pour appuyer une réduction des facteurs d'incertitude dans l'évaluation des risques pour l'être humain. Il a été allégué que l'utilisation du modèle des rongeurs dans l'évaluation des risques pour la santé humaine était prudente, étant donné que les fœtus et les nouveau-nés de rongeurs sont sensibles à la toxicité de l'ivermectine à la suite de différences dans l'ontogénie de la glycoprotéine P entre les rongeurs et les humains. Les membres de la famille des avermectines, y compris l'ivermectine, sont des substrats de la glycoprotéine P. Les médicaments tels les stéroïdes, les statines et les antibiotiques en sont également des substrats. La glycoprotéine P est un transporteur ABC (ATP-binding cassette) de l'adénosine triphosphate, une protéine qui participe au transport actif de molécules dans les membranes cellulaires de manière ATP-dépendante. La glycoprotéine P s'exprime dans les cellules surrénales, rénales et hépatiques, l'épithélium intestinal et sur la surface luminale des capillaires sanguins du cerveau, des testicules, des ovaires et du placenta chez les rongeurs, les humains, ainsi que d'autres animaux. Elle assume une fonction de transport d'efflux, limite l'absorption intestinale, est médiatrice de l'excrétion et contrôle l'entrée d'un vaste éventail de produits chimiques dans des compartiments sensibles du corps, comme le cerveau.

La glycoprotéine P est encodée par le gène ABCB1 (également appelé MDR1 ou gène de résistance à de multiples médicaments). La protéine est encodée par un gène (MDR1) chez les humains et les chiens, et par deux gènes (*mdr1a* et *mdr1b*, qui partagent une fonction commune) chez la souris. Il a été établi que des mutations spontanées du gène *mdr1* chez la souche de souris CF-1, ainsi que la perturbation du gène MDR1 chez certaines races de chien apparentées au collie, produisent une glycoprotéine P non fonctionnelle, ce qui entraîne une sensibilité à la toxicité de l'ivermectine, un membre de la classe des avermectines. Ce trouble a été mis en évidence chez la souche de souris CF-1 par les différences entre la létalité et la sensibilité à la fente palatine selon le génotype de la glycoprotéine P. De plus, les données relatives à la toxicité pour le développement provenant d'études chez les souris CF-1 ont montré l'effet global de l'abamectine le plus faible de toute la base de données. Chez les humains, même si la perturbation génétique dans l'encodage des gènes MDR1 pour la glycoprotéine P est un phénomène connu, la littérature scientifique indique que la démonstration n'a pas été faite d'une corrélation reproductible et définitive entre cette perturbation génétique et les modifications de la fonction de la glycoprotéine P. Cela étant dit, il existe une faible probabilité que la fonctionnalité de la glycoprotéine P soit compromise chez les humains de la même manière qu'elle l'est chez la souris CF-1 sensible.

Chez les rongeurs, la barrière hémato-encéphalique n'est pas complètement développée chez le fœtus et le nouveau-né. De plus, la glycoprotéine P ne s'exprime pas avant environ le JPN 7, et elle n'est pas complètement développée au stade adulte avant le JPN 28 environ. Pour ces raisons, les rongeurs nouveau-nés sont plus sensibles à la toxicité de l'abamectine que les rongeurs adultes. En revanche, chez les humains, les nourrissons possèdent à la naissance une barrière hémato-encéphalique intacte, et la glycoprotéine P est complètement exprimée avant la naissance. On a décelé l'expression de la glycoprotéine P dans le cerveau du fœtus dès la huitième semaine de grossesse, et l'expression de la glycoprotéine P dans le placenta atteint son maximum au début de la grossesse (60 jours) et diminue à mesure que la gestation progresse.

La base de données sur l'abamectine contient des indications correspondant au moment de l'expression de la glycoprotéine P chez le rongeur en développement, y compris la mortalité des jeunes au début de la période postnatale dans les études sur la toxicité pour la reproduction et les essais de NTD, ainsi que les résultats de l'étude sur l'ivermectine avec allaitement croisé chez les rats. Le fait que la mortalité des jeunes ne survient pas toujours à la même dose dans ces études n'est pas inattendu, compte tenu de la variabilité biologique normale de la cinétique et le moment du développement de la glycoprotéine P, ainsi que la courbe dose-réponse à forte pente associée à l'abamectine. Les petits exposés à l'ivermectine B1a par le lait de leur mère présentaient des concentrations plus élevées de la substance à l'essai dans le cerveau pendant la période postnatale par rapport à la mère, ce qui correspond à l'ontogénie de l'expression de la glycoprotéine P dans la barrière hémato-encéphalique.

Les renseignements généraux semblent indiquer que les rongeurs sont plus sensibles que les humains à la toxicité de l'abamectine en raison de différences dans le ou les gènes qui encodent la glycoprotéine P, et que les rongeurs nouveau-nés sont plus sensibles que les humains nouveau-nés en raison de différences dans l'ontogénie de

l'expression de la glycoprotéine P ainsi que des différences dans le moment du développement de la barrière hémato-encéphalique. Indépendamment de ce qui précède, on ne peut exclure la possibilité que la fonction de la glycoprotéine P puisse être compromise chez les humains. Par conséquent, les résultats des essais de toxicité chez les rongeurs ont été jugés pertinents pour ce qui est de la caractérisation des dangers et de l'évaluation des risques. Cependant, il est peu probable que les humains présentent une fonctionnalité de la glycoprotéine P compromise de la même manière que celle de la souche de souris sensibles CF-1, ce qui laisse entendre que l'utilisation des données sur la toxicité des études menées sur les souris CF-1 est exagérément prudente. On a donc utilisé les données relatives aux souris CF-1 pour éclairer la caractérisation des dangers, mais non pour le choix des paramètres de toxicologie.

En conséquence de la présentation et de l'examen des nouvelles données, on a réexaminé les paramètres précédemment sélectionnés pour l'évaluation des risques alimentaires. Le nouvel examen de la base de données toxicologiques a donné lieu à une modification de la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité parentale dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations menée avec l'abamectine. Cette DSENO, qui avait été fixée auparavant à 0,05 mg/kg p.c./jour en fonction d'une réduction de la prise de poids corporel pendant la lactation, a été modifiée à 0,4 mg/kg p.c./jour (la dose maximale d'essai) étant donné que les changements du poids corporel n'ont pas été jugés néfastes.

Le tableau 1 de l'annexe I présente les résultats modifiés de l'étude de toxicité pour la reproduction ainsi que les résultats des nouvelles études dont il est question plus haut. De plus, les données qui n'avaient pas été résumées auparavant dans le document PRDD2001-01 sont aussi documentées dans le tableau 1. Les paramètres toxicologiques choisis aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentés au tableau 2 de l'annexe I.

### **Caractérisation des risques selon la LPA**

Pour évaluer les risques liés aux éventuels résidus dans les aliments ou provenant de produits utilisés dans les domiciles ou les écoles, ou à proximité, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) exige l'application supplémentaire d'un facteur 10 aux effets de seuil pour tenir compte de l'intégralité des données concernant l'exposition et la toxicité pour les enfants et la toxicité prénatale et postnatale potentielle. On pourra déterminer un facteur différent en fonction de données scientifiques fiables.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants, on disposait d'un grand nombre de données concernant l'abamectine, comme il est indiqué dans le document PRDD2001-01 et plus haut. La base de données comprenait des études de toxicité pour la reproduction, de toxicité pour le développement et de NTD, en plus d'études qui évaluaient l'exposition comparative (concentrations dans le plasma et le cerveau) chez le jeune animal par rapport à l'animal adulte, et de plusieurs publications scientifiques traitant des effets chez le jeune animal.

Pour ce qui est de la toxicité prénatale et postnatale potentielle, les observations dans la base de données toxicologiques concernant l'abamectine ont montré des signes de sensibilité chez les

jeunes dans plusieurs études ainsi qu'une dose-réponse à forte pente. Les données sur la toxicité orale aiguë indiquent que la  $DL_{50}$  chez le rat nouveau-né était six à sept fois plus faible que celle chez le rat adulte. Dans les études sur la toxicité pour la reproduction et de NTD chez les petits, une diminution du poids corporel ainsi que des signes cliniques et une mortalité commençant peu de temps après la naissance sont survenus en l'absence d'effets chez les mères. Une étude d'allaitement croisé avec l'ivermectine a établi que la mortalité précoce chez les jeunes observée dans ces études était causée par une exposition postnatale dans le lait, et non d'une exposition in utero. Même si aucune DSENO concernant la toxicité pour les descendants n'a été établie dans l'étude de NTD de suivi, la DMENO se fondait sur une réduction du poids corporel chez les jeunes, ce qui n'est pas considéré comme un effet grave. Une étude comparative chez les rates et les petits a révélé des concentrations plus élevées d'ivermectine B1a dans le plasma et le cerveau des petits que chez les mères.

Dans les études de toxicité pour le développement, le traitement a donné lieu à des malformations fœtales, y compris des fentes palatines, chez le lapin, la souris CF-1 et vraisemblablement la souris CD-1. À l'exception des constatations chez le lapin, ces effets graves ont été observés en l'absence de toxicité pour la mère. Des constatations morphométriques du cerveau équivoques ont été observées dans l'étude de NTD de suivi en l'absence de toxicité pour la mère. Comme on l'a indiqué ci-haut, aucun effet lié au traitement n'a été constaté à l'égard des évaluations neurocomportementales dans l'une ou l'autre des études de NTD, et l'on a observé une diminution du poids du cerveau des petits uniquement dans la première étude de NTD, et ce, seulement à la dose la plus élevée.

Même si l'on a observé des résultats graves (mortalité des petits, malformations) dans la base de données sur l'ivermectine en l'absence de toxicité pour la mère, les préoccupations relatives à ces résultats sont tempérées par le fait que le rongeur nouveau-né est plus sensible que l'humain nouveau-né à la toxicité de l'ivermectine en raison de différences dans l'ontogénie de l'expression de la glycoprotéine P et le développement de la barrière hémato-encéphalique. Comme on l'a indiqué précédemment, on ne peut exclure la possibilité d'un trouble de la fonction de la glycoprotéine P chez les humains, et l'on ignore s'il y aurait des effets ultérieurs en début de gestation, en particulier durant les périodes critiques de développement du fœtus. Par conséquent, une incertitude subsiste en ce qui a trait à la sensibilité des jeunes. Cette incertitude est reflétée par l'application d'un facteur de 3 conforme à la LPA dans l'évaluation des risques. Ce facteur de 3 tient également compte de la dose-réponse à forte pente et procure des marges adéquates pour les paramètres préoccupants dans la base de données.

### **Dose aiguë de référence**

Pour estimer le risque alimentaire aigu (sur une journée), on a sélectionné l'étude de neurotoxicité aiguë chez les rats dont la DSENO correspondait à 0,5 mg/kg p.c. À la DMENO de 1,5 mg/kg p.c., on a observé une diminution du réflexe d'écartement. Le choix de cette étude et de la DSENO est appuyé par les résultats de l'étude de 12 semaines menée chez le chien, pour laquelle une DSENO de 0,5 mg/kg p.c. avait été fixée. À la DMENO de 1,0 mg/kg p.c./jour, on a observé une mydriase au cours de la première semaine de l'administration de la dose. Le moment précis de cette observation n'était pas clair; toutefois, un examen des résultats collectifs des études chez les chiens a révélé qu'à des doses plus élevées, on avait observé une mydriase dans

les 24 heures suivant le premier traitement. Par conséquent, on ne peut exclure la possibilité qu'une mydriase soit survenue après une seule dose de 1,0 mg/kg p.c./jour, c'est pourquoi on a jugé que cela constituait une preuve à l'appui de l'évaluation du risque aigu. Des facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. Comme il est indiqué dans la section sur la caractérisation des dangers conformément à la LPA, on a jugé qu'un facteur de 3 était convenable. Le facteur global (FG) est donc de 300.

La dose aiguë de référence (DARf) est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{0,5 \text{ mg/kg p.c.}}{300} = 0,0017 \text{ mg/kg p.c. d'abamectine}$$

La DARf procure des marges de 118 pour les résultats morphométriques du cerveau équivoques, de 588 pour la DSENO concernant les malformations dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin, et de 882 pour la DSENO concernant la fente palatine dans l'étude de toxicité pour le développement chez la souris CD-1. La DARf est considérée protectrice pour toutes les populations, y compris les femmes en âge de procréer et les enfants allaités.

### **Dose journalière acceptable**

Pour estimer le risque d'exposition alimentaire répétée, les résultats des études de NTD chez les rats ont été pris en compte. La DSENO de 0,12 mg/kg p.c./jour de la première étude de NTD a été choisie pour l'évaluation des risques. À la DMENO de 0,2 mg/kg p.c./jour, on a observé une diminution du poids corporel chez les jeunes. Le choix de cette étude est appuyé par les constatations d'une étude complémentaire de toxicité pour la reproduction sur une génération avec l'ivermectine B1a menée chez le rat, dans laquelle des mouvements spastiques chez les petits ont été observés à 0,2 mg/kg p.c./jour, sans observation d'effet nocif à 0,1 mg/kg p.c./jour. Des facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. Pour les raisons indiquées dans la section sur la caractérisation des dangers conformément à la LPA, on a jugé qu'un facteur de 3 était convenable. Le facteur global (FG) est donc de 300.

La dose journalière acceptable (DJA) est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{0,12 \text{ mg/kg de p.c./jour}}{300} = 0,004 \text{ mg/kg de p.c./jour d'abamectine.}$$

La DJA offre une marge de 500 pour la plus faible DSENO concernant la mortalité des petits dans la base de données, pour la DSENO concernant la fertilité réduite dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations avec l'abamectine, et pour les résultats morphométriques du cerveau équivoques dans l'étude de neurotoxicité pour le développement. Elle donne aussi une marge de 300 pour la DMENO des descendants concernant la réduction du poids corporel des petits dans l'étude de NTD de suivi. La DARf est considérée protectrice pour toutes les populations, y compris les femmes en âge de procréer et les enfants allaités.



## Évaluation des risques de cancer

En l'absence de signe de cancérogénicité, aucune évaluation des risques de cancer n'était nécessaire.

## Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

Des données sur les résidus d'abamectine dans la papaye, l'avocat, le céleri rave, le basilic, le coton, la menthe, les fruits à noyau, les légumes-feuilles, les légumes-fruits, les cucurbitacées et les agrumes ont été présentées à l'appui des limites maximales de résidus à l'égard de diverses denrées importées. En outre, les données sur les résidus déjà examinées provenant d'essais en champ dans ou sur les agrumes, les légumes-feuilles, les fraises, les légumes-fruits, les noix, les pommes de terre, les raisins et le houblon ont été réexaminées dans le cadre de cette demande. On a également examiné ou réévalué des études sur la transformation de pruneaux séchés, d'huile de menthe, de coques de coton, de tourteau de graines de coton, d'huile de coton raffinée, de purée et de coulis de tomates ainsi que d'essence d'agrumes traités pour établir le potentiel de concentration des résidus d'abamectine dans les denrées transformées.

## Limites maximales de résidus

La recommandation concernant les LMR d'abamectine repose sur le dossier et les données des essais en champ présentées et les indications fournies par le [calculateur de limites maximales de résidus de l'Organisation de coopération et de développement économiques](#). Le tableau 1 indique les LMR proposées pour les résidus d'abamectine et son isomère 8,9-Z dans et sur les cultures importées et les produits transformés. Les résidus dans les produits transformés qui ne sont pas indiqués au tableau 1 sont assujettis aux LMR proposées pour les produits alimentaires bruts (PAB).

| Denrée | Méthode d'application – dose d'application totale (g m.a./ha) | Délai d'attente avant la récolte (jours) | Résidus* (ppm) |         | Facteur de transformation expérimental | LMR en vigueur (ppm) | LMR recommandée (ppm) |
|--------|---|--|----------------|---------|--|----------------------|-----------------------|
|        |   |  | MM EET         | MPE ET  |  |                      |                       |
| Papaye | Foliaire/89,2 à 93,0  | 14                                       | 0,0061         | 0,0083  | s.o.                                   | Aucune               | 0,03                  |
| Avocat | Foliaire/52,5 à 54,9  | 14                                       | < 0,004        | < 0,009 | s.o.                                   | Aucune               | 0,02                  |

**TABLEAU 1. Résumé des données sur les essais en champ et la transformation alimentaire utilisées pour appuyer les limites maximales de résidus (LMR)**

| Denrée  | Méthode d'application – dose d'application totale (g m.a./ha) | Délai d'attente avant la récolte (jours) | Résidus* (ppm) |         | Facteur de transformation expérimental | LMR en vigueur (ppm)        | LMR recommandée (ppm)                  |
|---|---|--|----------------|---------|--|-----------------------------|--|
|   |   |  | MM EET         | MPE ET  |  |                             |  |
| Sommités de menthe verte et de menthe poivrée | Foliaire/63,9   | 28                                       | < 0,004        | < 0,009 | 0,14 (huile de menthe)                 | Aucune                      | 0,01                                   |
| Graines de coton non délintées                | Foliaire/42,6 à 43,7  | 19 à 20                                  | < 0,006        | < 0,014 | 0,6x (huile raffinée)                  | Aucune                      | 0,02                                   |
| Feuilles de basilic fraîches                  | Foliaire/66,8 à 67,1  | 13 à 14                                  | < 0,005        | < 0,010 | s.o.                                   | Aucune                      | 0,03 (SGC 19A, sauf la ciboulette)     |
| Feuilles de basilic séchées                   | Foliaire/66,8   | 13                                       | < 0,026        |         | s.o.                                   | Aucune                      |  |
| Cerises douces                                | Foliaire/52,4   | 21                                       | < 0,006        | < 0,019 | s.o.                                   | Aucune                      | 0,09 (GC 12)                           |
| Cerises acides                                | Foliaire/52,4   | 21                                       | < 0,008        | 0,053   | s.o.                                   |                             |  |
| Pêche   | Foliaire/52,4   | 21 à 22                                  | < 0,004        | 0,026   | s.o.                                   |                             |  |
| Prunes  | Foliaire/53,8   | 21                                       | < 0,004        | < 0,006 | 1,9x (pruneaux séchés)                 |                             |  |
| Amandes                                       | Foliaire/81   | 21                                       | < 0,01         | < 0,01  | s.o.                                   | 0,005                       | 0,01 (GC 14 et pistaches) <sup>1</sup> |
| Noix de pécan                                 | Foliaire/81   | 21                                       | < 0,01         | < 0,01  | s.o.                                   | Aucune                      |  |
| Oranges                                       | Foliaire/51,1 à 54,4  | 7  | < 0,004        | < 0,007 | 7x (essence d'agrumes)                 | 0,02 (agrumes) <sup>2</sup> | 0,10 (Essence d'agrumes)               |
| Pamplemousses                                 | Foliaire/51,1 à 53,4  | 6 à 7                                    | < 0,004        | < 0,006 |  |                             |  |

**TABLEAU 1. Résumé des données sur les essais en champ et la transformation alimentaire utilisées pour appuyer les limites maximales de résidus (LMR)**

| Denrée                                       | Méthode d'application – dose d'application totale (g m.a./ha) | Délai d'attente avant la récolte (jours) | Résidus* (ppm) |         | Facteur de transformation expérimental | LMR en vigueur (ppm) | LMR recommandé (ppm)     |
|--|---|--|----------------|---------|--|----------------------|--------------------------|
|  |   |  | MM EET         | MPE ET  |  |                      |                          |
| Citrons                                      | Foliaire/51,5 à 53,1  | 7  | < 0,004        | < 0,008 |  |                      |                          |
| Laitue pommée avec feuilles extérieures      | Foliaire/61,7 à 65,3  | 5 à 7                                    | < 0,004        | < 0,010 | s.o.                                   | 0,05 (laitue pommée) | 0,10 (GC 4) <sup>3</sup> |
| Laitue frisée                                | Foliaire/61,8 à 64,9  | 6 à 7                                    | < 0,007        | < 0,034 | s.o.                                   | s.o.                 |                          |
| Céleri                                       | Foliaire/63,6 à 66,0  | 7  | < 0,006        | < 0,018 | s.o.                                   | 0,05 (céleri)        |                          |
| Épinards                                     | Foliaire/64,1 à 65,8  | 7  | < 0,004        | 0,052   | s.o.                                   | s.o.                 |                          |
| Tomates (taille standard et tomates cerises) | Foliaire/62,0 à 64,9  | 7  | < 0,006        | < 0,008 | 1,00x (purée)<br>0,63x (coulis)        | 0,01 (tomates)       | 0,02 (GC 8) <sup>4</sup> |
| Poivrons                                     | Foliaire/63,3 à 65,6  | 7  | < 0,006        | < 0,012 | s.o.                                   | 0,01 (piment)        |                          |
| Piments autres que poivrons                  | Foliaire/61,9 à 64,5  | 7  | < 0,006        | < 0,010 | s.o.                                   |                      |                          |
| Cantaloup                                    | Foliaire/63,5 à 110,9   | 7  | < 0,006        | < 0,010 | s.o.                                   | 0,005 (concombres)   | 0,01 (GC 9) <sup>5</sup> |
| Concombre                                    | Foliaire/63,5 à 97,4  | 6 à 7                                    | < 0,006        | < 0,010 | s.o.                                   |                      |                          |
| Courge d'été                                 | Foliaire/63,6 à 88,5  | 6 à 7                                    | < 0,006        | < 0,010 | s.o.                                   |                      |                          |
| Racines de céleri-rave                       | Foliaire/66,0 à 66,1  | 7  | < 0,004        | < 0,004 | s.o.                                   | Aucune               | 0,05                     |

**TABLEAU 1. Résumé des données sur les essais en champ et la transformation alimentaire utilisées pour appuyer les limites maximales de résidus (LMR)**

| Denrée                  | Méthode d'application – dose d'application totale (g m.a./ha) | Délai d'attente avant la récolte (jours) | Résidus* (ppm) |         | Facteur de transformation expérimental                       | LMR en vigueur (ppm)   | LMR recommandé (ppm)                                 |
|-------------------------|---|--|----------------|---------|--|------------------------|--|
|                         |   |  | MM EET         | MPE ET  |  |                        |  |
| Feuilles de céleri-rave | Foliaire/66,0 à 66,1  | 7  | < 0,007        | < 0,016 | s.o.   | Aucune                 | 0,05   |
| Pommes de terre         | Foliaire/64 à 672   | 14 à 15                                  | < 0,004        | < 0,010 | Aucun résidu quantifiable dans le PAB à des doses exagérées. | 0,01 (pommes de terre) | 0,01 (SGC 1C, sauf les pommes de terre) <sup>6</sup> |

MMEET = moyenne la moins élevée des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; s.o. = sans objet

\* Totalité des résidus d'ivermectine B<sub>1</sub> (ivermectine B<sub>1a</sub> et ivermectine B<sub>1b</sub>) et de l'isomère 8,9-Z

<sup>1</sup> Remplace la LMR actuellement établie de 0,005 ppm dans et sur les amandes, les noyers communs et les noyers noirs.

<sup>2</sup> Même si une LMR est actuellement établie pour les résidus d'abamectine dans et sur les « agrumes » et qu'aucune nouvelle LMR n'est recommandée pour ce groupe de cultures, la LMR déjà établie de 0,02 ppm pour les « agrumes » sera remplacée par la LMR de 0,02 ppm pour chaque denrée du groupe de cultures 10 – Agrumes (DIR98-02) afin de refléter la terminologie actuelle pour ces denrées.

<sup>3</sup> Remplace la LMR actuellement établie de 0,05 ppm dans et sur la laitue pommée et le céleri.

<sup>4</sup> Remplace la LMR actuellement établie de 0,01 ppm dans et sur les tomates et les piments.

<sup>5</sup> Remplace la LMR actuellement établie de 0,005 ppm dans et sur les concombres.

<sup>6</sup> Les pommes de terre sont exclues étant donné qu'une LMR de 0,01 ppm est déjà établie pour cette denrée au Canada.

### Évaluation environnementale et évaluation de la valeur

Aucune évaluation environnementale ni aucune évaluation de la valeur n'est requise pour la présente demande de modification des LMR.

### Conclusion

Après examen de toutes les données disponibles, les LMR proposées au tableau 1 sont

recommandées en ce qui concerne les résidus d'abamectine. Les résidus se trouvant dans ces cultures aux LMR proposées ne présenteront de risque inacceptable pour aucun sous-groupe de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées.

### Liste des abréviations

|                  |   |
|------------------|---|
| ♀                | femelle   |
| ♂                | mâle  |
| µM               | micromole   |
| m.a.             | matière active  |
| ABC              | ATP-binding cassette  |
| DJA              | dose journalière acceptable                                 |
| DARf             | dose aiguë de référence                                     |
| ATP              | adénosine triphosphate                                      |
| p.c.             | poids corporel  |
| gpc              | gain de poids corporel                                      |
| FG               | facteur global  |
| GC               | groupe de cultures  |
| SGC              | sous-groupe de cultures                                     |
| NTD              | neurotoxicité pour le développement                         |
| F0               | génération parentale initiale                               |
| F1               | première génération   |
| F2               | deuxième génération   |
| ca               | consommation alimentaire                                    |
| g                | gramme  |
| GABA             | acide gamma-aminobutyrique                                  |
| JG               | jour de gestation   |
| ha               | hectare   |
| MPEET            | moyenne la plus élevée des essais sur le terrain            |
| h                | heure   |
| kg               | kilogramme  |
| MPBET            | moyenne la plus basse des essais sur le terrain             |
| DL <sub>50</sub> | dose létale à 50 %  |
| EGLL             | essai des ganglions lymphatiques locaux                     |
| DMENO            | dose minimale avec effet nocif observé                      |
| M                | mole  |
| mg               | milligramme   |
| LMR              | limite maximale de résidus                                  |
| s.o.             | sans objet  |
| DSENO            | dose sans effet nocif observé                               |
| OCDE             | Organisation de coopération et de développement économiques |
| LPA              | <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>                |
| DAR              | délai d'attente avant récolte                               |
| ARLA             | Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire        |
| JPN              | jour postnatal  |
| ppm              | parties par million   |
| PRD              | projet de décision d'homologation                           |

|      |                                 |
|------|---------------------------------|
| PAB  | produit alimentaire brut        |
| IS   | indice de stimulation           |
| TSH  | thyrotropine                    |
| sem. | semaine                         |
| p.   | poids                           |
| EPA  | Environmental Protection Agency |

## Annexe I Tableaux et figures

**Tableau 1 Études modifiées et nouvelles études soumises sur la toxicité de l'abamectine de qualité technique (consulter aussi le document PRDD2001-01)**  
(Les effets touchent les deux sexes, ou on le suppose, sauf mention contraire; dans ce cas, les effets propres à chaque sexe sont séparés par un point-virgule. Les effets sur le poids des organes reflètent le poids absolu des organes et leur poids relatif par rapport au poids corporel, sauf mention contraire.)

| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA   | Résultats de l'étude   |
|--|--|
| Sensibilisation de la peau<br>(essai des ganglions<br>lymphatiques locaux)   | IS < 3,0 pour toutes les doses<br><br>Négatif  |
| Souris CBA/J Rj<br><br>N° de l'ARLA 2529314  | Lors de l'essai préliminaire sur l'irritation (2 ♀/groupe, doses de 0,5 % ou 1 %), les animaux ayant reçu la dose de 1 % ont été trouvés morts ou ont été euthanasiés le jour 2 ou 3.  |
| 14 jours par voie orale<br>(gavage)<br>(établissement des doses)<br><br>Abamectine<br><br>Jeunes rats Sprague-<br>Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2529326 | L'ampleur des effets n'a pas été établie étant donné que cette étude était jugée complémentaire.<br><br>Effets avec 2,5 mg/kg p.c./jour : tremblements (observés dès 1 h après l'administration de la dose), avec substance translucide autour du nez ou de la bouche, perte de p. c. au cours des deux à trois premiers jours d'administration, ↓p.c. et gpc.<br><br>Effets avec 5 mg/kg p.c./jour : tremblements graves (♀, environ 4 h après la première dose) entraînant le sacrifice de toutes les ♀ le JPN 22 (et le retrait ultérieur de l'étude des ♂ à cette dose). |

| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA  | Résultats de l'étude  |
|---|---|
| <p>10 jours (♂) ou 3 jours (♀)<br/>par voie orale (gavage)<br/>(détermination des doses)</p> <p>Abamectine</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>(réalisée afin de déterminer<br/>les doses pour une étude de<br/>dépistage des perturbateurs<br/>du système endocrinien)</p> <p>N° de l'ARLA 2529526</p> | <p>L'ampleur des effets n'a pas été établie étant donné que cette étude était jugée complémentaire.</p> <p>Effets avec une dose minimum de 7,5 mg/kg p.c./jour : substance translucide ou rouge autour du nez, de la bouche et des yeux, perte de p. c.</p> <p>Effets avec une dose minimum de 15 mg/kg p.c./jour : euthanasie de tous les animaux in extremis après une ou deux doses, signes cliniques de toxicité (tremblements, convulsions, hypoactivité, posture voûtée, respiration superficielle, prostration, substance translucide ou colorée autour de la bouche, du nez, des yeux et de la région urogénitale).</p>   |
| <p>Reproduction sur<br/>2 générations (gavage)</p> <p>Abamectine</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 1238577</p>   | <p>DSENO pour les parents = 0,4 mg/kg p.c./jour (dose d'essai la plus élevée)</p> <p>DMENO pour les parents non fixée, aucun effet nocif n'ayant été observé</p> <p>DSENO pour la reproduction = 0,12 mg/kg p.c./jour</p> <p>DMENO pour la reproduction = 0,4 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO pour la reproduction : ↓des indices d'accouplement des mâles et des femelles (F0-F1b) et ↑des jours avant l'accouplement (F0); ↓de l'indice de fertilité (portée F0-F1b), ↑stade estrien (portée F0-F1b) (♀).</p> <p>DSENO pour les descendants = 0,12 mg/kg p.c./jour</p> <p>DMENO pour les descendants = 0,4 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO pour les descendants : ↑ de la mortalité des petits (les deux portées des générations F0 et F1, la plupart des décès survenant entre les JPN 5 à 15), ↓de l'indice de viabilité (JPN 4 à 21), ↓ de l'indice de lactation, ↓ du poids corporel des petits entre les JPN 7 à 21, ↑ du nombre de petits qui étaient maigres, faibles et non allaités, ↑ de l'incidence d'anomalies rétiniennes chez les animaux sevrés de F1b et de F2b (principalement rosettes rétiniennes).</p> <p>Signes de sensibilité accrue des petits</p> |

| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA  | Résultats de l'étude  |
|---|---|
| Reproduction sur<br>deux générations (gavage)<br><br>Ivermectine<br><br>Rats Sprague-Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2334852 | DSENO parentale = 0,4 mg/kg p.c./jour<br>DMENO parentale = 1,2 mg/kg p.c./jour<br><br>Effets à la DMENO parentale : ↓gpc (20 %) pendant l'allaitement (♀, F1b)<br><br>DSENO pour la reproduction = 3,6 mg/kg p.c./jour (dose d'essai la plus élevée)<br>DMENO pour la reproduction non fixée, aucun effet nocif n'ayant été observé<br><br>DSENO pour les descendants : non établie<br>DMENO pour les descendants = 0,4 mg/kg p.c./jour<br><br>Effets à la DMENO pour les descendants : ↑mortalité des petits (F1b, F2a), ↓p.c. (F1b, F2a), ↓réflexe de sursaut auditif (F1b)<br><br>Effets pour les descendants à une dose plus élevée : ↓ du temps avant l'éruption des incisives (F1b, F2a, secondaire à la ↓du p.c.), ouverture du vagin et migration testiculaire tardives (F1b), retard du réflexe de redressement et du réflexe de sursaut auditif (F2a).<br><br>À la dose la plus élevée (3,6 mg/kg p.c./jour; portée F1a seulement), on a également observé : ↑ de la mortalité des petits, ↓ du p.c., signes cliniques (absence de lait dans l'estomac, léthargie, hypothermie).<br><br>Signes de sensibilité accrue des petits |



| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA   | Résultats de l'étude   |
|--|--|
| Reproduction sur<br>trois générations (gavage)<br><br>(supplément de l'étude ci-<br>dessus afin d'établir une<br>DSENO pour la toxicité<br>des descendants)<br><br>Ivermectine | DSENO pour les parents = 0,4 mg/kg p.c./jour (dose d'essai la plus élevée)<br>DMENO pour les parents non fixée, aucun effet nocif n'ayant été observé<br><br>DSENO pour la reproduction = 0,4 mg/kg p.c./jour (dose d'essai la plus élevée)<br>DMENO pour la reproduction non fixée, aucun effet nocif n'ayant été observé |
| Rats Sprague-Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2334852  | DSENO pour les descendants = 0,4 mg/kg p.c./jour (dose d'essai la plus élevée)<br>DMENO pour les descendants non fixée, aucun effet nocif n'ayant été observé<br><br>Aucune indication de sensibilité accrue des petits  |

| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA  | Résultats de l'étude   |
|---|--|
| <p>Étude d'allaitement croisé sur une génération (gavage)</p> <p>Ivermectine</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>Le JPN 1, adoption croisée de toutes les portées avec des mères différentes appartenant à un groupe différent ou au même groupe (traité ou témoin) (quatre groupes en tout).</p> <p>L'étude visait à déterminer si la toxicité néonatale était causée par une exposition prénatale, postnatale ou une combinaison d'une exposition prénatale et postnatale à l'ivermectine.</p> <p>Une sous-étude a examiné les concentrations d'ivermectine dans le plasma et le lait des mères, ainsi que dans le sang, le cerveau et la carcasse des petits. Les mères avaient reçu de l'ivermectine soit pendant 61 jours, puis durant les périodes d'accouplement et de gestation et jusqu'au JPN 9 (groupe chronique), soit du JPN 1 à 9 seulement (groupe subaigu).</p> <p>N° de l'ARLA 2334852</p> | <p>L'ampleur des effets n'a pas été établie étant donné que cette étude était jugée complémentaire.</p> <p>Une ↑ de la mortalité des petits du JPN 7 à 14 a été observée dans les groupes comportant des mères traitées, que les petits adoptés aient été exposés à l'ivermectine in utero ou non. Une ↓ du p.c. a également été observée chez les petits de mères traitées qui avaient été adoptés par d'autres mères traitées.</p> <p>La survie, la croissance et le développement des petits de mères traitées qui avaient été adoptés par des mères du groupe témoin étaient comparables à ceux des petits qui avaient été adoptés au sein du groupe témoin.</p> <p>Ces résultats indiquent que la toxicité néonatale de l'ivermectine chez les rats est une fonction de l'exposition postnatale seulement, étant donné que la toxicité et l'augmentation de la mortalité se limitaient aux petits de mères traitées et de mères du groupe témoin qui avaient été adoptés par des mères auxquelles on avait administré continuellement de l'ivermectine.</p> <p><u>Concentrations d'ivermectine dans le plasma et le lait des mères :</u></p> <p>Les taux de radioactivité dans le lait des mères étaient de trois à quatre fois plus élevés que dans le plasma, ce qui a donné lieu à des concentrations significativement plus élevées d'ivermectine dans le cerveau et le plasma des descendants allaités.</p> <p>Les taux de radioactivité du plasma chez les rejetons du groupe chronique étaient très faibles le JPN 1, mais ont augmenté rapidement jusqu'aux JPN 6 à 10, alors que la concentration était de deux à trois fois plus grande que celle trouvée chez les mères en lactation. Les taux dans le plasma du groupe subaigu ont atteint des niveaux semblables à ceux du groupe chronique au JPN 10.</p> <p>Les résidus d'ivermectine dans le foie, le cerveau et la carcasse des descendants des deux groupes étaient de deux à trois fois plus élevés que ceux trouvés dans les mêmes tissus des mères.</p> <p>Le rapport plasma-cerveau d'ivermectine radiomarquée chez les descendants était d'environ 1,0 les JPN 1 et 4, mais ont augmenté à 2 ou 3 les JPN 6 et 10.</p> |

| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA  | Résultats de l'étude  |
|---|---|
| <p>Étude de toxicité pour le développement</p> <p>Isomère delta 8,9 de l'ivermectine B1a</p> <p>Souris CF-1</p> <p>(étude spéciale sur la sensibilité du génotype dans laquelle les femelles hétérozygotes (+/-) et homozygotes (-/-) ou (+/+) pour la glycoprotéine P ont été accouplées à des mâles hétérozygotes et homozygotes)</p> <p>N° de l'ARLA 2554310</p> | <p>L'ampleur des effets n'a pas été établie étant donné que cette étude était jugée complémentaire.</p> <p>Aucune toxicité pour les mères n'a été observée dans les groupes traités ayant reçu 1,5 mg/kg p.c./jour.</p> <p>On a observé une fente palatine chez 97 % des fœtus (-/-), 40 % des fœtus (+/-) et 0 % des fœtus (+/+).</p>  |
| <p>Étude de toxicité pour le développement</p> <p>Isomère delta 8,9 de l'ivermectine B1a</p> <p>Souris CD-1 [(+/+) pour le gène de la glycoprotéine P]</p> <p>N° de l'ARLA 2542644</p>  | <p>DSENO pour les mères = 3,0 mg/kg p.c./jour (dose d'essai la plus élevée)</p> <p>DMENO pour les mères non fixée, aucun effet nocif n'ayant été observé</p> <p>DSENO de développement = 1,5 mg/kg p.c./jour</p> <p>DMENO de développement = 3,0 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO de développement : incidence accrue (fœtale/portée) de la fente palatine [0(0), 2(2), 1(1), 4(3)].</p> <p>Malformations à une dose non toxique pour les mères</p> |
| <p>Neurotoxicité aiguë (par gavage oral)</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2334853</p>   | <p>DSENO = 0,5 mg/kg p.c.</p> <p>DMENO = 1,5 mg/kg p.c.</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ du réflexe d'écartement (jour 1, persistant jusqu'au jour 3 chez certains animaux recevant une dose élevée)</p>  |

| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA   | Résultats de l'étude   |
|--|--|
| Neurotoxicité sur 90 jours<br>(par gavage oral)<br><br>Rats Sprague-Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2334849   | DSENO = 1,6 mg/kg p.c./jour<br>DMENO = 4,0 mg/kg p.c./jour<br><br>Effets à la DMENO : ↓ du p.c., ↓ du gpc, signes cliniques de toxicité (♂ : horripilation, coloration autour de la bouche et du nez, comportement soumis, déviation convexe de la colonne vertébrale; ♀ : tremblements, respiration irrégulière, flancs creux, déplacements sur les doigts de pattes, déviation convexe de la colonne vertébrale, coloration autour de la bouche et du nez, horripilation, ralentissement des réflexes de redressement et d'écartement); perte de p.c. (sem. 7), ↓ de la force de préhension des membres antérieurs et postérieurs (♀)<br><br>Les signes cliniques de toxicité ont entraîné la fin précoce du groupe recevant des doses élevées durant la sem. 7. |
| Neurotoxicité pour le développement<br>(alimentaire)<br>Détermination des doses<br><br>Abamectine<br><br>Rats Sprague-Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2335008 | L'ampleur des effets n'a pas été établie étant donné que cette étude était jugée complémentaire.<br><br>Aucune toxicité pour les mères n'a été observée jusqu'à la dose maximale d'essai (~ 1,5 mg/kg p.c./jour).<br><br>Effets chez les descendants à une dose de 0,876 mg/kg p.c./jour : ↓ de la survie des petits du JPN 12 jusqu'à la dissolution, ↓ du poids total de la portée   |

| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA   | Résultats de l'étude  |
|--|---|
| Neurotoxicité pour le développement (par gavage oral)<br><br>Abamectine<br><br>Rats Sprague-Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2334856 | <p>DSENO pour les mères = 0,4 mg/kg p.c./jour (dose d'essai la plus élevée)</p> <p>DMENO pour les mères non fixée, aucun effet nocif n'ayant été observé</p> <p>DSENO pour les descendants = 0,12 mg/kg p.c./jour</p> <p>DMENO pour les descendants = 0,2 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO pour les descendants : ↓ du p.c. des petits après sevrage (JPN 36 et JPN 63 (♀))</p> <p>Effets pour les descendants à la dose la plus élevée suivante de 0,4 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. des petits le jour du sevrage et tout au long de la période des JPN 36 à 63; ouverture tardive du vagin (2,8 jours), ↓ du poids du cerveau (JPN 63) (♀)</p> <p><b>Remarque</b> – En raison de faiblesses procédurales qui ont empêché l'interprétation des données morphométriques du cerveau (traitement accidentel non aléatoire d'échantillons de tissus, utilisation de deux appareils de traitement des tissus et durées différentes d'entreposage et de fixation entre les groupes de traitement), ces résultats devraient être pris en compte ensemble avec ceux de l'étude de suivi (indiqués ci-dessous; n° de l'ARLA 2334858).</p> <p>Signes de sensibilité accrue des petits</p> |

| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA   | Résultats de l'étude   |
|--|--|
| Neurotoxicité pour le développement (gavage oral)<br><br>Abamectine<br><br>Rats Sprague-Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2334858 | <p>DSENO pour les mères = 0,4 mg/kg p.c./jour (dose d'essai la plus élevée)<br/>           DMENO non fixée, aucun effet nocif n'ayant été observé</p> <p>DSENO pour les descendants : non établie<br/>           DMENO pour les descendants = 0,12 mg/kg p.c./jour</p> <p>Effets à la DMENO pour les descendants : ↓ du p.c. des petits des JPN 36 à 63</p> <p>Effets pour les descendants à la dose la plus élevée suivante de 0,2 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. des petits des JPN 36 à 63, ↓ des mesures morphométriques du cerveau (épaisseur du cortex dorsal [JPN 12 pour les ♂, JPN 63 pour les ♀], fissure postcentrale du cervelet, épaisseur de la couche granuleuse interne [JPN 12 pour les ♂, JPN 12 pour les ♀, JPN 63 pour les ♂], fissure postcentrale du cervelet, épaisseur de la couche granuleuse externe [JPN 12 pour les ♀], largeur du thalamus/cortex [JPN 63 pour les ♂], cortex piriforme [JPN 63 pour les ♀]).</p> <p>Effets pour les descendants à la dose la plus élevée de 0,4 mg/kg p.c./jour : ↑ de la mortalité des petits après le JPN 8, signes cliniques de toxicité (notamment tremblements, déshydratation, froid, flancs creux), petits de petite taille, ↓ du p.c. des petits (JPN 8 à 36).</p> <p><u>Remarque</u> : En raison de la mortalité accrue des petits à la dose élevée (aucun petit survivant après le JPN 38), il ne restait pas suffisamment de petits pour terminer tous les objectifs de l'étude, et l'ensemble des mères et des petits à cette dose ont été retirés de l'étude entre les JPN 15 à 38.</p> <p>Signes de sensibilité accrue des petits</p> |

| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA  | Résultats de l'étude  |
|---|---|
| <p>Exposition comparative chez la mère et le petit suite à l'administration de doses alimentaires et par gavage</p> <p>Avermectine B1a</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>Dose administrée à aux ♀ enceintes du JG7 au JPN 11 ou 18. La concentration de radioactivité dans le plasma, le lait et le cerveau des mères, ainsi que dans le plasma, le cerveau et la carcasse des petits a été mesurée les JPN 4, 8, 11 et 18.</p> <p>N° de l'ARLA 2334867</p> | <p>L'ampleur des effets n'a pas été établie étant donné que cette étude était jugée complémentaire.</p> <p>La concentration de radioactivité dans tous les échantillons augmentait proportionnellement à la dose tant dans les échantillons des mères que ceux des petits. Les concentrations étaient semblables entre les groupes recevant des doses par gavage et ceux recevant des doses alimentaires de concentration semblable, ce qui indique que l'exposition chez les mères comme chez les petits est semblable à la suite d'une administration alimentaire ou par gavage.</p> <p>La mortalité chez les petits augmentait proportionnellement à la dose (la plupart des décès se produisant entre les JPN 6 et 8). Une ↓ du p.c. en fonction de la dose a également été observée (↓ de 44 à 58 % chez les animaux recevant une dose élevée le JPN 11).</p> <p>Chez les mères, la concentration de radioactivité dans le lait était de trois à six fois supérieure à celle du plasma, et les taux dans le plasma étaient de six à sept fois supérieurs à ceux du cerveau. Chez les petits, les taux dans le plasma étaient de 1 à 2 fois supérieurs à ceux dans le cerveau.</p> <p>Les données montrent que les petits ont été exposés à des concentrations plus élevées de radioactivité que les mères. La concentration de radioactivité dans le plasma était plus élevée chez les petits que chez les mères à toutes les doses et à tout moment, quelle que soit la voie d'exposition (rapport moyen d'environ 2:1). Une radioactivité était présente dans le cerveau tant des petits que des mères; les taux étaient toutefois beaucoup plus élevés dans le cerveau des petits (rapport d'environ 6:1 entre les petits et les mères au JPN 18 [JPN 11 pour la dose élevée]).</p> |
| <p>Essai de liaison aux récepteurs des œstrogènes</p> <p>Abamectine</p> <p>Cytosol utérin chez le rat Sprague Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2557845</p>  | <p>Une précipitation s'est produite à <math>10^{-3}</math> M dans les tests 1 et 2 et à <math>10^{-4}</math> M dans le test 3; par conséquent, ces données ont été exclues de l'évaluation.</p> <p>L'abamectine n'a eu aucun effet significatif sur la liaison spécifique des radioliants (liaison de plus de 75 %; non interactive) à des concentrations <math>\leq 10^{-4}</math> M dans les tests 1 et 2, et <math>\leq 10^{-5}</math> M dans le test 3.</p> <p>Classée comme non interactive dans cet essai</p>   |

| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA   | Résultats de l'étude   |
|--|--|
| Essai d'activation transcriptionnelle faisant intervenir le récepteur d'œstrogène $\alpha$ (ERTA)<br><br>Abamectine<br><br>Lignée cellulaire humaine HeLa 9903<br><br>N° de l'ARLA 2557845 | Considérée négative pour l'activation transcriptionnelle des récepteurs d'œstrogène dans ce système d'essais   |
| Essai de liaison aux récepteurs des androgènes<br><br>Abamectine<br><br>Cytosol prostatique chez le rat Sprague Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2557845   | L'abamectine n'a eu aucun effet sur la liaison spécifique du [3H]-ligand (liaison supérieure à 75 %) sur la plage de concentrations allant de $10^{-11}$ à $10^{-4}$ M.<br><br>Classée comme un non-liant dans cet essai   |
| Essai de stéroïdogenèse<br><br>Abamectine<br><br>Lignée cellulaire humaine H295R<br><br>N° de l'ARLA 2557845   | Une cytotoxicité excessive a été observée à des concentrations $\geq 10$ $\mu$ M.<br><br>Aucun changement significatif dans la production de testostérone n'a été observé après incubation avec l'abamectine, quoique la moyenne de l'accroissement ait diminué à la concentration vérifiable la plus élevée.<br><br>Des diminutions significatives de la production d'œstradiol ont été observées dans le test 1 à 0,1 $\mu$ M (diminution de 0,9 fois) et dans les trois tests à 1 $\mu$ M (0,7 fois à 1 $\mu$ M). |
| Essai avec aromatasase<br><br>Abamectine<br><br>Microsomes recombinants humains<br><br>N° de l'ARLA 2557845  | Selon les données provenant de la courbe de réponse moyenne, l'abamectine est classée comme un non-inhibiteur de l'activité de l'aromatase.  |



| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA   | Résultats de l'étude  |
|--|---|
| Essai utérotrrophique (gavage)<br>Abamectine<br>Rates Sprague-Dawley ayant subi une ovariectomie<br>N° de l'ARLA 2557845 | Aucun effet relié à une dose de 2,5 mg/kg p.c./jour<br>Effets à une dose de 7,5 mg/kg p.c./jour : tremblements (tous les animaux, jour 1 ou 2, persistant jusqu'au jour 4 chez trois animaux), corps pâle, substance rouge autour du nez, de la bouche et des membres antérieurs, ↓ de p.c., perte de p.c., ↓ de CA<br>Aucun effet relié à l'une ou l'autre des doses sur le poids de l'utérus (humide ou sec)  |
| Essai de Hershberger (gavage)<br>Abamectine<br>Rats Sprague-Dawley ayant subi une castration<br>N° de l'ARLA 2557845     | <u>Essai agoniste à l'égard des récepteurs androgéniques</u><br>Effets à une dose de 5 mg/kg p.c./jour : ↓ du gpc<br>Aucun effet lié au traitement touchant les organes sexuels annexes des animaux ayant reçu une dose d'abamectine<br><u>Essai antiandrogène :</u><br>Effets à une dose de 5 mg/kg p.c./jour : Euthanasie d'un animal in extremis le jour 6. Les animaux recevant une dose élevée affichaient une perte de p.c., une ↓ de la CA, des tremblements et une substance rouge sur la figure, la bouche ou les membres antérieurs.<br>Aucun changement statistiquement significatif n'a été observé dans au moins deux des cinq tissus sensibles aux androgènes.<br>L'abamectine était considérée négative pour l'androgénicité et l'antiandrogénicité dans le présent essai. |
| Essai sur des femelles pubères (gavage)<br>Abamectine<br>Rats Sprague-Dawley<br>N° de l'ARLA 2557845                     | Aucun effet n'a été observé relativement à la mortalité, aux signes cliniques, au p.c. initial ou final, au gpc, à la consommation alimentaire, au poids des organes, aux paramètres de chimie clinique ou à la pathologie macroscopique.<br>Aucun effet n'a été constaté sur le taux sérique de T4 ou de TSH, ni sur la hauteur des cellules folliculaires de la thyroïde ou de la région du colloïde.<br>↓ du pourcentage de femelles ayant des cycles réguliers à une dose $\geq 0,75$ mg/kg p.c./jour À la nécropsie, moins de femelles en dioestrus et davantage en œstrus (les conséquences toxicologiques sont inconnues).   |

| Type d'étude/animal/<br>N° de l'ARLA   | Résultats de l'étude  |
|--|---|
| Essai sur des mâles pubères<br>(gavage)<br><br>Abamectine<br><br>Rats Sprague-Dawley<br><br>N° de l'ARLA 2557845 | Aucun effet n'a été observé relativement à la mortalité, au p.c., au gpc, au poids des organes ou à la pathologie macroscopique. Les changements observés dans le poids de la thyroïde, des testicules et de la vésicule séminale soit n'étaient pas statistiquement significatifs, soit ne survenaient pas de manière dose-dépendante, et n'étaient pas appuyés par des changements microscopiques dans les mêmes organes.<br><br>Aucun effet observé sur l'âge et le p.c. à la séparation préputiale.<br><br>Aucun effet sur les taux d'hormone thyroïdienne ou de testostérone, ou sur la hauteur des cellules folliculaires de la thyroïde ou de la région du colloïde. |

**Tableau 2. Critères d'effet toxicologique à utiliser dans l'évaluation des risques pour la santé concernant l'abamectine**

| Scénario d'exposition | Étude  | Point de départ et résultat   | FG <sup>1</sup> |
|-----------------------|--|---|-----------------|
| Alimentaire, aiguë    | Étude de neurotoxicité aiguë chez le rat, appuyée par l'étude de 12 semaines chez le chien | DSENO = 0,5 mg/kg p.c.<br>D'après une diminution du réflexe d'écartement à 1,5 mg/kg p.c. chez le rat et la mydriase observée chez le chien à 1,0 mg/kg p.c./jour.        | 300             |
|                       | DARf = 0,0017 mg/kg p.c.   |   |                 |
| Alimentaire, répétée  | Étude de neurotoxicité pour le développement   | DSENO = 0,12 mg/kg p.c./jour<br>D'après une diminution du poids corporel des petits à 0,2 mg/kg p.c./jour dans le cadre de l'étude de neurotoxicité pour le développement | 300             |
|                       | DJA = 0,0004 mg/kg p.c./jour   |   |                 |

<sup>1</sup> FG (facteur global) : total de l'incertitude et des facteurs de la LPA pour les évaluations alimentaires

## References

### A. List of Studies/Information Submitted by Registrant

#### PMRA

#### Document

|               |                  |
|---------------|------------------|
| <b>Number</b> | <b>Reference</b> |
|---------------|------------------|

|         |   |
|---------|---|
| 1238577 | 1984, Reproductive effects of MK-0936 administered orally by gavage to Crl:COBS CD (SD)BR rats for two generations, DACO: 4.5.1 |
|---------|---|

- 1451507 1996, Trimethyltin Chloride: Investigation of Neurotoxicity in Rat Pups Using Morphometrics and Startle Response, DACO: 4.8
- 1863282 2003, Dizocilphine and Mecamylamine: Positive Control Water Maze Study in Rats, DACO: 4.5.13
- 1863284 2003, Motor Activity: Positive Control Study in Rat Pups, DACO: 4.5.14
- 2334849 2006, Abamectin Technical (MK936) - 90 Day Combined Oral Toxicity and Neurotoxicity Study in Rats, DACO: 4.3.1,4.5.13
- 2334852 1989, Effects of ivermectin on reproduction and neonatal toxicity in rats, DACO: 4.5.1,4.5.2
- 2334853 2006, Abamectin Technical (MK936) - Acute Neurotoxicity Study in Rats, DACO: 4.5.12
- 2334855 Lankas, G.R. et al., 1997, P-glycoprotein deficiency in a subpopulation of CG-1 mice enhances avermectin-induced neurotoxicity, Toxicology and Applied Pharmacology 143:357-365. DACO: 4.5.14
- 2334856 2005, Abamectin: Developmental neurotoxicity study in rats final report, DACO: 4.5.14
- 2334857 2006, Abamectin: Developmental Neurotoxicity Study In Rats (MRID 467274-03) Final Report Amendment (Supplement - 001), DACO: 4.5.14
- 2334858 2007, Abamectin Assessment of Developmental Neurotoxicity in Rats Final Report, DACO: 4.5.14
- 2334859 2011, Abamectin DNT Study Dates, DACO: 4.5.14
- 2334860 2004, Abamectin: Developmental Neurotoxicity Study In Rats - Protocol, DACO: 4.5.14
- 2334861 2004, Abamectin: Developmental Neurotoxicity in Rats - Protocol Amendment Number 002, DACO: 4.5.14
- 2334862 2006, Abamectin: Assessment of Developmental Neurotoxicity in Rats - Protocol, DACO: 4.5.14
- 2334867 2005, Avermectin B1A: Comparative Maternal and Pup Exposure Following Dietary and Gavage Dosing in the Rat, DACO: 4.8
- 2334873 N Macdonald, 2007, Potential impact of ABCB1 (p-glycoprotein) polymorphisms on avermectin toxicity in humans, Arch Toxicol 81:553-563. DACO: 4.8
- 2334879 GD Leschziner, T Andrew, M Pirmohamed and Mr Johnson, 2007, ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research, The Parma. J. 7:154-179. DACO: 4.8
- 2334897 S Choudhuri and C D. Klaassen, 2006, Structure, Function, Expression, Genomic Organization, and Single Nucleotide Polymorphism of Human ABCB1 (MDR1), ABCC(MRP), and ABCG2 (BCRP) Efflux Transporters, Int. J. Tox. 25:231-259. DACO: 4.8

- 2529314 2013, Abamectin technical -Local Lymph Node Assay in the Mouse, DACO 4.2.6
- 2529326 2012, Abamectin - A 14-Day Dose Range-Finding Oral (Gavage) Toxicity Study in Juvenile Rats, DACO 4.3
- 2529526 2012, Abamectin A Dose Range-Finding Oral (Gavage) Toxicity Study in Young Adult Rats, DACO 4.3
- 2542644 1996, Revised Report L-652,280: Oral Developmental Toxicity Study in CD-1 Mice, DACO: 4.5.2
- 2334848 2011, Abamectin - DACO 4: Summary of Neurotoxicity Studies and a Rationale in Support of Reduced Uncertainty Factors, DACO: 4.1
- 2334854 2007, Response to US EPA's Questions About 2005 (EPA MRID 46727403) & 2007 (EPA MRID 47116201) Developmental Neurotoxicity Studies with Abamectin Technical in the Rat, EPA Reg. No. 100-895, DACO: 4.5.12
- 657890 1994, Determination of the Magnitude of the Residues of Avermectin B1 and 8,9-Z Avermectin B1 in/on Cucurbits from Abamectin 0.15 EC Applications Made with Ground Equipment, DACO: 7.4.1
- 2334944 2000, Abamectin - Magnitude of the Residue on Avocado, DACO: 7.2.1,7.4.1
- 2334948 2003, Residue Study with Abamectin (MK 936) in or on Papaya in Brazil, DACO: 7.2.1,7.4.1,7.4.2
- 2334949 2003, Residue Study with Abamectin(MK 936)in or on Papaya in Brazil, DACO: 7.2.1,7.4.1,7.4.2
- 2334950 2003, Residue Study with Abamectin(MK 936)in or on Papaya in Brazil, DACO: 7.2.1,7.4.1,7.4.2
- 2334951 2003, Residue Study with Abamectin(MK 936)in or on Papaya in Brazil, DACO: 7.2.1,7.4.1,7.4.2
- 2334952 2000, Abamectin - Magnitude of the Residue on Celeriac (Roots and Tops), DACO: 7.4.1
- 2334953 2006, Abamectin - Magnitude of the Residue In or On Mint (Addendum to MRID 45096706), DACO: 7.4.1
- 2334955 1999, Abamectin - Magnitudes of the Residue In or On Representative Commodities of Crop Group 12: Stone Fruits, DACO: 7.4.1
- 2334956 1999, Abamectin - Magnitude of the Residue In or On Mint, DACO: 7.4.1
- 2334957 1998, Determination of the Magnitude of Residues of Avermectin B1 and 8,9-Z Avermectin B1 In/On the Raw Agricultural Commodity, Plums (including fresh and dried prunes) from Abamectin 0.15 EC Applied with Horticultural Spray Oil by Ground Equipment, DACO: 7.4.1
- 2334969 2000, Abamectin- Magnitude of the residues in or on representative commodities of Crop Group 4: Leafy vegetables, DACO: 7.4.1
- 2334970 1998, Determination of the magnitude of residues of avermectin B1 and 8,9-Z avermectin B1 in or on the raw agricultural commodities leaf

- lettuce and spinach Abamectin 0.15 EC applied with a non-ionic surfactant by ground equipment, DACO: 7.4.1
- 2334971 1999, Abamectin- Magnitude of the residues in or on representative commodities of Crop Group 8: Fruiting vegetables, DACO: 7.4.1
- 2334972 1999, Abamectin- Magnitude of the residues in or on representative commodities of Crop Group 9: Cucurbit vegetables, DACO: 7.4.1
- 2334973 2010, Abamectin SC (A15368D)- Magnitude of the residues in or on cotton final report, DACO: 7.4.1
- 2334974 2011, Abamectin SC (A15368D)- Magnitude of the residues in or on cotton final report, DACO: 7.4.1
- 2352135 2008, Abamectin - Magnitude of the Residues in or on Oranges, Grapefruit and Lemon as Representative Commodities of Citrus, Group 10, DACO: 7.4.1,7.4.2
- 2352139 2009, Abamectin - Magnitude of the Residues in or on Cantaloupe, Cucumber and Summer Squash as Representative Commodities of Cucurbits, Group 9, DACO: 7.4.1,7.4.2
- 2352140 2009, Abamectin - Magnitude of the Residues in or on Tomatoes and Peppers, including Processing as Representative Commodities of Vegetables, Fruiting, Group 8, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.5
- 2352143 2009, Magnitude of the Residues in or on Vegetables, Leafy, Group 4, DACO: 7.4.1,7.4.2
- 2429153 2007, Abamectin - Storage Stability in Crops Stored Deep Frozen for up to Two Years - Final Report, DACO: 7.3
- 2429155 2003, Abamectin: Magnitude of the Residue on Basil, DACO: 7.4.1

## **B. Additional Information Considered**

### **i) Published Information**

#### **1.0 Human and Animal Health**

- 2554310 Lankas, G.R., et al, 1998, Placental P-Glycoprotein Deficiency Enhances Susceptibility To Chemically Induced Birth Defects In Mice, Reproductive Toxicology, Vol. 12, No. 4, pp. 457-463., DACO: 4.5.2
- 2557845 2015, US EPA EDSP Weight of Evidence Analysis of Potential Interaction with the Estrogen, Androgen or Thyroid Pathways – Abamectin., DACO 12.5.4

ISSN : 1911-8015

**8 Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2016**

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.