

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 6 septembre 2017

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à une demande d'avis sur le risque pour les consommateurs lié à la présence de  
résidus d'amitrazé dans les œufs et la viande de volaille**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 25 août 2017 par la direction générale de l'Alimentation pour la réalisation de l'expertise en urgence suivante : demande d'avis sur le risque pour les consommateurs lié à la présence de résidus d'amitrazé dans les œufs et la viande de volaille.

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

A l'occasion des enquêtes que la direction générale de l'Alimentation (DGAI) a diligentées en élevages avicoles dans le cadre de la crise « fipronil », des non conformités ont été relevées en matière de pharmacie vétérinaire sur d'autres substances utilisées pour lutter contre les poux rouges aviaires, en particulier l'amitrazé.

L'amitrazé n'est pas autorisée en Europe en tant que produit phytosanitaire ou biocide, mais est autorisée en tant que médicament vétérinaire pour lutter contre les ectoparasites chez les animaux de compagnie (administré sous forme de solution cutanée ou de spot-on), chez les abeilles (administré sous forme de lanières) et pour les animaux de rente (bovins, ovins, porcins et caprins administré sous forme de pulvérisation cutanée). Les limites maximales de résidus (LMR) « médicament vétérinaire » (règlement 470/2009<sup>1</sup>) s'appliquant aux denrées issues des animaux de production traités (i.e viande et abats, lait et miel) sont résumées dans l'Annexe 1. En ce qui concerne les œufs, aucune LMR « médicament vétérinaire » n'étant actuellement disponible, la seule limite pouvant s'appliquer est la limite de quantification de la méthode analytique : 0,01 mg/kg d'aliment.

---

<sup>1</sup> Règlement (CE) n°470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n°2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil

L'amtiraze aurait été utilisé dans les bâtiments d'élevages vides pendant la phase de vide sanitaire. Ces pratiques interrogent sur la possibilité de présence de résidus de ces substances dans les œufs et la viande des animaux qui y auraient été exposés, et par conséquent sur les ovoproduits et produits carnés qui seraient produits à partir de ces œufs ou viandes.

Dans ce contexte, la DGAI demande à l'Anses d'évaluer le risque pour le consommateur qui découlerait de la présence de résidus dans les denrées issues d'élevages de poules pondeuses. L'Anses indiquera, le cas échéant, s'il existe un seuil en deçà duquel le risque serait acceptable.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

La question relative à cette demande d'avis en urgence a été instruite par la Direction de l'évaluation des risques de l'Anses (DER), au sein de l'Unité évaluation des risques liés aux aliments (UERALIM) avec des contributions de la Direction de l'évaluation des produits réglementés, l'Agence nationale du médicament vétérinaire et la Direction alerte et veille sanitaires.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## **3. DONNEES TOXICOLOGIQUES**

### **3.1. Profil toxicologique**

Les données ci-dessous reflètent les conclusions de l'évaluation dans le cadre de la procédure européenne pour l'approbation des substances actives phytopharmaceutiques selon la directive 91/414/EEC<sup>2</sup> de 2004. Il est à noter que les valeurs de références décrites ci-dessous n'ont pas été validées au niveau européen, la substance n'ayant pas été approuvée.

Cette évaluation demeure toutefois la plus récente disponible dans les cadres réglementaires relatifs aux produits phytopharmaceutiques ou biocides, dans la mesure où la décision 2007/565/CE<sup>3</sup> de la Commission du 14 août 2007 fait état de l'absence de dépôt de dossier pour cette substance en tant que substance active biocide aux échéances fixées.

Une classification harmonisée est par ailleurs disponible (Règlement (CE) No 1272/2008<sup>4</sup>).

#### **3.1.1. Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination (Toxicocinétique)**

Après une administration orale unique d'amtiraze radiomarqué à des rats, des souris, des chiens, des babouins et des hommes, il a été démontré que le composé est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et rapidement excrété par l'urine, et dans une moindre mesure par les selles.

<sup>2</sup> Directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

<sup>3</sup> Décision n° 2007/565/CE du 14/08/07 concernant la non-inscription, à l'annexe I, I A ou I B de la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits biocides, de certaines substances devant faire l'objet d'un examen dans le cadre du programme de travail de dix ans visé à l'article 16, paragraphe 2, de ladite directive

<sup>4</sup> Règlement n°1272/2008 du 16/12/08 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006

Sur la base d'autres études animales, l'absorption d'amitraze par la voie cutanée se situe entre 3 et 12% chez le rat et 4 à 9,5% chez le porc.

Des études de métabolisme chez les rats, les chiens et les Hommes ont montré que la proportion de chaque métabolite était largement similaire. Chez le rat, les principaux métabolites trouvés dans l'urine après une administration orale unique et répétée de <sup>14</sup>C-amitraze sont le BTS 39098 [acide 4-formamido-m-toluique], FBC 31158 [acide 4-acéto-orido-toluique] et BTS 27271 [N-méthyl-N'-(2,4-diméthylphényl) formamidine], qui représentent ensemble 32% de l'excrétion urinaire.

### **3.1.2.Toxicité aiguë - irritation - sensibilisation**

L'administration par voie orale d'amitraze montre une toxicité aiguë modérée (la dose létale 50 – DL<sub>50</sub> – par voie orale chez le rat est de 600 mg/kg), le chien étant plus sensible que le rat (DL<sub>50</sub> = 100 mg/kg). La symptomatologie clinique chez le rat, la souris et le chien est principalement constituée de symptômes nerveux.

L'amitraze est classé (Règlement (CE) n°1272/2008<sup>4</sup>) : H302, H317, nocif par voie orale, sensibilisant cutané.

### **3.1.3.Toxicité sub-chronique**

Dans des expériences de toxicité à moyen terme (90 jours) chez des rats, des souris et des chiens, l'amitraze a montré des effets au niveau du système nerveux central (SNC, perturbation du comportement) après une administration orale. Des effets comparables ont été observés dans l'étude cutanée subaiguë chez le lapin et dans une étude d'inhalation subaiguë chez le rat. Des altérations histopathologiques au niveau du système nerveux n'ont pas été observées. En outre, des signes de toxicité hépatique (augmentation du poids du foie et de la taille des hépatocytes) ont été observés dans les études par voie orale chez le rat et le chien.

En raison du fait que les études orales et cutanées sus-citées n'étaient pas conformes aux lignes directrices internationales en vigueur lors de l'examen du dossier, une évaluation complète de la toxicité à court terme et l'établissement de NOEL (no observed effect level) orale et dermique respectivement, n'a pas été possible. Une NOAEL (no observed adverse effect level) de 3 mg/kg/j a été proposée pour la voie orale chez le rat et une LOAEL (lowest observed adverse effect level) de 0,25 mg/kg pc/j pour le chien.

### **3.1.4.Génotoxicité**

Le potentiel mutagène de l'amitraze a été étudié dans des systèmes de test *in vitro* et *in vivo*. Aucun de ces essais n'a mis en évidence un potentiel mutagène de l'amitraze technique.

### **3.1.5.Toxicité chronique et cancérogénèse**

Dans les études de toxicité chronique, l'administration d'amitraze *via* l'alimentation a entraîné chez les trois espèces (rat, souris, chien) des signes d'effets neuropharmacologiques comme des troubles du comportement et chez la souris des effets sur le foie, l'hypophyse, l'utérus et les ovaires. De plus, chez les souris femelles traitées avec 400 ppm une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires a été observée.

Selon la directive 67/548 CEE<sup>5</sup>, une proposition de classement de l'amitraze comme R40 (H350) a été faite dans la monographie mais n'a pas été entérinée. Par contre un classement H373 (toxicité pour les organes catégorie 2, exposition répétée) a été retenu selon le règlement n°1272/2008<sup>4</sup>.

<sup>5</sup> Directive 67/548/CEE du Conseil, du 27 juin 1967, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

### **3.1.6.Toxicité sur la reproduction**

Dans une étude multigénérationnelle, l'amitraze n'a pas eu d'effet sur la fertilité, la gestation, la parturition, l'organogenèse ou la croissance et le développement de la progéniture sur 3 générations chez le rat jusqu'à une dose de 20 mg / kg pc. Une NOEL globale de 1,6 mg / kg de poids corporel a été proposée.

Dans une étude de tératogénèse chez le rat, une NOEL de 7,5 mg / kg pc / jour pour les fœtus et la toxicité maternelle a été proposée. Le taux de grossesse, les taux d'implantation, le nombre moyen de fœtus et les poids fœtaux moyens n'ont pas été influencés.

Dans l'étude de tératogénèse chez le lapin une NOEL pour la toxicité embryo-foetale a été proposée à 6 mg / kg pc, une NOEL pour la toxicité maternelle n'a pas pu être établie, mais une LOEL a été estimée à 3 mg / kg pc.

### **3.1.7.Neurotoxicité**

Aucune étude de neurotoxicité n'est disponible dans le dossier qui avait été présenté. Cependant des signes clairs de symptômes neurotoxiques cliniques, y compris des troubles du comportement observés dans les études sub-chroniques et chroniques, ont été mis en évidence.

### **3.1.8.Etudes sur les métabolites**

Certaines études toxicologiques (études aiguës, sub-chroniques et mutagénicité) ont été menées avec le métabolite BTS 27271, [N-méthyl-N'-(2,4-diméthylphényl) formamidine] (premier métabolite d'amitraze chez les animaux et les plantes, et également une impureté dans l'amitraze technique), BTS 28369 [acide 4-amino-3-méthylbenzoïque] et BTS 27919, [N- (2,4-diméthylphényl) formamide].

Les résultats des études de toxicité à court terme avec le BTS 28369 indiquent que celui-ci est moins toxique que le composé parent.

Les études avec le BTS 27271 ont montré des résultats similaires à ceux observés dans les études avec de l'amitraze technique, bien que les NOEL de ce métabolite soient inférieures, ce qui indique une activité plus importante. Cette constatation d'une plus grande toxicité pour le BTS 27271 par rapport à l'amitraze est également conforme aux résultats de leurs études comparatives de toxicité aiguë.

Les métabolites BTS 27271, BTS 28369 et BTS 24868 ont donné des résultats négatifs dans les systèmes de test de mutagénicité *in vitro*.

En conclusion, dans un certain nombre d'études de toxicité par voie orale sub-chronique avec l'amitraze chez les souris, les rats et les chiens, le chien semble être l'espèce la plus sensible avec la dépression du SNC comme effet prédominant. Les études de toxicité sub-chronique avec des métabolites de l'amitraze ont montré que le BTS 25369 est beaucoup moins toxique, alors que la toxicité du BTS 27271 est comparable à celle du composé parent avec des NOEL inférieures.

### **3.1.9.Valeurs toxicologiques de référence proposées pour la substance active amitraze**

#### **Dose journalière admissible (DJA)**

La DJA proposée dans la monographie 2004 est de 0,003 mg/kg pc/jour. Elle a été calculée sur la base de la NOEL la plus basse observée dans les études de toxicité orale à long terme chez le chien (espèce la plus sensible) sur la base d'effets observés sur le système nerveux central avec un facteur de sécurité de 100.

#### **Dose de référence aiguë (ARfD)**

Aucune ARfD n'a été proposée dans la monographie 2004. Par contre dans son avis sur les LMR l'EFSA (2016) mentionne une ARfD de 0,01 mg/kg/pc sur la base de l'étude de 2 ans chez le chien

et d'effets observés sur le système nerveux central avec un facteur de sécurité de 25, étayée par des données humaines.

Sur la base de la revue des données toxicologiques du dossier déposé pour l'approbation des substances actives phytopharmaceutiques selon la directive 91/414/EEC<sup>2</sup> de 2004 et compte tenu du caractère non génotoxique démontré de la molécule, la valeur toxicologique retenue pour évaluer le risque aigu (ARfD) est fixée à 0,01 mg/kg de poids corporel (pc).

Dans la mesure où à ce jour il apparaît que les contaminations des œufs et ovoproduits semble ne résulter que d'un mésusage, et donc ne conduire qu'à des expositions ponctuelles, les conclusions présentées ci-après ont porté sur le seul risque aigu.

### **3.2. Cas rapportés au réseau des centres antipoison**

Des expositions à des produits à base d'amitrazé, utilisés comme médicament vétérinaire (Tactic<sup>®</sup>, Ectodex solution cutanée<sup>®</sup>, Apivar<sup>®</sup>) sont régulièrement rapportées au réseau des centres antipoison (190 cas entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 24 août 2017). Elles sont majoritairement accidentelles (88%), par ingestion (2/3 des cas) et concernent de jeunes enfants (31% des cas étaient âgés de moins de 5 ans). A noter que 30% des cas rapportés étaient survenus dans les Départements ou collectivités d'outre-mer.

Les ingestions accidentelles d'un produit à base d'amitrazé étaient graves dans une proportion importante des cas (30%), ces cas présentant des signes cardiovasculaires (bradycardie, hypotension artérielle) et neurologiques (sommolence, coma) associés. Le produit ingéré avait été souvent déconditionné (41% des cas graves).

Les détails de cette analyse sont en Annexe 2.

## **4. EVALUATION DU RISQUE LIÉ À LA CONSOMMATION D'ŒUFS CONTAMINÉS OU DE PRODUITS TRANSFORMÉS CONTENANT DES ŒUFS**

### **4.1. Consommation d'œufs ou d'omelette**

Les données de consommation utilisées proviennent d'une étude individuelle et nationale sur les consommations alimentaires INCA2 (Afssa, 2009<sup>6</sup>).

Cette étude s'est déroulée en trois vagues entre fin 2005 et avril 2007 afin de tenir compte des variations saisonnières. Deux populations distinctes ont été incluses dans l'étude : les enfants de 3 à 17 ans et les adultes de 18 à 79 ans. Le recueil des consommations alimentaires a été réalisé avec un carnet de consommation de 7 jours consécutifs. Cette méthodologie était nécessaire pour réaliser des évaluations de risque, chronique sur longue période et aiguë sur courte période. Chaque journée était décomposée en 3 repas et 3 prises inter-repas.

Pour chaque prise ou repas, le participant devait décrire le détail de tous les aliments et boissons consommés, estimer la quantité consommée à l'aide d'un manuel de photographies de portions, ou de mesures ménagères ou encore de grammages ou volumes unitaires, et indiquer les informations sur le type de produit (industriel/fait maison, frais/boîtes de conserve/surgelé, enrichi/allégé ou non).

<sup>6</sup> Afssa (2009). INCA2. Étude individuelle nationale des consommations alimentaires. Coordinateur L. Lafay.

Les informations recueillies sur les carnets de consommation alimentaire et de compléments ont été vérifiées et harmonisées par des diététiciennes. La codification des aliments a reposé sur la nomenclature INCA2 en 43 groupes créée spécifiquement pour l'étude et enrichie par rapport à la version précédente utilisée dans l'étude INCA1. Cette nomenclature est compatible avec celle de la composition nutritionnelle des aliments du Centre d'information sur la qualité des aliments (CIQUAL) de l'Afssa.

Le tableau 1 présente la consommation d'œuf (sous forme œuf et omelette), par portion, journalière divisée par le poids corporel, pour les adultes et les enfants.

Tableau 1 : consommation d'œuf (sous forme œuf et omelette), par portion journalière (g) divisée par le poids corporel (kg pc), pour les adultes et les enfants.

Œufs + omelette	Portion moyenne g/kg pc/j	97,5 <sup>ème</sup> centile g/kg pc/j	Portion maximale g/kg pc/j
Adultes (18 ans et plus)	1,45	3,85	7,66
Enfants (3-17 ans)	2,66	7,69	20,83
Enfants 1-3 ans)	2,07	7,87	10,00

Dans un scénario théorique, il est possible d'estimer, à partir des données françaises de consommation, la concentration en amitraze dans les œufs à ne pas dépasser pour que l'exposition reste inférieure à la valeur toxicologique de référence aiguë (ARfD de 0,01 mg/kg pc). Sur la base de la consommation maximale pour les enfants de 3-17 ans (20,83 g/kg pc/j), cette concentration serait de 0,48 mg/kg d'œuf pour la somme de l'amitraze et son métabolite 2,4 – dimethylaniline exprimé en amitraze.

Il est également possible d'estimer le nombre d'œufs pouvant être consommés (Tableau 2) pour que l'exposition reste inférieure à la valeur toxicologique de référence aiguë (ARfD). En l'absence de données françaises de contamination des œufs par l'amitraze, ce calcul peut être fait avec la valeur de concentration maximale calculée ci-dessus (0,48 mg/kg).

Tableau 2 : Nombre d'œufs pouvant être consommés pour que l'exposition reste inférieure à la valeur toxicologique de référence aiguë (ARfD).

Œufs* + omelette	Poids corporel moyen (kg)	Concentration maximale** (mg/kg d'œuf)	Nombre d'œufs
Adultes	70	0,48	≤ 26
Enfants de 11 à 17 ans	54	0,48	≤ 20
Enfants de 3 à 10 ans	25	0,48	≤ 9
Enfants de 3 ans	14,5	0,48	≤ 5
Enfants de 1 à 3 ans	12,4	0,48	≤ 4

\* poids moyen d'un œuf = 50 g

\*\* pour la somme amitraze et son métabolite 2,4 – dimethylaniline exprimé en amitraze

## 4.2. Consommation d'ovoproduits

Les groupes d'aliments susceptibles de contenir des œufs ou ovoproduits sont :

- Pâtes

- Biscuits sucrés ou salés et barres
- Condiments et sauces
- Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés
- Pâtisseries et gâteaux
- Pizzas, quiches et pâtisseries salées
- Plats composés
- Sandwiches, casse-croûte

Les quantités de ces aliments consommées par jour et par individu exprimées en grammes et les poids corporels (pc en kg) des consommateurs ont été extraits de la base de données de l'étude INCA2<sup>2</sup>. À partir de ces données, la consommation journalière de ces produits a été estimée pour les enfants de 3 à 17 ans et pour les adultes (>17 ans). Pour chaque individu la somme des quantités de ces aliments consommés par jour est calculée.

S'agissant des enfants de 1 à 3 ans, les données de consommation sont issues de l'enquête bébés-SFAE (Fantino et Gourmet, 2008). Les groupes d'aliments retenus pour les enfants de 1 à 3 ans sont :

- Biscuits, Gâteaux, Viennoiseries
- Pâtes
- Pain, Pain de mie, Biscottes
- Plats composés
- Entremets, crèmes desserts

Le tableau 3 présente la répartition des consommations.

Tableau 3 : Consommation d'aliments susceptibles de contenir des œufs ou ovoproduits pour les enfants de 1 à 3 ans, de 3 à 17 ans et les adultes (>17 ans).

Consommation	Age	5 <sup>ème</sup> centile	Médiane	97,5 <sup>ème</sup> centile	99 <sup>ème</sup> centile
Quantité en g/individu/jour	1 à 3 ans	16	136	391	444
	3 à 17 ans	170	460	997	1231
	>17 ans	200	495	1182	1370
Quantité en g/kg poids corporel/jour	1 à 3 ans	1.42	10,76	35,48	39,15
	3 à 17 ans	3.64	13,72	31,75	37,59
	>17 ans	3,01	7,36	16,68	20,98

Dans un scénario théorique, il est possible d'estimer, à partir des données françaises de consommation des aliments susceptibles de contenir des œufs ou ovoproduits, la concentration en amitraze dans ces aliments à ne pas dépasser pour que l'exposition reste inférieure à la valeur toxicologique de référence aiguë. Selon ce scénario une concentration en amitraze inférieure à 0,31 mg/kg d'aliments n'entraînerait pas une exposition supérieure à l'ARfD pour 97,5% des consommateurs âgés de 3-17 ans. Pour protéger plus de 99% des consommateurs âgés de 3-17 ans, cette concentration doit être inférieure à 0,26 mg/kg d'aliments. Pour protéger plus de 99% des enfants de 1 à 3 ans, la concentration ne doit pas dépasser 0,25 mg d'amitraze /kg d'aliments.

Dans un scénario où un individu consomme des aliments susceptibles de contenir des œufs ou ovoproduits contaminés en amitraze avec une concentration égale à 0,25 mg/kg d'aliments, il faudra consommer des quantités supérieures à 400 g pour qu'un enfant pesant 10 kg soit exposé à une dose supérieure à l'ARfD.

Le tableau 4 donne les quantités d'aliments consommés à ne pas dépasser en fonction du poids corporel.

Tableau 4 : Quantité d'aliment pouvant être consommés pour que l'exposition reste inférieure à la valeur toxicologique de référence aiguë (ARfD) en fonction du poids du consommateur.

Poids corporel (kg)	Concentration maximale (mg/kg d'aliments*)	Quantité d'aliments à ne pas dépasser par jour (g)
10	0,25	400
20	0,25	800
30	0,25	1200
40	0,25	1600
50	0,25	2000
60	0,25	2400
70	0,25	2800
80	0,25	3200

\* aliments susceptibles de contenir des œufs ou ovoproduits

Ces scénarii sont maximalistes car ils admettent que les aliments sont consommés le même jour et sont tous contaminés avec de l'amitrazé.

## 5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Sous l'hypothèse d'un caractère ponctuel de la présence d'amitrazé dans les œufs, les conclusions sont basées uniquement sur un risque sanitaire aigu. En l'absence de données de contamination des œufs par l'amitrazé, des calculs théoriques sur la base du régime alimentaire de la population en France permettent de déterminer des concentrations dans les œufs et les denrées contenant des œufs au-delà desquelles le risque sanitaire ne peut être exclu.

Ainsi, il a été calculé qu'une concentration maximale d'amitrazé de 0,48 mg/kg d'œufs entraîne une exposition inférieure à la dose de référence toxicologique aiguë y compris pour les forts consommateurs d'œufs. Par ailleurs une concentration maximale dans les denrées contenant des œufs fixée à 0,25 mg/kg de produit permet de protéger plus de 99% de la population.

Enfin, l'Anses rappelle que le respect des limites maximales de résidus vise à protéger les consommateurs des risques pour la santé à court ou long terme, liés à une exposition unique ou répétée. Ainsi les produits dont la concentration en amitrazé dépasserait la LMR (ou la limite de quantification de la méthode analytique en l'absence de LMR fixée) ne devraient pas être commercialisés ni maintenus sur le marché.

Il conviendra de déterminer si l'exposition de la population à plus long terme a pu être possible, et le cas échéant déterminer si un risque chronique ou subchronique doit être évalué.

Dr Roger Genet



## **MOTS-CLES**

Amitraze, œufs  
Amitraz, eggs

## **BIBLIOGRAPHIE**

Fantino M et Gourmet E (2008) "Apports nutritionnels en France en 2005 chez les enfants non allaités âgés de moins de 36 mois." Arch Pediatr 15 (4):446-55. doi: 10.1016/j.arcped.2008.03.002.

**ANNEXES**

**Annexe 1 : Limite maximale de résidus applicables à l'amitrazé**

Somme de l'amitrazé et de tous les métabolites contenant le radical 2,4-DMA, exprimée en amitrazé	Bovins	200 µg/kg	Graisse
		200 µg/kg	Foie
		200 µg/kg	Reins
		10 µg/kg	Lait
	Ovins	400 µg/kg	Graisse
		100 µg/kg	Foie
		200 µg/kg	Reins
		10 µg/kg	Lait
	Caprins	200 µg/kg	Graisse
		100 µg/kg	Foie
		200 µg/kg	Reins
		10 µg/kg	Lait
	Porcins	400 µg/kg	Peau + graisse
		200 µg/kg	Foie
		200 µg/kg	Reins
	Abeilles	200 µg/kg	Miel

Extrait : règlement (UE) n°37/2010 modifié de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale

Aucune LMR « médicament vétérinaire » (règlement 470/2009) n'étant actuellement disponible pour les œufs, la seule limite pouvant s'appliquer est la limite de quantification de la méthode analytique : 0,01 mg/kg d'aliment.

## Annexe 2 : Cas rapportés au réseau des centres antipoison du 1<sup>er</sup> janvier 2000 au 24 août 2017

Afin d'étudier le risque pour les consommateurs lié à la présence de résidus d'amitrazé dans les œufs et la viande de volailles, une étude des cas d'exposition humaine à l'amitrazé a été réalisée par la mission Toxicovigilance de l'Anses et les experts du réseau des centres antipoison (CAP), à partir des cas d'exposition rapportés au réseau des CAP.

### **1. L'amitrazé : aspects chimiques et présentations**

L'amitrazé est une formamidine synthétisée en 1969 (CASN : 33089-61-1), utilisée initialement comme acaricide et insecticide, de toxicité intermédiaire (DL50 rat orale : 800 mg/kg). L'amitrazé est commercialisée sous forme pulvérulente notamment en présentation sous forme de lanières à insérer dans les ruches ou, le plus souvent, sous forme liquide émulsifiable en solution dans des solvants pétroliers du fait de son caractère faiblement hydrosoluble (0.1 mg/L) associés à un tensio-actif. Elle est instable et facilement hydrolysée à pH 7. Elle n'est actuellement commercialisée que sous forme de médicaments vétérinaires acaricides (à des concentrations de 5 à 12,5 % masse) avec une AMM chez les ruminants, les porcs et les abeilles. Elle est interdite comme phytopharmaceutique.

### **2. Cinétique, métabolisme et mode d'action toxique**

Son mode d'action toxique chez l'homme est connue depuis les années 70 : c'est un agoniste  $\alpha$ 2-adrénergique central et périphérique. La NOAEL par voie orale chez l'homme pour une prise unique d'amitrazé est de 0,125 mg/kg/j et la LOAEL de 0,25 mg/kg/J. Dans ce dernier cas des effets à type de bouche sèche, somnolence, baisse de la température corporelle et bradycardie ont été rapportées et pouvaient durer jusqu'à 12h.

La cinétique d'absorption est rapide, l'amitrazé est très bien absorbé par la peau (biodisponibilité de l'ordre de 50%) et la muqueuse digestive. En cas d'expositions aiguës supérieures à 0,25 mg/kg, les troubles apparaissent rapidement dans les deux heures. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 4 heures. La molécule est éliminée majoritairement dans les urines et les selles sous forme inchangée. Le métabolite principal est la N-méthyl-N'-(2,4-xylyl) formamidine, détectable dans les urines plusieurs jours après l'exposition. D'autres métabolites comme la 2,4 diméthylaniline sont également présents.

Du fait de l'affinité pour les récepteurs  $\alpha$ 2-adrénergiques, l'action toxique aiguë est essentiellement le reflet de leur stimulation ; la stimulation des récepteurs centraux conduit à une sédation du système nerveux (troubles de la conscience, somnolence, coma), à une diminution du tonus sympathique (hypotension, bradycardie, myosis) et à une diminution de la sécrétion des glandes exocrines (sécheresse des muqueuses) ; la stimulation périphérique conduit à la diminution de la sécrétion d'insuline, de la rénine, de la libération de noradrénaline au niveau présynaptique, à la diminution du péristaltisme intestinal et à l'augmentation de l'agrégation plaquettaire. En outre, l'amitrazé a un effet irritant et sensibilisant.

Les solvants utilisés (hydrocarbures) contribuent à la toxicité notamment du fait de leur effet anesthésique général et de leur effet irritant sur la peau et les muqueuses.

### **3. Matériel et méthodes**

Les mélanges contenant de l'amitrazé comme principe actif ont été recherchés dans la base des produits et compositions (BNPC) du système d'information des centres antipoison (SICAP) : 15 mélanges commerciaux ont été identifiés (cf tableau I). Certains cas référençant directement la substance, la substance « amitrazé » a été ajoutée à la liste des agents susceptibles d'être référencés en cas.

Les cas d'exposition, avec ou sans symptôme, toute gravité et circonstance d'exposition confondues, ont été extraits du SICAP entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 24 août 2017.

Les cas ont été étudiés en fonction de leur voie d'exposition, circonstance de survenue et gravité<sup>7</sup>.  
Tableau I : Agents contenant de l'amitrazé référencés en BNPC.

NAGENT	LIBELLE	TYPE
3121988	APIVAR	Mélange
2001743	BIOCANI TIQUE COLLIER ANTIPARASITAIRE SPECIAL TIQUES POUR CHIENS	Mélange
29822	BUMETRAN	Mélange
3239731	CERTIFECT 268 MG/241.2 MG/320 MG SOLUTION POUR SPOT-ON POUR CHIENS 20-40 KG	Mélange
3207950	CERTIFECT 402 MG/361.8 MG/480 MG SOLUTION POUR SPOT ON POUR CHIENS 40-60 KG	Mélange
3012953	ECTODEX SOLUTION CUTANEE	Mélange
309	MAITAC	Mélange
2010124	MAITAC 20	Mélange
3020046	MAITAC 20 HF	Mélange
2007281	PREVENTIC COLLIER	Mélange
3178046	PROMERIS DUO SPOT ON CHIEN	Mélange
22110	SCOPE	Mélange
25614	TAKTIC	Mélange
320	TUDY	Mélange
22107	ZIPAK	Mélange
900136	AMITRAZE	Substance

#### **4. Résultats**

Au total, 190 cas d'exposition à un agent à base d'amitrazé ont été rapportés au réseau des centres antipoison (CAP) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 24 août 2017.

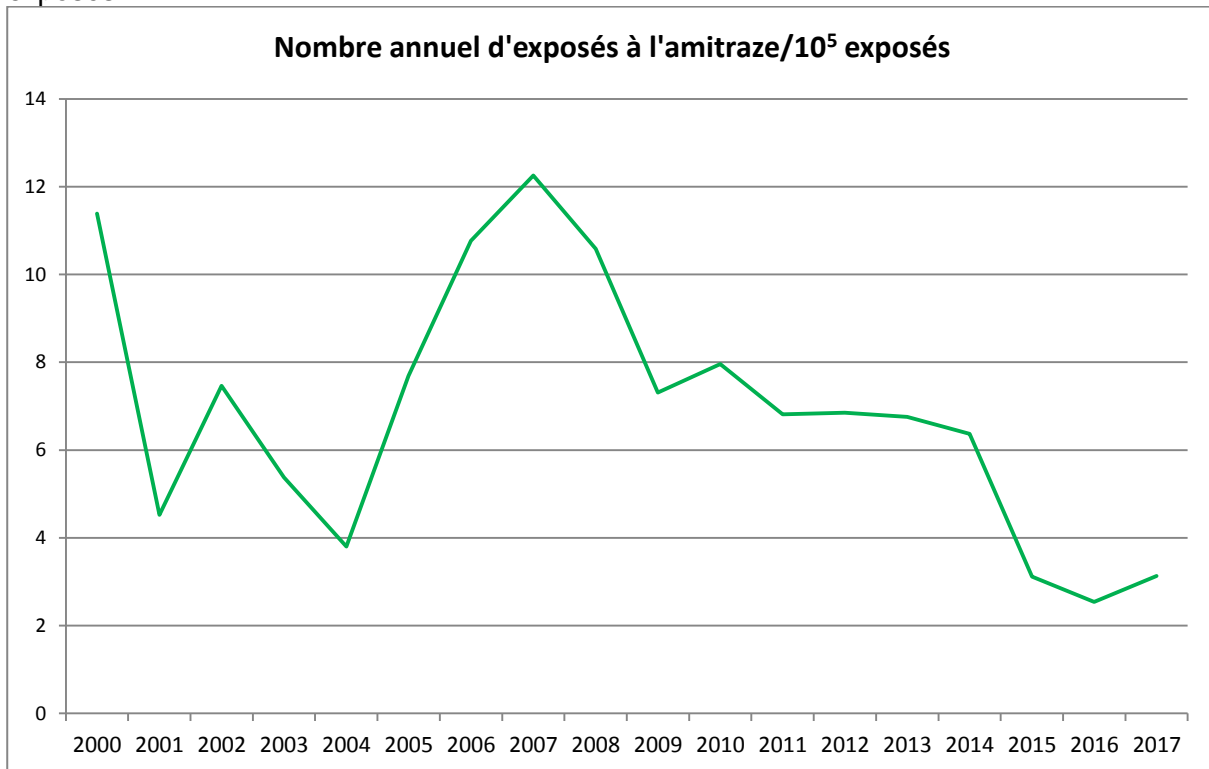
Le sexe ratio H/F était de 1,3. Les cas étaient âgés en moyenne de 28,4 ans (médiane égale à 27 ans) ; 30,5% des cas (58 cas) étaient âgés de moins de 5 ans.

Le nombre de cas par an variait de 3 à 18 (cf figure I) : si ce nombre était supérieur ou égal à 10 de 2005 à 2014, moins de 10 cas par an ont été observés depuis 2015 (6 cas en 2015, 5 cas en 2016 et 4 cas de janvier à août 2017).

Les cas étaient survenus dans les Départements ou collectivités d'outre-mer (DOM-COM) pour 30,0% d'entre eux (57 cas).

<sup>7</sup> La gravité a été évaluée à l'aide du Poisoning Severity Score (ref : Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. 1998. Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning. J Toxicology - Clinical Toxicology; 36:205-13.), adapté pour la Toxicovigilance.

Figure 1 : Evolution du nombre annuel d'exposés à l'amitraze connus des CAP pour 100000 exposés.



La circonstance d'exposition était principalement accidentelle (168 cas, 88,4%), dont 21 cas de circonstance professionnelle, ou liée à une tentative de suicide (17 cas, 8,9%). Deux cas de mésusage non suicidaire ont été rapportés. Enfin, 3 cas étaient de circonstance indéterminée.

Les cas ont été exposés par voie orale, seule ou associée à une autre voie (cutanée ou respiratoire), pour 62,6% d'entre eux (119 cas). Parmi les cas exposés par voie orale, 63,0% (75 cas) présentaient des symptômes d'imputabilité non nulle avec une exposition à l'amitraze. Pour les 71 cas restants (37,4%), aucune exposition orale n'était rapportée : la voie d'exposition était exclusivement oculaire, cutanée, respiratoire, nasale, ou par injection ; à noter que ces cas étaient symptomatiques d'imputabilité non nulle pour 66,2% d'entre eux (47 cas).

Les voies d'exposition autres que la voie orale n'étant pas pertinentes pour l'étude des effets de l'amitraze présent dans des produits alimentaires, les cas exposés exclusivement par une autre voie que la voie orale n'ont pas été pris en compte dans la suite de l'analyse.

#### **Etude des cas d'intoxication par voie orale (seule ou associée à une autre voie)**

Parmi les 75 cas symptomatiques d'imputabilité non nulle exposés par voie orale, 64 cas ont été exposés uniquement à un des mélanges commerciaux identifiés : il s'agissait du produit Tactic<sup>®</sup> dans 39 cas, Ectodex solution cutanée<sup>®</sup> dans 10 cas, et Apivar<sup>®</sup> dans 2 cas. Treize cas référençaient la substance sans que le mélange concerné ait été précisé. Parmi ces 64 cas, 56 ont été exposés accidentellement ; 7 autres cas étaient liés à une tentative de suicide et 1 cas était de circonstance indéterminée.

Les 11 autres cas étaient exposés à un des produits sélectionnés à base d'amitraze ainsi qu'à d'autres agents (médicaments, alcool...).

- *Etude des 56 cas d'intoxication accidentelle par ingestion d'un agent unique à base d'amitraze :*

Le sexe ratio H/F était de 2,2. L'âge médian était de 4 ans ([Q1-Q3]=2-41 ans), et l'âge moyen ( $\pm$ écart-type) égal à 21,6 ans ( $\pm$ 24,2 ans), variant de 1 à 89 ans ; 50,9% étaient âgés de moins de 5 ans (28 cas).

Les cas étaient survenus dans les DOM-COM pour 44,6% d'entre eux (25 cas).

L'agent était codé Taktic<sup>®</sup> dans 31 cas, Ectodex solution cutanée<sup>®</sup> dans 10 cas, Apivar<sup>®</sup> dans 2 cas et « amitraze » dans 13 cas.

En termes de gravité, les cas étaient bénins (PSS1) pour 67,9% d'entre eux et graves (PSS2 et PSS3) pour 30,3%. Un décès a été observé dans un cas (1,8%) (Tableau II).

Tableau II : Répartition de la gravité des cas d'intoxication accidentelle à un agent à base d'amitraze.

Gravité	Fréquence	Pourcentage
Faible (PSS1)	38	67,9
Modérée (PSS2)	14	25,0
Forte (PSS3)	3	5,3
Décès (PSS4)	1	1,8
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Etude des cas accidentels bénins (PSS1) : 38 cas

Les cas étaient âgés de 1 à 85 ans (médiane égale à 12 ans), et avaient été exposés aux produits Taktic<sup>®</sup> (18 cas), Ectodex solution cutanée<sup>®</sup> (8 cas) et Apivar<sup>®</sup> (2 cas), ou à l'agent « amitraze » (10 cas).

Un cas pouvait présenter plusieurs symptômes, de type digestif (nausées -2 cas, vomissements -6 cas, douleur ou irritation oropharyngée -5 cas), respiratoire (toux -3 cas), ou neurologique (légère somnolence, sans signes cardiovasculaire associé -16 cas).

A noter que le produit avait été déconditionné dans 5 cas (13,2%).

Etude des cas accidentels graves (PSS2 et PSS3) : 17 cas

Les cas graves étaient âgés de 1 à 76 ans. L'âge médian était de 2,2 ans, plus jeune que celui des cas bénins. Les cas graves avaient été exposés aux produits Taktic<sup>®</sup> (12 cas), Ectodex solution cutanée<sup>®</sup> (2 cas) ou à l'agent « amitraze » sans précision du mélange commercial (3 cas).

Les symptômes rapportés étaient caractérisés par une atteinte cardiovasculaire (bradycardie, hypotension artérielle, état de choc), neurologique (sommolence, obnubilation, coma) et oculaire (myosis) :

- 12 cas ont présenté au moins un signe cardio-vasculaire : bradycardie pour 11 cas, associée à une hypotension artérielle pour 3 cas, et choc cardio-vasculaire dans 1 un autre cas ;
- 14 cas au moins un signe neurologique : somnolence dans 5 cas, et coma pour 9 autres cas ;
- et 10 cas ont présenté un myosis.

Au total, 10 cas ont présenté des signes neurologiques et cardiovasculaires associés, parmi lesquels 7 présentaient également un myosis.

D'autres symptômes ont été rapportés en lien avec le coma et/ou une inhalation du produit : signes respiratoires (détresse respiratoire pour 1 cas, pneumopathie d'inhalation pour 1 autre cas, dyspnée pour 2 autres cas). Enfin, 4 cas ont présenté des signes digestifs (vomissements 3 cas, dysphagie 1 autre cas).

Le produit avait été déconditionné dans 7 cas (41,2%).

Les 3 cas de gravité forte (PSS3) correspondaient, pour le premier, à un garçon de 1 an qui avait ingéré 10 mL, en juillet 2000, le produit Ectodex solution cutanée<sup>®</sup>. Il a présenté une bradycardie

associée à un myosis, une somnolence puis des pauses respiratoires nécessitant une intubation et assistance respiratoire, d'évolution favorable. Vingt heures après l'ingestion du mélange le dosage d'amitrazé dans le sérum et les urines était négatif mais les concentrations de 2,4 diméthylaniline étaient respectivement de 2,7 µg/L et de 8,2 µg/L.

Le deuxième cas correspondait à un garçon de 2 ans, exposé en Martinique, qui avait ingéré en juillet 2012 une quantité inconnue de Taktic®. Le produit avait été déconditionné et mis au réfrigérateur dans une bouteille de soda, et aurait été utilisé « pour nettoyer les bœufs ». L'enfant a présenté un choc vasculaire, évoluant favorablement à J2 après prise en charge symptomatique en réanimation.

Enfin, le troisième cas accidentel de gravité forte est survenu en décembre 2015. Il s'agit d'un garçon de 2,5 ans ayant ingéré par jeu avec un autre enfant une quantité inconnue de Taktic®, utilisé pour traiter le chien. Il a présenté un tableau clinique de bradycardie, hypotension artérielle, myosis et coma, résolutif après 24h de ventilation invasive.

#### Etude du décès (PSS4) : 1 cas

Une femme de 89 ans, qui présentait une démence sénile de type Alzheimer à un stade avancé, a ingéré en septembre 2012 une quantité indéterminée de Taktic®, qu'elle avait confondu avec du porto. La patiente a ensuite présenté des vomissements, une hypotension artérielle, une bradycardie, évoluant vers une détresse respiratoire et un coma, puis le décès à J2 en réanimation. Aucun dosage toxicologique n'a été effectué qui permettrait d'établir une imputabilité supérieure à « non exclue ».

- *Etude des 8 cas « volontaires » :*

Les 7 cas de tentatives de suicide correspondaient à 4 hommes et 3 femmes âgés de 15 à 67 ans, tous exposés au produit Taktic®. Ils étaient de gravité faible (PSS1) pour 2 cas, modérée (PSS2) pour 4 cas, et forte (PSS3) pour 1 cas. Aucun décès n'a été constaté.

## **5. Discussion**

Les tableaux observés sont conformes à ceux attendus du fait de l'action agoniste  $\alpha$ 2-adrénergique centrale. Les effets déprimeurs peuvent être majorés par la présence de solvants pétroliers. Les symptômes d'ordre digestifs et respiratoires sont aussi probablement en lien direct avec les co-formulants.

Les niveaux de doses sont toujours difficiles à établir lorsque recherches ou dosages dans les milieux biologiques ne peuvent venir confirmer l'exposition et son niveau. Cependant les données confirment la notion déjà ancienne d'un seuil d'effet (LOAEL) à 0,25 mg/kg de l'amitrazé chez l'homme. Des effets importants sont ici rapportés pour des doses supérieures à 10 mg/kg.

Quand des effets sont observés, ils le sont rapidement après la prise (dans l'heure ou les deux heures suivantes). A l'exclusion des manifestations d'irritation, les atteintes sont toujours fonctionnelles et relèvent d'un traitement symptomatique adapté, le cas échéant en réanimation. Dans cette série, le pronostic apparaît rapidement favorable en quelques heures sous réserve de l'adéquation des soins.

Beaucoup de cas graves (41%) sont en lien avec un produit déconditionné. A noter qu'à l'exception des « lanières », les médicaments se présentent sous forme de liquide à diluer pour l'usage. Le déconditionnement dans un récipient « alimentaire » est de fait une éventualité fréquente.