



Projet de décision d'homologation

PRD2020-07

# **Souche PTA 4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* et nématicide AVEO EZ**

*(also available in English)*

**Le 15 juin 2020**

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications  
Agence de réglementation de  
la lutte antiparasitaire  
Santé Canada  
2720, promenade Riverside  
I.A. 6607 D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : [Canada.ca/les-pesticides](http://Canada.ca/les-pesticides)  
[hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca](mailto:hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca)  
Télécopieur : 613-736-3758  
Service de renseignements :  
1-800-267-6315 ou 613-736-3799  
[hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca](mailto:hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca)

ISSN : 1925-0894 (imprimée)  
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2020-7F (publication imprimée)  
H113-9/2020-7F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2020

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable de Santé Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

## Table des matières

Aperçu.....	1
Projet de décision d’homologation concernant la souche PTA-4838 de <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> .....	1
Fondement de la décision d’homologation de Santé Canada .....	1
Qu’est-ce que la souche PTA-4838 de <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> ? .....	2
Considérations relatives à la santé.....	2
Considérations relatives à l’environnement .....	4
Considérations relatives à la valeur .....	5
Mesures de réduction des risques .....	5
Prochaines étapes.....	5
Autres renseignements.....	6
Évaluation scientifique.....	7
1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations.....	7
1.1 Description du principe actif .....	7
1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale .....	7
1.3 Mode d’emploi .....	8
1.4 Mode d’action.....	8
2.0 Méthodes d’analyse .....	8
2.1 Méthodes d’identification du microorganisme.....	8
2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches.....	9
2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du matériel fabriqué utilisé pour la production des produits formulés .....	9
2.4 Méthodes d’identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents .....	9
2.5 Méthodes de détermination des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué.....	9
2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l’entreposage et de la durée de vie du microorganisme.....	10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	10
3.1 Sommaire des données relatives à la toxicité et à l’infectivité.....	10
3.1.1 Essais.....	10
3.1.2 Autres renseignements .....	12
3.1.3 Rapports d’incidents concernant la santé humaine ou animale .....	13
3.1.4 Analyse des dangers.....	14
3.2 Évaluation des risques en milieu professionnel, en zone résidentielle et pour les non- utilisateurs.....	14
3.2.1 Exposition et risques en milieu professionnel et après traitement .....	14
3.2.2 Exposition et risques en zone résidentielle et pour les non-utilisateurs.....	15
3.3 Évaluation de l’exposition et des risques par le régime alimentaire .....	15
3.3.1 Aliments.....	15
3.3.2 Eau potable.....	16
3.3.3 Risques aigus et chroniques pour les sous-populations sensibles exposées par le régime alimentaire .....	16
3.3.4 Exposition globale et risques connexes .....	17
3.3.5 Limites maximales de résidus.....	17

3.4	Évaluation cumulative .....	17
4.0	Effets sur l'environnement.....	18
4.1	Devenir et comportement dans l'environnement.....	18
4.2	Effets sur les espèces non ciblées .....	19
4.2.1	Effets sur les organismes terrestres.....	20
4.2.2	Effets sur les organismes aquatiques .....	23
4.3	Rapports d'incidents concernant l'environnement .....	24
5.0	Valeur.....	25
6.0	Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires .....	25
6.1	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques .....	25
6.2	Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement.....	26
7.0	Résumé.....	26
7.1	Méthodes d'analyse du microorganisme tel que fabriqué.....	26
7.2	Santé et sécurité humaines.....	27
7.3	Risques pour l'environnement.....	27
7.4	Valeur .....	28
8.0	Projet de décision réglementaire.....	28
	Liste des abréviations.....	29
Annexe I	Tableaux et figures.....	30
Tableau 1	Profil de toxicité de la poudre de qualité technique AVEO.....	30
Tableau 2	Profil de toxicité du nématicide AVEO EZ .....	30
Tableau 3	Toxicité du produit Varnimo de qualité technique (équivalent au principe actif de qualité technique) pour les espèces non ciblées .....	31
Tableau 4	Évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux associés aux concentrations maximales de résidus du nématicide AVEO EZ à la dose d'application la plus élevée .....	36
Tableau 5	Liste des utilisations appuyées .....	37
	Références.....	38

## Aperçu

### Projet de décision d'homologation concernant la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens*

Sous le régime de la [Loi sur les produits antiparasitaires](#), l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation de la poudre de qualité technique AVEO et du nématicide AVEO EZ, contenant comme principe actif de qualité technique la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens*, pour le traitement des semences visant à assurer une protection en début de saison contre certains nématodes parasites du maïs et du soja.

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires et les risques sanitaires et environnementaux qu'ils présentent sont acceptables.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, et la prochaine section intitulée Évaluation scientifique fournit des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement, ainsi que sur la valeur de la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* et du nématicide AVEO EZ.

### Fondement de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et pour l'environnement. Les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables<sup>1</sup> s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux futures générations ou à l'environnement ne résultera de l'exposition aux produits ou de l'utilisation de ceux-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur<sup>2</sup> lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes rigoureuses et modernes d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-groupes de la population qui sont les plus sensibles chez l'humain (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes

---

<sup>1</sup> « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

<sup>2</sup> « Valeur », telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement ».

associées aux prévisions sur les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont Santé Canada réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasite du site Web Canada.ca à [santecanada.gc.ca/arla](http://santecanada.gc.ca/arla).

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* et du nématicide AVEO EZ, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation<sup>3</sup>. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation<sup>4</sup> concernant la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* et le nématicide AVEO EZ, qui présentera la décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision et les réponses de Santé Canada à ces commentaires.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter l'Évaluation scientifique présentée dans les pages suivantes.

### **Qu'est-ce que la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens*?**

La souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* est une bactérie d'origine naturelle qui colonise les racines. Elle produit des enzymes qui peuvent avoir des effets chez certains nématodes parasites. Son mode d'action exact est inconnu.

### **Considérations relatives à la santé**

#### **Les utilisations approuvées de la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* peuvent-elles nuire à la santé humaine?**

**Il est peu probable que la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* nuise à la santé humaine si le nématicide AVEO EZ est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.**

Une exposition à la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* est possible au cours de la manipulation et de l'application du nématicide AVEO EZ. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, l'ARLA prend en considération plusieurs facteurs clés :

- les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, la formation de sous-produits toxiques);
- les rapports d'incidents;
- la pathogénicité ou la toxicité potentielle telle que déterminée dans les études toxicologiques;
- le degré probable d'exposition humaine à la souche en question par rapport aux degrés d'exposition à d'autres souches du microorganisme déjà présentes dans la nature.

---

<sup>3</sup> « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

<sup>4</sup> « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Les doses utilisées aux fins de l'évaluation des risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines qui sont les plus sensibles (par exemple, les femmes qui allaitent et les enfants). C'est pourquoi le sexe est pris en considération dans l'évaluation des risques. Seules les utilisations pour lesquelles on a démontré qu'il n'existe aucun risque préoccupant pour la santé sont jugées acceptables à des fins d'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets possibles sur la santé découlant de l'exposition à de fortes doses d'un microorganisme afin de déterminer les risques de pathogénicité, d'infectivité et de toxicité. Dans les cas où une préparation équivalente au nématicide AVEO EZ sur le plan toxicologique a été mise à l'essai sur des animaux de laboratoire, les chercheurs ont constaté une faible toxicité après des expositions par voie orale, par inhalation et par voie cutanée, aucune irritation de la peau, et une irritation minimale des yeux. Rien n'indique non plus que l'agent microbien de lutte antiparasitaire, à savoir la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens*, a provoqué des maladies.

### **Résidus présents dans l'eau et les aliments**

**Les risques liés à la consommation d'eau et d'aliments sont acceptables.**

Comme l'utilisation proposée du nématicide AVEO EZ n'entraîne aucune exposition par le régime alimentaire, les risques pour la santé sont acceptables pour tous les sous-groupes de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les aînés. Même en cas d'exposition, le risque pour la santé est acceptable, car aucun signe de maladie ou de toxicité notable n'a été relevé dans les études menées sur des animaux de laboratoire.

### **Risques liés à la manipulation du nématicide AVEO EZ en milieu professionnel**

**Les risques en milieu professionnel sont acceptables lorsque le nématicide AVEO EZ est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, qui comprend des mesures de protection.**

Les travailleurs qui manipulent le nématicide AVEO EZ peuvent entrer en contact direct avec la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* par la peau, par inhalation ou par les yeux. Pour protéger les travailleurs contre l'exposition au nématicide AVEO EZ, l'étiquette précise que les travailleurs doivent porter un équipement de protection individuelle, y compris des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon, un respirateur à masque muni d'un filtre à particules approuvé par le National Institute for Occupational Safety and Health, ainsi que des chaussettes et des chaussures.

## **Risques liés aux utilisations en milieu résidentiel et en milieux autres que professionnels**

**Les risques estimés liés à l'exposition en milieu non professionnel sont acceptables.**

Le nématicide AVEO EZ est uniquement destiné au traitement commercial des dans des installations commerciales. L'exposition au nématicide AVEO EZ en milieu résidentiel et dans les autres milieux non professionnels devrait être faible si le mode d'emploi figurant sur l'étiquette est respecté. Par conséquent, les risques pour les résidents et pour le grand public sont acceptables.

## **Considérations relatives à l'environnement**

**Que se passe-t-il lorsque la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* pénètre dans l'environnement?**

**Les risques pour l'environnement sont acceptables.**

*Bacillus amyloliquefaciens* est un microorganisme courant qui est largement répandu dans la nature. Son habitat principal est le sol, y compris les sols de colonnes d'eau et les dépôts sédimentaires dans les milieux aquatiques. Dans des conditions défavorables, ce microorganisme produit une endospore résiliente qui lui permet de survivre facilement dans les sols, les poussières et les aérosols. Si elles sont protégées de la lumière du soleil, les endospores peuvent survivre très longtemps.

Les essais n'ont fait ressortir aucun effet nocif apparent chez les arthropodes terrestres et aquatiques, les oiseaux ou les poissons. Le nématicide AVEO EZ est destiné au traitement des semences de maïs (tous les types) et de soja. La préparation commerciale n'est pas destinée à être utilisée dans les milieux aquatiques, et son utilisation pour le traitement des semences ne devrait pas accroître de façon notable les concentrations du microorganisme dans le sol. L'exposition des milieux aquatiques devrait aussi être faible et se limiter au lessivage et au ruissellement après que les semences ont été enfouies dans les champs. Bien que la documentation scientifique publiée sur le devenir de l'espèce dans l'environnement indique que la souche PTA-4838 survivra dans les sols et les sédiments dans diverses conditions environnementales, les populations de la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* dans le sol et les sédiments devraient revenir à des concentrations naturellement viables au fil du temps.

Compte tenu de l'examen critique des études, des justifications scientifiques et de l'information provenant de sources publiques, aucun effet notable n'est attendu chez les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les arthropodes terrestres et aquatiques ou les végétaux si le nématicide AVEO EZ est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

## Considérations relatives à la valeur

### Quelle est la valeur du nématicide AVEO EZ?

**Le nématicide AVEO EZ, qui contient la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens*, est un produit de traitement des semences de maïs et de soja qui est utilisé pour la répression de certains nématodes parasites.**

Ce produit microbien offre une option additionnelle pour la gestion des nématodes lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'une stratégie de lutte antiparasitaire intégrée comprenant la rotation des cultures et l'utilisation de variétés résistantes aux nématodes, notamment le nématode à kystes du soja. Le nématicide AVEO EZ est compatible avec un certain nombre d'autres traitements des semences.

## Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués indiquent le mode d'emploi propre au produit. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Les principales mesures proposées pour réduire les risques relevés dans le cadre de la présente évaluation, qui devraient figurer sur l'étiquette de la poudre de qualité technique AVEO et sur l'étiquette du nématicide AVEO EZ, sont présentées ci-dessous.

### Principales mesures de réduction des risques

#### Santé humaine

Tous les microorganismes, y compris la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens*, contiennent des substances qui sont des sensibilisants potentiels et, par conséquent, il peut y avoir un risque de sensibilité chez les personnes exposées à des quantités potentiellement importantes de la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens*. De leur côté, les travailleurs qui manipulent ou appliquent le nématicide AVEO EZ doivent porter des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon, un respirateur à masque muni d'un filtre à particules approuvé par le NIOSH, ainsi que des chaussettes et des chaussures.

#### Environnement

L'étiquette de la préparation commerciale doit comporter des mises en garde relatives à l'environnement qui visent à réduire la contamination des milieux aquatiques en raison de l'utilisation du nématicide AVEO EZ.

## Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* et du nématicide AVEO EZ, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation.

Santé Canada acceptera les commentaires écrits concernant ce projet pendant les 45 jours suivant sa date de parution. Veuillez faire parvenir tout commentaire à la section des Publications dont les coordonnées figurent en page couverture. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les motifs qui la justifient, un résumé des commentaires reçus au sujet de la décision proposée et ses réponses à ces commentaires.

### **Autres renseignements**

Une fois que Santé Canada aura pris sa décision concernant l'homologation de la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* et du nématicide AVEO EZ, il publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données d'essais citées dans le présent document de consultation seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

# Évaluation scientifique

## Souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* et nématicide AVEO EZ

### 1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

#### 1.1 Description du principe actif

<b>Microorganisme actif</b>	Souche PTA-4838 de <i>Bacillus amyloliquefaciens</i>
<b>Utilité</b>	Nématicide (répression)
<b>Nom binomial</b>	Souche PTA-4838 de <i>Bacillus amyloliquefaciens</i>
<b>Désignation taxonomique<sup>5</sup></b>	
<b>Règne</b>	Bacteria
<b>Embranchement</b>	Firmicutes
<b>Classe</b>	Bacilli
<b>Ordre</b>	Bacillales
<b>Famille</b>	Bacillaceae
<b>Genre</b>	<i>Bacillus</i>
<b>Espèce</b>	<i>amyloliquefaciens</i>
<b>Souche</b>	PTA-4838
<b>Renseignements sur l'état des brevets</b>	Brevet américain n° 6.995.007
<b>Pureté nominale</b>	Principe actif de qualité technique : $5 \times 10^{11}$ unités formatrices de colonies par gramme (CFU/g) Préparation commerciale : $4,1 \times 10^{10}$ spores/ml (minimum)
<b>Nature des impuretés d'importance toxicologique ou environnementale</b>	Le principe actif de qualité technique et la préparation commerciale ne renferment aucune impureté ni aucun microcontaminant figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques. Ce produit doit satisfaire aux normes relatives au rejet de contaminants microbiologiques. En outre, aucune toxine connue affectant les mammifères ni aucun autre métabolite toxique connu n'est présent dans le principe actif de qualité technique ou la préparation commerciale.

#### 1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale

##### Produit de qualité technique : poudre de qualité technique AVEO

Propriété	Résultat
Couleur	Brun clair/sable
État physique	Poudre (solide)

<sup>5</sup> National Center for Biotechnology Information - Taxonomy Browser  
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>)

Propriété	Résultat
Odeur	Aucune
pH (1 %) à 25 °C	4,6
Densité relative à 20 °C	1,91 g/ml

### Préparation commerciale : nématicide AVEO EZ

Propriété	Résultat
Couleur	Brun
État physique	Suspension liquide
Viscosité	393,86 centistokes à 20 °C 143,67 centistokes à 40 °C
pH (1 %)	7,3
Densité relative à 20 °C	1,2050

### 1.3 Mode d'emploi

Le nématicide AVEO EZ est un agent nématicide destiné au traitement des semences. Il est dilué dans l'eau et appliqué directement sur les semences de soja et de maïs pour réprimer le nématode à kystes du soja et le nématode cécidogène dans les cultures de soja, ainsi que le nématode à stylet, le nématode annelé, le nématode cécidogène, le nématode radicicole, le nématode spiralé et le nématode des racines déformées dans les cultures de maïs. Le nématicide AVEO EZ est appliqué à raison de 4,5 ml par sac standard de 140 000 semences de soja et par sac standard de 80 000 semences de maïs.

### 1.4 Mode d'action

Le mode d'action de la souche PTA-4838 de *Bacillus amyloliquefaciens* sur les nématodes parasites des végétaux n'a pas été établi. Comme elle est une bactérie qui produit des enzymes pouvant dégrader les protéines, la chitine et les lipides comme celles présentes dans les œufs de nématodes, elle pourrait réduire les populations de nématodes et du même coup le nombre de kystes et de galles.

## 2.0 Méthodes d'analyse

### 2.1 Méthodes d'identification du microorganisme

Des méthodes acceptables de détection, d'isolement et de dénombrement du principe actif, à savoir la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*, ont été présentées par le demandeur. L'agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA) a été entièrement caractérisé en ce qui a trait à l'origine de la souche, à son abondance naturelle et à ses propriétés biologiques. La souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* peut être distinguée des autres isolats par le séquençage de l'ARNr 16S et par chromatographie en phase gazeuse des esters méthyliques d'acides gras.

## **2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches**

La souche a été déposée dans l'American Type Culture Collection sous le numéro PTA4838. Des cultures lyophilisées sont conservées dans une banque permanente de cellules. Une souche mère a été préparée à partir de la banque de cellules aux fins de fabrication.

Des méthodes acceptables pour l'établissement de la pureté, de la viabilité et de la stabilité génétique des banques ont été décrites.

## **2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du matériel fabriqué utilisé pour la production des produits formulés**

La garantie du principe actif de qualité technique est exprimée en unités formatrices de colonies par gramme (CFU/g), et la garantie de la préparation commerciale est exprimée en spores par millilitre. Des données représentatives concernant cinq lots du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale ont été présentées. Les méthodes de détermination du nombre d'unités formant des colonies et de spores ont été décrites adéquatement.

## **2.4 Méthodes d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents**

Comme il est indiqué ci-dessus, il existe des méthodes acceptables pour dénombrer les microorganismes et pour distinguer cet AMLA des autres espèces du genre *Bacillus*.

## **2.5 Méthodes de détermination des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué**

Les procédures d'assurance de la qualité utilisées pour limiter la contamination des microorganismes pendant la fabrication du principe actif de qualité technique, de la poudre de qualité technique AVEO et de la préparation commerciale (nématocide AVEO EZ) sont acceptables. Ces procédures comportent la stérilisation de tout l'équipement et des milieux, ainsi qu'un échantillonnage fréquent de la culture mère et des lots de production pour en déterminer la pureté et la contamination.

Les tests de détection microbienne, qui s'appuyaient sur des méthodes normalisées de détection et de dénombrement des contaminants microbiens préoccupants, ont révélé l'absence d'agents pathogènes humains et des concentrations de microorganismes inférieures au seuil de contamination dans les lots de poudre de qualité technique AVEO et de nématocide AVEO EZ. Tous les lots de poudre de qualité technique AVEO et de nématocide AVEO EZ respectaient les limites établies dans le document de l'Organisation de coopération et de développement économiques sur les contaminants microbiens des produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43].

## **2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de vie du microorganisme**

Des données sur la stabilité à l'entreposage de la poudre de qualité technique AVEO et du nématicide AVEO EZ ont été présentées. Les résultats appuient une période de conservation de 12 mois à 20 °C.

## **3.0 Effets sur la santé humaine et animale**

### **3.1 Sommaire des données relatives à la toxicité et à l'infectivité**

#### **3.1.1 Essais**

L'ARLA a procédé à un examen détaillé des données toxicologiques présentées sur la poudre de qualité technique AVEO et le nématicide AVEO EZ.

L'ensemble de données sur le principe actif de qualité technique comprenait une étude de toxicité et d'infectivité aiguës par voie orale, une étude de toxicité et d'infectivité aiguës par inhalation et une étude d'infectivité par injection intraveineuse. La substance à l'essai dans ces études était le produit Varnimo de qualité technique, qui est considéré comme équivalent sur le plan toxicologique à la poudre de qualité technique AVEO.

Dans l'étude de toxicité et d'infectivité aiguës par voie orale, des groupes de jeunes rats Sprague-Dawley adultes à jeun (12/sexe) ont reçu par gavage oral une dose unique de Varnimo de qualité technique ( $1,8 \times 10^{10}$  CFU/g) dans une solution saline tamponnée au phosphate administrée à raison de  $3,5 \times 10^8$  CFU/animal ou plus. Les animaux ont été suivis pendant 21 jours, et des sacrifices ont été effectués en cours d'étude les jours 3, 7 et 14. Aucune mortalité, aucun signe clinique lié au traitement, ni aucune anomalie à la nécropsie n'ont été observés. La substance d'essai a été évacuée de l'urine le jour 14, et un mode de clairance a été établi dans les excréments le jour 14. Il ne restait plus de substance d'essai dans le cerveau et les reins le jour 7; le sang et le cæcum ne présentaient plus de traces de la substance d'essai les jours 14 et 21, respectivement. Le jour 21, un mode de clairance a été établi dans le foie, la rate et les nœuds lymphatiques mésentériques. L'AMLA était encore présent dans les poumons (2/5 animaux) le jour 21. Compte tenu de la voie d'exposition orale, le nombre d'unités formant des colonies dans les poumons les jours 3 et 7 était plus élevé que prévu, ce qui laisse entendre une aspiration involontaire de la substance d'essai.

Dans l'étude de toxicité et d'infectivité aiguës par voie pulmonaire, des groupes de jeunes rats Sprague-Dawley adultes à jeun (18/sexe) ont reçu par instillation intratrachéale une dose unique de Varnimo de qualité technique ( $5,0 \times 10^{11}$  CFU/g) dans une solution saline tamponnée au phosphate administrée à raison de  $3,1 \times 10^8$  CFU/animal ou plus. Les animaux ont été suivis jusqu'à 21 jours, et des sacrifices ont été effectués en cours d'étude les jours 3, 7 et 14. Le poids corporel et le gain de poids corporel chez les femelles traitées avec l'AMLA étaient inférieurs à ceux des animaux témoins non traités, mais tous les animaux ont pris du poids pendant l'étude. Aucune mortalité, aucun signe clinique lié au traitement, ni aucune anomalie à la nécropsie n'ont été observés. La substance d'essai a été évacuée du sang et du cæcum le jour 7, des reins et des

nœuds lymphatiques mésentériques le jour 14, et du cerveau, des poumons, du foie et de la rate le jour 21.

Dans l'étude d'infectivité aiguë par injection intraveineuse, des groupes de jeunes rats Sprague-Dawley adultes (15/sexe) ont reçu par injection du Varnimo de qualité technique (dose mesurée :  $2,7 \times 10^8$  CFU/ml) dans une solution saline tamponnée au phosphate administrée à raison de  $2,7 \times 10^7$  CFU/animal. Les animaux ont ensuite été suivis jusqu'à 21 jours, et des sacrifices ont été effectués en cours d'étude les jours 3, 7 et 14. Aucune mortalité, aucun signe clinique lié au traitement, aucune anomalie à la nécropsie, ni aucune différence entre les groupes expérimentaux sur le plan du poids corporel ou du gain de poids corporel n'ont été observés. La substance d'essai n'a jamais été récupérée dans le sang ou le cæcum et elle a été évacuée du cerveau et des reins les jours 7 et 14, respectivement. Un mode de clairance a été établi dans les poumons, le foie, la rate et les nœuds lymphatiques mésentériques le jour 21. Aucune mortalité ni aucun signe de pathogénicité n'a été relevé chez les animaux expérimentaux et aucune prolifération de la substance d'essai n'a été constatée dans ces organes.

L'ensemble de données sur la préparation commerciale comprenait des études de toxicité par voie cutanée, d'irritation cutanée et d'irritation oculaire. Bien que non requise, une étude de toxicité aiguë a aussi été réalisée par voie orale et par inhalation. La substance à l'essai dans ces études était VBC-90052, qui est considéré comme équivalent sur le plan toxicologique au nématicide AVEO EZ.

Dans l'étude de toxicité aiguë par voie cutanée, des groupes de jeunes rats Sprague-Dawley adultes (5/sexe) ont été exposés par voie cutanée au produit VBC-90052 ( $3,0 \times 10^{10}$  CFU/ml) à raison de 5 050 mg/kg p.c. pendant 24 heures. La substance a été appliquée sur environ 10 % de la surface corporelle. Après la période d'exposition de 24 heures, la zone exposée a été lavée et les animaux ont été observés pendant 14 jours. Aucune mortalité ni aucun signe de pathogénicité n'a été relevé pendant l'étude, et tous les animaux ont pris du poids tout au long de la période à l'étude. Aucun signe d'irritation cutanée n'a été observé non plus durant la période à l'étude. L'examen macroscopique à la nécropsie n'a révélé aucune anomalie observable.

Dans l'étude d'irritation cutanée primaire, trois jeunes lapins néo-zélandais blancs albinos adultes (2 mâles et 1 femelle) ont été exposés par voie cutanée à 0,5 ml du produit VBC-90052 non dilué ( $3,0 \times 10^{10}$  CFU/ml) pendant 4 heures sur une surface corporelle de 8 cm<sup>2</sup>. La surface exposée a été recouverte d'une pièce de gaze et d'un pansement semi-perméable pendant la période d'exposition. Au bout de 4 heures, les pansements ont été enlevés et la zone traitée a été nettoyée à l'eau du robinet à la température ambiante. Les animaux ont été observés pendant les 3 jours suivant le retrait de la substance d'essai, et ils se sont vu attribuer une cote d'irritation. Aucun signe d'irritation n'a été relevé à quelque moment que ce soit.

Dans l'étude d'irritation oculaire primaire, 0,1 ml du produit VBC-90052 non dilué ( $3,0 \times 10^{10}$  CFU/ml) a été instillé dans le sac conjonctival de l'œil droit de jeunes lapins néo-zélandais blancs albinos adultes (2 mâles et 1 femelle) pour une période de 24 heures. Après cette période d'observation de 24 heures, les yeux traités de tous les lapins ont été lavés avec de l'eau désionisée à la température ambiante pendant une minute. L'administration de la dose a été précédée de l'injection d'un analgésique systémique (buprénorphine), et les deux yeux de chaque

animal ont été anesthésiés avec une solution ophtalmique de tétracaïne. Environ 8 heures après l'administration de la dose, une deuxième injection de buprénorphine et de méloxicam a été pratiquée pour maintenir l'analgésie. Les animaux ont ensuite été observés pendant 3 jours, et ils se sont vu attribuer une cote d'irritation. La cote d'irritation maximale était de 4,7/110 (après 1 heure). La cote moyenne maximale (après 24, 48 et 72 heures) de 0/110 porte à croire que le produit VBC-90052 cause une irritation minimale des yeux.

Dans l'étude de toxicité aiguë par voie orale, trois jeunes rates Sprague-Dawley adultes à jeun ont reçu par voie orale le produit VBC-90052 ( $3,0 \times 10^{10}$  CFU/ml; non dilué) dans une dose unique de 5 000 mg/kg p.c. Les rates ont ensuite été observées pendant une période allant jusqu'à 14 jours. Aucune mortalité, aucun signe clinique lié au traitement, ni aucune anomalie à la nécropsie n'ont été relevés, et tous les animaux ont pris du poids pendant la période à l'étude.

Dans l'étude de toxicité aiguë par inhalation, un groupe de jeunes rats Sprague-Dawley adultes (5/sexe) ont été exposés par inhalation nasale seulement à un aérosol du produit VBC-90052 ( $3,0 \times 10^{10}$  CFU/ml) pendant 4 heures à une concentration de 2,13 mg/L (mesurée). Le produit VBC-90052 a été dilué à 50 % v/v avant l'aérosolisation. Les animaux ont été observés pendant 14 jours. Aucune mortalité ni aucun signe clinique lié au traitement n'ont été relevés, et tous les animaux ont pris du poids pendant la période à l'étude. L'examen macroscopique à la nécropsie n'a révélé aucune anomalie observable.

Les résultats des essais sont résumés aux tableaux 1 et 2 de l'annexe I.

### 3.1.2 Autres renseignements

Un examen de la documentation publiée n'a fait ressortir aucun cas d'effets nocifs liés à la souche PTA-4838A de *B. amyloliquefaciens*, mais un cas clinique mettant en cause cette souche a été recensé : ce cas était lié à une éclosion du syndrome éosinophilie-myalgie faisant suite à l'ingestion d'un complément de tryptophane qui contenait une impureté chimique. L'impureté avait été produite par la souche génétiquement modifiée de *B. amyloliquefaciens* pendant la fermentation dans des conditions spécifiques à l'usine de fabrication japonaise.

Les membres du complexe *B. subtilis*, plus large, peuvent persister dans plusieurs milieux (voir la section 4.1 pour des précisions). Ils peuvent être des contaminants présents dans la nourriture et dans le carburant d'aviation ainsi que des membres transitoires de la microflore intestinale. Certains membres du complexe *B. subtilis* sont utilisés dans la fermentation des aliments. Ils forment des endospores qui assurent leur survie dans des conditions environnementales sous-optimales. De nombreuses variantes physiologiques existent dans la nature, ce qui signifie que les membres de ce complexe peuvent s'établir avec succès dans presque tous les environnements.

Il arrive parfois que certains membres du complexe *B. subtilis* provoquent des maladies chez les humains vulnérables (les personnes ayant une maladie invalidante ou un déficit immunitaire, les nourrissons et les personnes âgées), mais rarement chez la population générale. Certains produisent des enzymes extracellulaires et des toxines susceptibles d'entraîner une intoxication alimentaire. Comme *B. subtilis* est étroitement apparenté à *B. amyloliquefaciens*, les cas

d'infection par cet organisme sont aussi considérés comme pertinents. Des cas rares d'endocardite et de bactériémie à *B. subtilis* ont été signalés chez des patients immunodéprimés. Dans certains cas, le microorganisme a été introduit dans des tissus sensibles par cathéter intraveineux ou par ponction lombaire. D'autres cas étaient liés à l'abus de drogues, car les narcotiques sont souvent contaminés par des bacilles. L'utilisation courante de cultures de *B. subtilis* comme moyen non spécifique pour stabiliser la flore intestinale était aussi une source suspectée. Des cas uniques de méningite, d'hépatotoxicité, d'infection des yeux et d'infection du tibia ont aussi été déclarés en lien avec *B. subtilis*.

La maladie du pain filant, qui est aussi associée à *B. subtilis*, a provoqué quelques cas de maladie d'origine alimentaire. Les autres intoxications alimentaires liées à *B. subtilis* étaient rares, et les souches en cause ont produit une toxine très stable à la chaleur (potentiellement semblable aux entérotoxines produites par *B. cereus*). Toutefois, la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* ne produit pas cette toxine, et aucune maladie n'a été associée à ce microorganisme. Par ailleurs, les rats ayant reçu la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* par voie orale n'ont présenté aucun signe de toxicité ou de maladie. Dans de rares cas, la présence de *B. subtilis* a été attribuée à une intoxication alimentaire sans production de toxine.

En médecine vétérinaire, des cas de mammite bovine, de troubles de la reproduction chez la chèvre et d'endocardite chez le chien ont été associés à *B. subtilis*. Certaines souches de *B. licheniformis* peuvent entraîner un avortement chez les bovins, les porcs et les moutons, ainsi qu'une mammite chez les bovins; toutefois, les répercussions générales de la maladie liée à *B. licheniformis* chez le bétail sont faibles.

Des cas de pneumopathie d'hypersensibilité ont été déclarés à la suite d'une exposition aux spores et aux cellules végétatives de *B. subtilis* et de *B. licheniformis* libérées par la poussière de bois dans les milieux résidentiels et industriels. La fabrication de la poudre de qualité technique AVEO n'est pas destinée à l'enrichissement enzymatique, et aucun effet nocif n'a été observé chez les travailleurs dans les installations de fabrication où la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* est fermentée ou préparée.

### **3.1.3 Rapports d'incidents concernant la santé humaine ou animale**

La souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* est un nouveau principe actif dont l'utilisation n'a pas encore été homologuée au Canada. En date du 3 octobre 2019, aucun incident n'avait été déclaré à l'ARLA.

Un incident ayant touché un être humain impliquait une souche apparentée : la souche QST 713 de *B. subtilis*. Cet incident mettait en cause une personne qui a signalé des symptômes mineurs d'éruption cutanée et de toux au cours de l'application d'un produit contenant la souche QST 713 de *B. subtilis*. L'étiquette du produit proposé (nématocide AVEO EZ) contient des mises en garde appropriées ainsi que des énoncés concernant l'équipement de protection individuelle à porter pour réduire l'exposition au pesticide pendant le mélange, le chargement et l'application du produit. Par conséquent, aucune mesure d'atténuation supplémentaire n'est proposée à la lumière de l'examen des rapports d'incidents.

### 3.1.4 Analyse des dangers

L'ensemble de données présenté à l'appui de l'homologation de la poudre de qualité technique AVEO et du nématicide AVEO EZ a été examiné du point de vue de la santé humaine et de l'innocuité, et a été jugé acceptable.

La poudre de qualité technique AVEO est peu toxique et non pathogène ou infectieuse par voie orale, par inhalation et par injection intraveineuse. L'AMLA est considéré comme un sensibilisant potentiel. Par conséquent, les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL » doivent figurer sur l'étiquette du principe actif de qualité technique. Les énoncés « Peut entraîner une sensibilisation. Éviter tout contact avec les yeux, la peau et les vêtements. Éviter d'inhaler ou de respirer le brouillard de pulvérisation. » doivent figurer dans l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette sous la rubrique MISES EN GARDE.

La préparation commerciale, le nématicide AVEO EZ, est peu toxique par voie orale, par voie cutanée et par inhalation et elle cause une irritation minimale des yeux. Comme la préparation contient un AMLA, l'énoncé de danger « SENSIBILISANT POTENTIEL » doit figurer dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette de la préparation commerciale. Les énoncés « Peut entraîner une sensibilisation. Éviter tout contact avec les yeux, la peau et les vêtements. Éviter d'inhaler ou de respirer le brouillard de pulvérisation. » doivent aussi figurer dans l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette sous la rubrique MISES EN GARDE.

Aucune étude plus poussée sur la toxicité chronique et la toxicité subchronique n'était nécessaire, étant donné que le principe actif de qualité technique ne présente aucune toxicité aiguë par voie orale, par voie cutanée ou par inhalation. En outre, il n'y avait aucun signe d'infectivité ou de pathogénicité chez les animaux de laboratoire traités avec l'AMLA au cours d'une étude de niveau I.

Rien dans la documentation scientifique disponible ne porte à croire que *B. amyloliquefaciens* puisse causer des effets nocifs sur le système endocrinien des animaux. D'après le poids de la preuve des données disponibles, cet AMLA ne devrait avoir aucun effet sur le système endocrinien.

## 3.2 Évaluation des risques en milieu professionnel, en zone résidentielle et pour les non-utilisateurs

### 3.2.1 Exposition et risques en milieu professionnel et après traitement

Lorsqu'elles respectent le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette, les personnes qui appliquent, mélangent, chargent ou manipulent le produit peuvent être exposées à celui-ci par voie cutanée et, dans une moindre mesure, par voie oculaire et par inhalation. Puisque la peau intacte agit comme une barrière naturelle contre une invasion de l'organisme par des microorganismes, il ne pourrait y avoir d'absorption cutanée que si la peau était coupée, si les microorganismes étaient munis de mécanismes leur permettant de pénétrer la peau ou de causer une infection cutanée, ou s'il y avait production de métabolites pouvant être absorbés par la peau. *Bacillus amyloliquefaciens* n'est pas souvent mis en cause dans des infections de plaies cutanées et rien n'indique qu'il puisse traverser la peau intacte des personnes en bonne santé. En outre, les

analyses du principe actif de qualité technique n'ont fait ressortir aucune toxicité ni infectivité par voie orale, par inhalation et par injection intraveineuse. Les essais de toxicité portant sur la préparation commerciale ont aussi révélé que celle-ci n'est pas toxique par voie orale, par voie cutanée ou par inhalation, qu'elle n'irrite pas la peau et qu'elle cause une irritation minime des yeux.

Bien que le nématicide AVEO EZ soit peu toxique par voie orale, par voie cutanée et par inhalation, l'ARLA part du principe que tous les microorganismes contiennent des substances qui peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, peu importe les résultats obtenus lors des essais de sensibilisation. Par conséquent, des mesures d'atténuation des risques comme le port d'un équipement de protection individuelle comprenant des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon, un respirateur à masque muni d'un filtre à particules approuvé par le NIOSH, des chaussettes et des chaussures sont requises pour réduire au minimum l'exposition et protéger les préposés à l'application, au mélange et au chargement ainsi que les manipulateurs des produits qui peuvent être exposés.

Les mises en garde sur l'étiquette, les restrictions et les mesures d'atténuation des risques sont suffisantes pour protéger les utilisateurs du nématicide AVEO EZ. Dans l'ensemble, les risques en milieu professionnel sont acceptables pourvu que les mises en garde figurant sur l'étiquette soient respectées, notamment en ce qui concerne le port d'un équipement de protection individuelle.

### **3.2.2 Exposition et risques en zone résidentielle et pour les non-utilisateurs**

L'utilisation du nématicide AVEO EZ pour le traitement des semences dans des installations commerciales, conformément à la description figurant sur l'étiquette, ne devrait entraîner aucune exposition notable en zone résidentielle ni pour les non-utilisateurs. Par ailleurs, le nématicide AVEO EZ est peu toxique et rien n'indique que l'AMLA (souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*) ait causé quelque maladie que ce soit dans les études sur des animaux de laboratoire. Par conséquent, les risques pour la santé découlant d'une exposition occasionnelle ou d'une exposition en milieu résidentiel sont acceptables.

### **3.3 Évaluation de l'exposition et des risques par le régime alimentaire**

#### **3.3.1 Aliments**

Le mode d'emploi proposé (traitement des semences) ne devrait entraîner aucune exposition par le régime alimentaire, car le produit ne sera pas appliqué sur les parties comestibles des cultures et les applications de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* pour le traitement des semences ne devraient entraîner aucune croissance de cette souche sur les parties comestibles des cultures. En outre, la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* ne s'est pas révélée pathogène ou infectieuse dans les études de niveau I. Enfin, il a été démontré qu'aucun métabolite d'importance toxicologique n'est produit par cette souche. Il n'existe donc aucun risque pour la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, ni pour la santé des animaux.

### 3.3.2 Eau potable

L'exposition par le régime alimentaire associée à l'eau potable devrait être faible, puisque l'étiquette contient les mesures d'atténuation nécessaires pour réduire la contamination de l'eau potable découlant des utilisations proposées du nématicide AVEO EZ. L'utilisation de cette préparation commerciale est limitée au traitement des semences dans des installations commerciales, et l'étiquette indiquera aux utilisateurs de ne pas contaminer les sources d'approvisionnement en eau potable ou en eau d'irrigation ni les milieux aquatiques lors du nettoyage de l'équipement et de l'élimination des déchets. Le traitement de l'eau potable par les municipalités devrait aussi contribuer à réduire le transfert de résidus à l'eau potable. Par ailleurs, la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* ne s'est pas révélée pathogène ou infectieuse dans les études de niveau I. Les risques pour la santé associés aux résidus de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* dans l'eau potable sont acceptables, compte tenu du faible profil de toxicité et de pathogénicité du nématicide AVEO EZ et de l'exposition limitée qu'entraînerait l'application de la préparation commerciale.

### 3.3.3 Risques aigus et chroniques pour les sous-populations sensibles exposées par le régime alimentaire

Il n'est généralement pas possible de calculer les doses aiguës de référence et les doses journalières admissibles qui permettraient de prévoir les effets aigus et à long terme des agents microbiens dans la population générale ou les sous-populations qui pourraient y être sensibles, en particulier les nourrissons et les enfants. Néanmoins, la méthode de la dose unique (risque maximal) dans les essais sur les AMLA est suffisante pour effectuer une évaluation générale raisonnable du risque si aucun effet nocif (c'est-à-dire aucun critère d'effet toxicologique préoccupant en ce qui concerne la toxicité, l'infectivité ou la pathogénicité aiguë) n'est constaté dans les essais de toxicité et d'infectivité aiguës. Compte tenu de l'ensemble des données et des autres renseignements relatifs aux dangers dont elle dispose, l'ARLA conclut que la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* présente une faible toxicité par voie orale, qu'elle n'est ni pathogène ni infectieuse pour les mammifères, et que les nourrissons et les enfants ne sont probablement pas plus sensibles aux AMLA que la population générale. Ainsi, il n'y a pas d'effets de seuil préoccupants et, de ce fait, il n'est pas nécessaire d'effectuer des études approfondies (doses multiples) ou d'appliquer des facteurs d'incertitude pour tenir compte de la variabilité intraspécifique et de la variabilité interspécifique, des facteurs de sécurité ou des marges d'exposition. Enfin, les études suivantes sont inutiles pour cet AMLA : analyse détaillée des profils de consommation alimentaire des nourrissons et des enfants; étude de la sensibilité particulière des nourrissons et des enfants aux effets de l'AMLA, y compris les effets neurologiques de l'exposition prénatale ou postnatale; et étude des effets cumulatifs de l'AMLA et d'autres microorganismes homologués ayant le même mécanisme de toxicité chez les nourrissons et les enfants. Par conséquent, l'ARLA n'a pas utilisé de marges d'exposition (marges de sécurité) afin d'évaluer les risques pour la santé humaine liés à la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*.

### 3.3.4 Exposition globale et risques connexes

D'après les résultats des essais de toxicité et d'infectivité et d'autres renseignements pertinents dans les dossiers de l'ARLA, il est raisonnable de croire qu'aucun effet nocif ne découlera de l'exposition globale aux résidus de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* dans la population générale au Canada, y compris les nourrissons et les enfants, lorsque les préparations commerciales sont utilisées selon le mode d'emploi figurant sur les étiquettes. L'exposition globale regroupe toutes les expositions prévues par le régime alimentaire (nourriture et eau potable) et toute autre exposition non professionnelle (par contact cutané et par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables. L'exposition de la population générale par voie cutanée et par inhalation sera faible, car l'utilisation du produit est interdite sur le gazon, en zone résidentielle ou dans les aires de loisirs et l'étiquette comportera des mesures d'atténuation visant à réduire la dérive de pulvérisation et à interdire l'accès aux sites pendant le traitement. De plus, la seule utilisation figurant sur les étiquettes sera le traitement des semences, et peu d'effets nocifs dus à l'exposition à d'autres souches de *B. subtilis* rencontrées dans l'environnement ont été signalés dans la littérature publique. Même si l'utilisation du nématicide AVEO EZ entraînait une exposition accrue à la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*, les risques pour la santé humaine ne devraient pas augmenter.

### 3.3.5 Limites maximales de résidus

Dans le cadre de l'évaluation préliminaire à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus qui pourrait demeurer sur un aliment lorsqu'un pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Une limite maximale de résidus correspondant à la quantité maximale attendue est ensuite fixée aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, conformément à la disposition prévue par la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification des aliments. Santé Canada fixe les limites maximales de résidus en se fondant sur des données scientifiques afin de s'assurer que les aliments offerts au Canada sont sûrs.

Les risques alimentaires pour l'humain associés à l'utilisation proposée de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* pour le traitement des semences sont acceptables, car les résidus ne devraient pas s'accumuler dans les denrées cultivées à partir de semences traitées. Par conséquent, l'ARLA a conclu qu'il n'était pas nécessaire d'établir une limite maximale de résidus au titre de la *Loi sur les produits antiparasitaires* à l'égard de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*.

## 3.4 Évaluation cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte de l'exposition cumulative aux pesticides présentant un mécanisme commun de toxicité. Pour ce faire, l'ARLA prend en compte à la fois la taxonomie des AMLA et la production de tout métabolite potentiellement toxique. Dans le cadre de la présente évaluation, l'ARLA a déterminé que la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* a un mécanisme de toxicité en commun avec d'autres souches de *B. amyloliquefaciens*, de *B. subtilis* et de *B. licheniformis* qui sont utilisées comme

des AMLA : souche F727 de *B. amyloliquefaciens*, souche MBI 600 de *B. amyloliquefaciens*, souche D747 de *B. amyloliquefaciens*, souche QST 713 de *B. subtilis*, souche GB03 de *B. subtilis*, souche FMCH 001 de *B. subtilis*, souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* et souche FMCH 002 de *B. licheniformis*. Les risques pour la santé découlant de l'exposition cumulative à la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* et à ces autres AMLA sont acceptables lorsque les produits sont utilisés conformément aux instructions figurant sur l'étiquette, compte tenu de leur faible toxicité et pathogénicité.

## 4.0 Effets sur l'environnement

### 4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Aucune étude n'a été présentée sur le devenir et le comportement dans l'environnement de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*; cependant, les données sur le devenir dans l'environnement (niveaux II et III) ne sont généralement pas requises au niveau I; elles deviennent nécessaires lorsqu'on observe d'importants effets toxicologiques chez des organismes non ciblés dans les essais de niveau I.

Selon l'information publiée, les espèces du genre *Bacillus* sont des saprophytes qui sont largement répandus dans la nature. Les sols de tous types (par exemple, sols acides, neutres, alcalins de climats tempérés) représentent l'habitat de la plupart des espèces, et comprennent les sols de colonnes d'eau et les dépôts sédimentaires dans les plans d'eau douce et d'eau salée. Leurs endospores sont très durables et survivent facilement dans les sols, les poussières et les aérosols. Lorsqu'elles sont protégées de la lumière du soleil, les endospores peuvent survivre pendant de très longues périodes. Cependant, la présence de spores dans un environnement particulier n'indique pas nécessairement que le microorganisme est actif sur le plan métabolique dans cet environnement. La plupart des espèces du genre *Bacillus* sont des bactéries hétérotrophiques qui ont été isolées à partir d'habitats organiques complexes. Certaines espèces entraînent la dégradation des polymères comme les cuirs et les plumes, et présentent une polyvalence variable selon les espèces. Il y a donc lieu de présumer que ces espèces jouent un rôle important dans le cycle biologique du carbone et de l'azote.

L'application du nématicide AVEO EZ sur les semences devrait entraîner de légères augmentations des espèces du genre *Bacillus* dans la rhizosphère des plantes traitées. Ces hausses localisées du nombre de bactéries du genre *Bacillus* dans le sol ne devraient pas provoquer d'augmentation notable du nombre de ces bactéries dans l'environnement par rapport à ce que l'on observe à l'état naturel. De plus, les populations élevées localisées de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* dans la rhizosphère des plantes devraient revenir à des concentrations naturellement viables au fil du temps.

La préparation commerciale n'est pas destinée à être appliquée directement dans l'eau. Par conséquent, l'exposition des milieux aquatiques devrait être faible et se limiter au ruissellement après l'ensemencement des champs. Bien que *B. amyloliquefaciens* ne soit pas considéré comme une espèce aquatique et qu'il ne devrait pas croître dans les milieux aquatiques, les endospores de ce microorganisme sont susceptibles de persister dans les sédiments. Le traitement des semences par le nématicide AVEO EZ ne devrait pas augmenter de façon significative les

concentrations globales de ces espèces dans les sédiments au-delà des concentrations présentes à l'état naturel. Comme il a été mentionné précédemment, toute augmentation localisée de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* dans les milieux aquatiques devrait revenir à des concentrations naturellement viables au fil du temps.

## 4.2 Effets sur les espèces non ciblées

L'ARLA mène des essais environnementaux de pesticides microbiens selon une approche à quatre niveaux. Les études de niveau I sont des études de toxicité aiguë portant sur un maximum de sept grands groupes taxonomiques d'organismes non ciblés, qui sont exposés à une dose représentant un danger maximal ou à une concentration maximale de provocation (CMP) de l'AMLA. La CMP est généralement déterminée d'après la quantité d'AMLA ou de sa toxine qui devrait être présente à la suite de l'application du produit à la dose maximale recommandée sur l'étiquette, laquelle quantité est ensuite multipliée par un facteur de sécurité. Les études de niveau II consistent en des études sur le devenir dans l'environnement (persistance et dispersion), ainsi que des études additionnelles sur la toxicité aiguë de l'AMLA. Les études de niveau III sont des études de toxicité chronique, c'est-à-dire des études sur le cycle de vie et des études de toxicité approfondies, par exemple pour établir la concentration létale à 50 % (CL<sub>50</sub>) ou la dose létale à 50 % (DL<sub>50</sub>). Les études de niveau IV sont des études expérimentales de terrain sur la toxicité et le devenir, et c'est grâce à elles qu'on détermine si les effets nocifs se matérialiseront dans les conditions réelles d'utilisation.

Le type d'évaluation des risques pour l'environnement effectuée sur les AMLA varie selon le niveau nécessaire d'après les résultats des essais réalisés. Dans le cas de nombreux AMLA, les études de niveau I sont suffisantes pour évaluer les risques environnementaux. Les études de niveau I sont conçues pour simuler les scénarios les plus pessimistes, où les conditions d'exposition sont considérablement plus élevées que les concentrations prévues dans l'environnement. L'absence d'effets nocifs observés dans les études de niveau I est interprétée comme un risque minimal pour le groupe des organismes non ciblés. Cependant, une étude de niveau supérieur sera justifiée si une étude de niveau I révèle des effets nocifs importants pour des organismes non ciblés. Les études de niveau supérieur fournissent des données supplémentaires qui permettent à l'ARLA d'approfondir les évaluations des risques environnementaux. En l'absence d'études adéquates sur le devenir dans l'environnement ou d'études sur le terrain, une évaluation préliminaire du niveau de risque peut être menée afin de déterminer si l'AMLA est susceptible de présenter un risque pour un groupe d'organismes non ciblés.

L'évaluation préliminaire du niveau de risque repose sur des méthodes simples, des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à la dose maximale d'application) et des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. Un quotient de risque (QR) est calculé en divisant la valeur estimée de l'exposition par une valeur toxicologique appropriée ( $QR = \text{exposition/toxicité}$ ), puis ce QR est comparé au niveau préoccupant (NP).

Si le QR issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au NP, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. Si le QR établi lors de l'évaluation préliminaire est égal ou supérieur au NP, une évaluation approfondie des risques est

effectuée afin de mieux les caractériser. L'évaluation approfondie fait intervenir des scénarios d'exposition plus réalistes (devenir dans l'environnement et/ou résultats d'études de terrain). L'évaluation des risques peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient adéquatement caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

#### 4.2.1 Effets sur les organismes terrestres

Cinq études ont été présentées au sujet des risques que pose la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* pour les oiseaux et les arthropodes. Ces études ont été réalisées avec le produit Varnimo de qualité technique, qui est considéré comme équivalent sur le plan toxicologique à la poudre de qualité technique AVEO. Une justification scientifique a été présentée à l'appui d'une demande d'exemption visant la présentation d'études additionnelles chez les oiseaux. Les données fournies dans le cadre des essais de toxicité pour la santé humaine et animale ont été prises en compte afin d'évaluer le risque de nocivité pour les mammifères sauvages.

Deux études ont été présentées au sujet des risques pour les oiseaux. Dans l'une d'elles, la toxicité aiguë par voie orale du produit Varnimo de qualité technique (73,4 % de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*) a été évaluée pendant 30 jours chez des colins de Virginie (*Colinus virginianus*) âgés de 16 jours. Une suspension du produit Varnimo de qualité technique dans de l'eau désionisée (à environ 33,1 % [p/v]) a été administrée par gavage à 30 oiseaux à raison de 5 ml/kg p.c./jour pendant 5 jours consécutifs. Selon les résultats des dénombrements, cette dose était équivalente à environ  $3,5 \times 10^{11}$  CFU/kg p.c./jour. Durant l'étude, trois animaux traités avec le produit Varnimo de qualité technique ont été trouvés morts le jour 1 et un quatrième animal a été trouvé mort le jour 6. Un colin a présenté une baisse d'activité le jour 8, a souffert d'une blessure à la jambe le jour 9, puis a été euthanasié. Aucun autre signe clinique n'a été constaté, et tous les animaux survivants avaient un poids plus élevé à la fin de l'étude qu'au début de celle-ci. À la nécropsie, la seule observation notable a été le fémur fracturé de l'oiseau euthanasié le jour 9. Les données disponibles étaient insuffisantes pour établir de façon concluante la cause des mortalités aux jours 1 et 6. Par conséquent, cette étude était d'une utilité limitée pour l'évaluation des risques.

Dans l'autre étude sur les oiseaux, la toxicité aiguë par voie orale du produit Varnimo de qualité technique ( $5 \times 10^{11}$  CFU/g de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*) a été évaluée pendant 30 jours chez des colins de Virginie (*C. virginianus*) âgés de 24 jours. Une suspension du produit Varnimo de qualité technique dans de l'eau désionisée (à environ 39,6 % p/v) a été administrée par gavage à 30 oiseaux à raison de 2,5 ml/kg p.c./jour pendant 5 jours consécutifs. Selon les résultats des dénombrements, cette dose était équivalente à environ  $2,2 \times 10^{11}$  à  $4,0 \times 10^{11}$  CFU/kg p.c./jour. Aucune mortalité ni aucun signe clinique n'ont été constatés pendant la période à l'étude. Le jour 14, le poids corporel moyen des animaux du groupe expérimental était significativement inférieur à celui des animaux du groupe témoin. Le jour 30, aucune différence significative sur le plan du poids corporel n'a été observée entre les groupes. Cette étude ne respectait pas toutes les exigences de l'ARLA relatives aux études de niveau I, car la dose était inférieure à la concentration maximale de provocation (CMP) de 5 ml/kg p.c./jour pendant 5 jours consécutifs.

Normalement, un essai à concentrations multiples est nécessaire pour établir un seuil définitif à partir duquel la CMP provoque des effets nocifs. Dans la justification scientifique fournie à l'appui d'une demande d'exemption visant la présentation d'études sur des oiseaux, il était expliqué que d'autres isolats de *B. amyloliquefaciens* avaient été homologués à titre de probiotiques pour les animaux dans le but d'accroître le rendement. Selon la documentation publiée, ce microorganisme excrète des enzymes qui améliorent la digestion de la nourriture et le rendement chez les animaux. Cette utilisation a été examinée par le groupe scientifique sur les additifs et produits ou substances utilisés en alimentation animale (groupe FEEDAP) de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). À l'issue de son examen, le groupe FEEDAP a accordé à *B. amyloliquefaciens* une présomption d'innocuité reconnue. Par conséquent, le groupe FEEDAP n'a pas exigé une démonstration détaillée de l'innocuité, mais plutôt une confirmation de l'absence de potentiel toxigène et de tout déterminant de la résistance aux antibiotiques d'importance clinique pour les humains ou les animaux. Aucun métabolite toxique ni déterminant de la résistance n'a été constaté en lien avec la souche PTA-4838. Par ailleurs, le niveau préoccupant (NP) n'a pas été dépassé dans une évaluation préliminaire des risques (voir le tableau 4 de l'annexe I) réalisée sur l'AMLA avec un critère d'effet très prudent ( $CL_{50}$  de 2,5 ml/kg p.c./jour).

Trois études ont été présentées afin de définir les risques pour les arthropodes non ciblés : une sur des abeilles domestiques (*Apis mellifera*), une sur des coccinelles convergentes (*Hippodamia convergens*) et une sur des larves de chrysope verte (*Chrysoperla rufilabris*).

Dans l'étude chez l'abeille domestique, des abeilles domestiques (*A. mellifera*; 50 abeilles/traitement) ont été exposées par le régime alimentaire au produit Varnimo de qualité technique (contenant  $1,8 \times 10^{10}$  CFU de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*/g) à une concentration nominale de  $4,1 \times 10^7$  CFU/ml. L'étude a pris fin le jour 13, alors que le taux de mortalité dans le groupe témoin négatif dépassait 20 %. Le jour 13, la mortalité dans le groupe traité était de 25,3 %. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement sur le plan de la mortalité ou de la consommation alimentaire.

Dans l'étude chez la coccinelle convergente, des coccinelles adultes (150) ont reçu par voie alimentaire des œufs de vers de l'épi du maïs traités avec le produit Varnimo de qualité technique (contenant  $1,09 \times 10^{11}$  CFU de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*/g) à une concentration nominale de  $1,1 \times 10^8$  CFU/cm<sup>2</sup>. La suspension d'essai a fait l'objet de dénombrements les jours 0 et 13, qui ont révélé des concentrations moyennes de  $8,87 \times 10^9$  et  $7,20 \times 10^9$  CFU/ml, respectivement. L'étude a pris fin le jour 24, alors que le taux de mortalité dans le groupe témoin négatif dépassait 20,0 %. Le jour 24, la mortalité dans les groupes traités était de 24,7 %. Aucune différence significative n'a été observée sur le plan de la mortalité ou de la consommation quotidienne moyenne d'œufs.

Dans l'étude menée sur des larves de chrysope verte, des larves (30) ont reçu par voie alimentaire des œufs de vers de l'épi du maïs traités avec le produit Varnimo (contenant  $1,8 \times 10^{10}$  CFU de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*/g) à une concentration nominale de  $1,1 \times 10^8$  CFU/cm<sup>2</sup>. L'étude a pris fin le jour 19, après l'émergence au stade adulte de tous les insectes survivants. Aucune différence significative n'a été observée sur le plan de la mortalité, du nombre de jours avant la nymphose ou du nombre de jours avant l'émergence au stade adulte.

Aucune différence physique n'a été constatée non plus entre les adultes traités et les adultes non traités à l'émergence. Toutefois, les larves nourries avec le produit Varnimo de qualité technique ont consommé une quantité significativement moins élevée d'œufs comparativement aux larves du groupe témoin.

Dans les études menées chez des mammifères pour satisfaire aux exigences en matière de santé et de sécurité humaines, la poudre de qualité technique AVEO s'est révélée peu toxique et non pathogène par voie orale, par inhalation et par injection intraveineuse (pour des précisions, voir la section 3.1).

Aucune information n'a été fournie sur les risques pour les plantes et les invertébrés non arthropodes non ciblés. *Bacillus amyloliquefaciens* est présent à l'état naturel dans le sol et en association avec les plantes, particulièrement dans la rhizosphère des plantes. Bien que *B. amyloliquefaciens* ne soit généralement pas considéré comme un pathogène, des publications récentes ont indiqué que cette espèce avait des effets nématocides. Selon les publications, ces effets nématocides sont attribuables à des enzymes et/ou à des métabolites secondaires. Bien que l'utilisation du nématocide AVEO EZ pour le traitement des semences puisse provoquer des effets chez les invertébrés non arthropodes, les effets nocifs du microorganisme seraient limités, car il ne devrait entraîner qu'une légère augmentation de la population de *Bacillus* dans la rhizosphère des plantes traitées (voir la section 4.1). Ces augmentations localisées minimales dans le sol ne devraient pas augmenter de façon significative les concentrations globales de ces espèces au-delà des concentrations présentes à l'état naturel. De plus, toute augmentation localisée des populations de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* dans la rhizosphère des plantes devrait revenir à des concentrations naturellement viables au fil du temps.

Une recherche menée dans PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) avec les mots-clés « bacillus amyloliquefaciens effect » a fait ressortir très peu de cas déclarés de pathogénicité. La plupart des cas de pathogénicité concernaient : i) la capacité de *B. amyloliquefaciens* de favoriser la croissance et/ou d'induire une résistance systémique dans les cultures hôtes; ii) la lutte biologique contre une variété de champignons phytopathogènes; iii) l'utilisation de *B. amyloliquefaciens* comme agent probiotique dans des aliments destinés à la consommation animale (par exemple, les poulets); et iv) quelques effets insecticides et nématocides. Une recherche documentaire semblable menée dans PubMed avec les mots-clés « bacillus subtilis effect » a donné des résultats semblables, hormis les infections constatées chez les mammifères (pour des précisions, voir la section 3.1.2).

À la lumière des renseignements disponibles sur les propriétés biologiques de *B. amyloliquefaciens*, des effets minimales observés chez les organismes terrestres non ciblés et de la faible exposition environnementale anticipée à la suite de l'utilisation de la souche PTA-4838 pour le traitement des semences, les risques pour les oiseaux, les mammifères sauvages, les invertébrés arthropodes terrestres non ciblés, les invertébrés non-arthropodes et les végétaux terrestres sont jugés acceptables. En outre, les formulants ne devraient pas contribuer à la toxicité potentielle du produit.

Les résultats d'essai sont résumés au tableau 3 de l'annexe I.

#### 4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques

Quatre études ont été présentées sur les risques que pose la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* pour les poissons et les arthropodes aquatiques. Ces études ont été menées avec le produit Varnimo de qualité technique, qui est considéré comme équivalent sur le plan toxicologique à la poudre de qualité technique AVEO.

Deux études ont été présentées sur les risques pour les poissons d'eau douce. Dans la première, des truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*; 10 poissons/groupe expérimental) ont été exposées dans le milieu aquatique au produit Varnimo de qualité technique (contenant  $> 5 \times 10^{11}$  CFU de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens/g*) à des concentrations nominales de  $10^6$  et  $10^7$  CFU/ml dans des conditions statiques de renouvellement, ainsi que par le régime alimentaire à des concentrations nominales de  $10^5$  et  $10^6$  CFU/g de nourriture sur une période de 30 jours. Aucune mortalité n'a été observée chez les poissons traités à la dose de  $10^6$  CFU/ml, mais il n'y a eu aucun survivant parmi les poissons du groupe traité à la dose de  $10^7$  CFU/ml. Comparativement aux poissons-témoins, les poissons traités à raison de  $10^7$  CFU/ml étaient plus petits et plus léthargiques et restaient plus bas dans la chambre d'essai. À la fin de l'étude, le poids moyen et la croissance moyenne des poissons traités à la dose de  $10^6$  CFU/ml étaient statistiquement inférieurs à ceux des animaux témoins. À la fin de l'étude, le poids et la croissance moyens des poissons traités à raison de  $10^7$  CFU/ml étaient également inférieurs sur le plan statistique à ceux des animaux témoins. À la nécropsie, les poissons traités à la dose de  $10^7$  CFU/ml présentaient des excréments plus foncés et des corps plus petits et plus pâles que les poissons-témoins. Ces poissons avaient aussi des sédiments et des excréments attachés à la peau près de la région hyaline, ainsi que des aliments visqueux et grumeleux et des excréments dans le tube digestif. Le plan d'étude n'avait pas prévu un groupe de traitement inactif qui aurait permis de distinguer adéquatement les effets toxiques des effets pathogènes. Les limites du plan d'étude ont été compliquées par un déclin apparent de la qualité de l'eau, qui pourrait avoir causé les mortalités observées chez les poissons traités à la dose de  $10^7$  CFU/ml. Par conséquent, cette étude était d'une utilité limitée pour l'évaluation des risques.

Dans la deuxième étude chez le poisson, des truites arc-en-ciel (*O. mykiss*; 10 poissons/groupe expérimental) ont été exposées dans le milieu aquatique au produit Varnimo de qualité technique (contenant  $1,3 \times 10^{11}$  CFU de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens/g*) à des concentrations nominales de  $0,063 \times 10^6$ ,  $0,13 \times 10^6$ ,  $0,25 \times 10^6$ ,  $0,50 \times 10^6$  et  $1,0 \times 10^6$  CFU/ml dans des conditions statiques de renouvellement, ainsi que par le régime alimentaire à des concentrations nominales de  $0,063 \times 10^5$ ,  $0,13 \times 10^5$ ,  $0,25 \times 10^5$ ,  $0,50 \times 10^5$  et  $1,0 \times 10^5$  CFU/g de nourriture sur une période de 42 jours. La période d'exposition a été prolongée de 12 jours de manière à compenser les conditions d'exposition inadéquates des jours 0 à 10. Durant cette phase de l'étude, les suspensions d'essai ont été préparées d'après la viabilité déclarée du matériel d'essai. Les jours 11 à 42, les suspensions d'essai ont été préparées d'après la viabilité mesurée du matériel d'essai. Le prolongement de l'étude a fait en sorte que les organismes ont été exposés aux concentrations d'essai visées pendant au moins 30 jours. Aucune mortalité ni aucun signe clinique n'ont été observés pendant la période à l'étude.

Deux études ont été présentées sur les risques pour les arthropodes d'eau douce et estuariens. Dans l'étude sur les arthropodes d'eau douce, des daphnies (*Daphnia magna*; 50) ont été

exposées dans le milieu aquatique au produit Varnimo de qualité technique (contenant  $2,6 \times 10^{10}$  CFU de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*/g) à une concentration nominale de  $10^5$  CFU/ml dans des conditions statiques de renouvellement pendant 21 jours. Les différences par rapport au groupe témoin sur le plan des taux moyens de mobilité et de croissance n'étaient pas significatives; toutefois, les taux moyens de reproduction des organismes adultes exposés au produit Varnimo de qualité technique étaient significativement inférieurs à ceux des organismes témoins. Bien que la reproduction ait été légèrement affectée dans cette étude, l'utilisation du nématicide AVEO EZ pour le traitement des semences ne devrait entraîner aucune exposition chronique des milieux aquatiques à la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* (pour des précisions sur le devenir dans l'environnement, voir la section 4.1).

Dans l'étude sur des invertébrés estuariens, des bouquets des marais (*Palaemonetes vulgaris*; 30/groupe) ont été exposés au produit Varnimo de qualité technique par le régime alimentaire à des concentrations nominales de  $10^5$  et  $10^6$  CFU/g de nourriture pendant 30 jours dans des conditions statiques de renouvellement. Aucune mortalité n'a été notée chez les bouquets des marais traités avec le produit Varnimo de qualité technique, et aucune différence significative n'a été constatée d'un groupe à l'autre sur le plan de la croissance moyenne ou de la longueur moyenne. En outre, l'étude n'a révélé aucune anomalie observable, hormis le jour 9, où de la nourriture non consommée a été observée au fond de tous les bassins.

Aucun autre renseignement n'a été fourni au sujet des risques pour les organismes aquatiques non ciblés. Une recherche menée dans PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) à l'aide des mots-clés « bacillus amyloliquefaciens effect » et « bacillus subtilis effect » n'a fait ressortir aucun rapport d'effets nocifs pour les organismes aquatiques.

À la lumière des renseignements disponibles sur les propriétés biologiques de *B. amyloliquefaciens*, de l'absence d'effets connus sur les organismes aquatiques non ciblés et de la faible exposition environnementale anticipée à la suite de l'utilisation de la souche PTA-4838 pour le traitement des semences, les risques pour les organismes aquatiques sont jugés acceptables. En outre, les formulants ne devraient pas contribuer à la toxicité potentielle de la préparation commerciale.

Les résultats d'essai sont résumés au tableau 3 de l'annexe I.

### **4.3 Rapports d'incidents concernant l'environnement**

En date du 1<sup>er</sup> octobre 2019, un incident environnemental mettant en cause *B. subtilis* (souche non précisée) avait été déclaré. Des mortalités ont été signalées dans des cultures d'épinard à la suite de l'application aérienne d'un produit contenant *B. subtilis*. L'indice de certitude de l'incident était « peu probable ». Comme la causalité de l'incident ne correspondait pas aux critères de « hautement probable », « probable » ou « possible », l'incident n'a pas été pris en compte dans le cadre du présent examen. Aucune mesure d'atténuation des risques supplémentaire n'est recommandée à l'égard de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*.

## 5.0 Valeur

Les dommages causés par les nématodes dans les cultures de maïs et de soja ont augmenté au cours des dernières années, particulièrement les dommages dus au nématode radicicole dans les cultures de maïs et au nématode à kystes du soja dans les cultures de soja. Ces deux nématodes ont été détectés pour la première fois dans le sud de l'Ontario en 1988 et leurs populations sont très répandues de nos jours. Comme les nématodes s'attaquent aux racines, non seulement ils nuisent directement à la croissance des plantes, mais ils favorisent aussi l'introduction de pathogènes comme *Fusarium virguliforme*, qui cause le syndrome de la mort subite, une maladie importante du soja.

Dans les essais menés en serre et au champ sur le soja, le nématicide AVEO EZ a généralement réduit le nombre de kystes du nématode à kystes du soja aussi bien par plante que par gramme de racines. Les résultats des essais menés au champ sur le maïs indiquent que le nématicide AVEO EZ pourrait réduire les répercussions négatives, y compris les dommages aux racines, causées par certains nématodes (notamment le nématode cécidogène du nord, le nématode annelé et le nématode spiralé). Des extrapolations ont été faites pour étendre les allégations de répression à d'autres nématodes parasites du maïs de même qu'au nématode cécidogène du soja. Aucun dommage aux cultures de maïs ou de soja n'a été signalé à la suite de l'utilisation du nématicide AVEO EZ dans les essais d'efficacité.

Le nématicide AVEO EZ est un produit microbien qui offrira aux producteurs de maïs et de soja une option additionnelle pour la gestion des nématodes lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'une stratégie de lutte antiparasitaire intégrée comprenant la rotation des cultures et, si possible, l'utilisation de variétés résistantes aux nématodes, notamment le nématode à kystes du soja. Le nématicide AVEO EZ peut être mélangé avec d'autres produits de traitement des semences homologués pour lutter contre les maladies et les insectes ravageurs dans les cultures de maïs et de soja.

Le tableau 5 de l'annexe I présente des détails sur les utilisations appuyées.

## 6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

### 6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques a été élaborée par le gouvernement fédéral pour offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que la Politique de gestion des substances toxiques s'applique à l'évaluation des risques d'un produit.

Dans le cadre de l'examen, la poudre de qualité technique AVEO et le nématicide AVEO EZ ont été évalués conformément à la Directive d'homologation DIR99-03<sup>6</sup> de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. La poudre de qualité technique AVEO et le nématicide AVEO EZ ne répondent pas à tous les critères de la voie 1, car leurs principes actifs sont des organismes biologiques; ils ne sont donc pas soumis aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et les propriétés toxiques des produits antiparasitaires chimiques.

## 6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit de qualité technique ainsi que les formulants et les contaminants présents dans la préparation commerciale sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*<sup>7</sup>. Cette liste, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01<sup>8</sup> de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02<sup>9</sup> et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré la conclusion suivante :

- La poudre de qualité technique AVEO et la préparation commerciale connexe, le nématicide AVEO EZ, ne contiennent aucun des formulants ou contaminants préoccupants mentionnés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

L'utilisation des formulants dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de formulants et conformément à la Directive d'homologation DIR2006-02.

## 7.0 Résumé

### 7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme tel que fabriqué

Les données de caractérisation de la poudre de qualité technique AVEO et du nématicide AVEO EZ étaient adéquates afin d'évaluer les risques que pourraient poser ces substances pour la santé humaine et l'environnement. Le principe actif de qualité technique a été caractérisé, et les spécifications du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale ont été étayées par des analyses effectuées sur un nombre suffisant de lots. Tous les lots de la poudre de qualité technique AVEO doivent respecter les limites établies dans le document de

---

<sup>6</sup> Directive DIR99-03, Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.

<sup>7</sup> TR/2005-114.

<sup>8</sup> Avis d'intention NOI2005-01, Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

<sup>9</sup> Directive DIR2006-02, Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.

l'Organisation de coopération et de développements économiques sur les contaminants microbiens pour les produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43]. Les données sur la stabilité à l'entreposage indiquent que le principe actif de qualité technique et la préparation commerciale peuvent être entreposés à 20 °C jusqu'à 12 mois.

## **7.2 Santé et sécurité humaines**

Les études de toxicité et d'infectivité aiguës et les autres données pertinentes présentées au sujet de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* et du nématicide AVEO EZ ont été jugées acceptables. À la lumière des renseignements disponibles, le principe actif de qualité technique (poudre de qualité technique AVEO) est jugé peu toxique et non pathogène par voie orale, par inhalation et par injection intraveineuse. La préparation commerciale (nématicide AVEO EZ) s'est révélée peu toxique par voie orale, par inhalation et par voie cutanée; elle a causé une irritation minimale des yeux, mais n'a pas provoqué d'irritation de la peau. L'AMLA est considéré comme un sensibilisant potentiel. Les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL » doivent figurer sur l'aire d'affichage principale de l'étiquette du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale. Les énoncés « Peut entraîner une sensibilisation », « Éviter tout contact avec les yeux, la peau et les vêtements » et « Éviter d'inhaler ou de respirer les poussières » doivent aussi figurer sur l'étiquette.

Lorsqu'elles respectent le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette, les personnes qui appliquent, mélangent, chargent et manipulent le produit peuvent être exposées à celui-ci par voie cutanée, par voie oculaire et par inhalation, la principale voie d'exposition étant la voie cutanée. Une sensibilité respiratoire et cutanée pourrait éventuellement se développer à la suite d'expositions répétées au produit, car tous les microorganismes, y compris cet AMLA, contiennent des substances qui sont des sensibilisants potentiels. Par conséquent, les personnes qui manipulent ou qui appliquent le nématicide AVEO EZ doivent porter des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon, un respirateur à masque muni d'un filtre à particules approuvé par le NIOSH, des chaussettes et des chaussures. Les mises en garde (prescrivant par exemple le port d'un équipement de protection individuelle) inscrites sur l'étiquette de la préparation commerciale et qui visent à atténuer l'exposition sont jugées adéquates pour protéger les personnes contre les risques découlant d'une exposition en milieu professionnel.

Il ne devrait y avoir aucun risque pour la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, découlant de l'exposition de non-utilisateurs en zone résidentielle et de l'exposition chronique par le régime alimentaire, car le produit est destiné au traitement des semences dans des installations commerciales. Il n'est donc pas nécessaire de fixer une limite maximale de résidus aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires* à l'égard de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*.

## **7.3 Risques pour l'environnement**

Les essais sur les organismes non ciblés, la justification scientifique et la documentation scientifique publiée présentés à l'appui de l'homologation de la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens* ont été jugés acceptables. Les risques pour les organismes non ciblés

associés à l'utilisation du nématicide AVEO EZ pour le traitement des semences sont acceptables si le mode d'emploi figurant sur l'étiquette est respecté.

Par mesure de précaution, l'étiquette de la préparation commerciale doit comporter des mises en garde concernant l'environnement en vue de réduire la contamination des milieux aquatiques par suite de l'utilisation du nématicide AVEO EZ.

#### **7.4 Valeur**

L'information sur la valeur qui a été présentée démontre adéquatement la valeur du nématicide AVEO EZ pour le traitement des semences de soja et de maïs en vue de réprimer certains nématodes parasites. Ce produit microbien offrira aux producteurs une option additionnelle pour la gestion des nématodes dans le cadre d'une stratégie de lutte antiparasitaire intégrée.

### **8.0 Projet de décision réglementaire**

Sous le régime de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation de la poudre de qualité technique AVEO et du nématicide AVEO EZ, contenant comme principe actif de qualité technique la souche PTA 4838 de *Bacillus amyloliquefaciens*, pour le traitement des semences visant à assurer une protection en début de saison contre certains nématodes parasites du maïs et du soja.

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires et les risques sanitaires et environnementaux qu'ils présentent sont acceptables.

---

## Liste des abréviations

°C	degré Celsius
AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CE <sub>50</sub>	concentration efficace pour 50 % de la population
CEE	concentration estimée dans l'environnement
CFU	unité formatrice de colonies ( <i>colony forming unit</i> )
CL <sub>50</sub>	concentration létale médiane
cm	centimètre
CMP	concentration maximale de provocation
CSEO	concentration sans effet observé
DACO	code de données (Data Code)
DL <sub>50</sub>	dose létale médiane
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
EJE	exposition journalière estimée
FEEDAP	groupe scientifique de l'EFSA sur les additifs et produits ou substances utilisés en alimentation animale
FI	facteur d'incertitude
g	gramme
h	heure
kg	kilogramme
L	litre
mg	milligramme
ml	millilitre
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NP	niveau préoccupant
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
p/v	poids/volume
PRD	Projet de décision d'homologation ( <i>Proposed Registration Decision</i> )
QR	quotient de risque
TIA	taux d'ingestion alimentaire
v/v	rapport en volume

## Annexe I Tableaux et figures

**Tableau 1 Profil de toxicité de la poudre de qualité technique AVEO**

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Infectivité et toxicité aiguës par voie orale, 21 jours <sup>1</sup>  Rat Sprague-Dawley  N° de l'ARLA 2863617	DL <sub>50</sub> par voie orale (mâles et femelles) > 3,5 × 10 <sup>8</sup> CFU/rat (essai limite)  <b>PEU toxique</b> et non infectieuse par gavage oral.
Infectivité et toxicité aiguës par voie pulmonaire, 21 jours <sup>1</sup>  Rat Sprague-Dawley  N° de l'ARLA 2863618	DL <sub>50</sub> par voie pulmonaire supérieure à 3,1 × 10 <sup>8</sup> CFU/rat (essai limite)  <b>PEU toxique</b> et non infectieuse par instillation pulmonaire.
Infectivité et toxicité aiguës par voie intraveineuse, 21 jours <sup>1</sup>  Rat Sprague-Dawley  N° de l'ARLA 2863619	DL <sub>50</sub> supérieure à 2,7 × 10 <sup>7</sup> CFU/rat (essai limite)  <b>PEU toxique</b> et non infectieuse par injection intraveineuse.

<sup>1</sup> La substance d'essai était le produit Varnimo de qualité technique, contenant la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*, qui est considéré comme équivalent sur le plan toxicologique à la poudre de qualité technique AVEO.

**Tableau 2 Profil de toxicité du nématicide AVEO EZ**

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale, 14 jours <sup>1</sup>  Rat Sprague-Dawley (femelles)  N° de l'ARLA 2863552	Méthode d'ajustement des doses avec le produit VBC-90052 Étude 19585-15 Femelles (3)  La DL <sub>50</sub> aiguë par voie orale était supérieure à 5 000 mg/kg p.c.
Toxicité aiguë par inhalation, 14 jours <sup>1</sup>  Rat Sprague-Dawley  N° de l'ARLA 2863554	La CL <sub>50</sub> aiguë par inhalation était supérieure à 2,13 mg/L (mâles et femelles).

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie cutanée, 14 jour <sup>1</sup>  Rat Sprague-Dawley  N° de l'ARLA 2863553	La DL <sub>50</sub> aiguë par voie cutanée était supérieure à 5 050 mg/kg p.c. (mâles et femelles).
Irritation cutanée, 72 heures <sup>1</sup>  Lapin néo-zélandais blanc  N° de l'ARLA 2863556	Non irritant pour la peau.
Irritation oculaire, 72 heures <sup>1</sup>  Lapin néo-zélandais blanc (femelles)  Numéro de l'ARLA 2863555	Peu irritant pour les yeux (cote d'irritation maximale à 1 heure = 4,7/110; cote moyenne maximale = 0/110).

<sup>1</sup> La substance d'essai était le produit VBC-90052, contenant la souche PTA-4838 de *B. amyloliquefaciens*, qui est considéré comme équivalent au nématicide AVEO EZ.

**Tableau 3 Toxicité du produit Varnimo de qualité technique (équivalent au principe actif de qualité technique) pour les espèces non ciblées**

Organisme	Exposition	Effet significatif, commentaires	N° de l'ARLA
<b>Organismes terrestres</b>			
<b>Vertébrés</b>			
<b>Oiseaux</b>			
Colin de Virginie ( <i>Colinus virginianus</i> ), petits âgés de 16 jours	5 jours, par le régime alimentaire	Trois oiseaux traités avec le produit Varnimo de qualité technique ont été trouvés morts le jour 1 et un quatrième animal a été trouvé mort le jour 6. Un colin a présenté une baisse d'activité le jour 8, a souffert d'une blessure à la jambe le jour 9, puis a été euthanasié en soirée. Aucun autre signe clinique n'a été constaté, et tous les animaux survivants avaient un poids plus élevé à la fin de l'étude.  La cause des mortalités n'a pas pu être	2925822

Organisme	Exposition	Effet significatif, commentaires	N° de l'ARLA
		déterminée de façon concluante (c'est-à-dire toxicité ou infectivité). Cette étude était d'une utilité limitée pour l'évaluation des risques.	
Colin de Virginie ( <i>C. virginianus</i> ), petits âgés de 24 jours	5 jours, par le régime alimentaire	<p>Aucun effet toxique ou signe de pathogénicité lié au traitement n'a été observé.</p> <p>La DL<sub>50</sub> aiguë par voie orale après 30 jours de traitement avec le produit Varnimo de qualité technique chez le colin de Virginie était supérieure à 2,5 ml/kg p.c./jour (équivalant à <math>2,2 \times 10^{11}</math> à <math>4,0 \times 10^{11}</math> CFU/kg p.c./jour).</p> <p><b>FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE</b></p>	2863622
<b>Invertébrés</b>			
<b>Arthropodes</b>			
Coccinelle convergente ( <i>Hippodamia convergens</i> ), adultes	<p><math>1,1 \times 10^8</math> CFU/cm<sup>2</sup> (concentration nominale)* – Exposition par le régime alimentaire</p> <p>*Des œufs (feuille de 20 cm de diamètre) ont été aspergés avec 5 ml de la suspension d'essai contenant 7,2 à <math>8,87 \times 10^9</math> CFU/ml (soit <math>\sim 1,15 \times 10^8</math> CFU/cm<sup>2</sup>)</p>	<p>L'étude a pris fin le jour 24, alors que le taux de mortalité dans le groupe témoin négatif dépassait 20,0 %.</p> <p>Aucune différence significative n'a été observée sur le plan de la mortalité entre les animaux traités et les témoins.</p> <p>Mis à part une coccinelle convergente moribonde recensée le jour 5 dans le groupe de traitement inactif, aucun effet observable n'a été constaté chez les coccinelles convergentes survivantes. La consommation quotidienne moyenne d'œufs était de 59,1, 70,0 et 73,9 dans le groupe témoin, le groupe de traitement inactif et le groupe de traitement actif, respectivement.</p> <p>La CL<sub>50</sub> par le régime alimentaire après 24 jours était supérieure à <math>1,15 \times 10^8</math> CFU/cm<sup>2</sup>. La CSEO était de <math>1,15 \times 10^8</math> CFU/cm<sup>2</sup>.</p> <p><b>FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE</b></p>	2863629

Organisme	Exposition	Effet significatif, commentaires	N° de l'ARLA
Abeille domestique ( <i>Apis mellifera</i> ), jeunes adultes	<p>4,1 × 10<sup>7</sup> CFU/ml dans une solution à 50 % de sucrose dans l'eau (concentration nominale)* – Exposition par le régime alimentaire</p> <p>*Les diètes ont été préparées d'après les résultats du test de viabilité du matériel d'essai réalisé avant l'étude de toxicité.</p>	<p>L'étude a pris fin le jour 13, alors que le taux de mortalité dans le groupe témoin négatif dépassait 20 %.</p> <p>Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement sur le plan de la mortalité ou de la consommation alimentaire.</p> <p>La CL<sub>50</sub> par le régime alimentaire après 13 jours était supérieure à 4,1 × 10<sup>7</sup> CFU/ml. La CSEO était de 4,1 × 10<sup>7</sup> CFU/ml.</p> <p><b>FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE</b></p>	2863630
Chrysope verte ( <i>Chrysoperla rufilabris</i> ), larves	<p>1,1 × 10<sup>8</sup> CFU/cm<sup>2</sup> (concentration nominale)* – Exposition par le régime alimentaire</p> <p>*Les diètes ont été préparées d'après les résultats du test de viabilité du matériel d'essai réalisé avant l'étude de toxicité.</p>	<p>L'étude a pris fin le jour 19, après l'émergence au stade adulte de tous les insectes survivants.</p> <p>Aucune différence significative n'a été observée sur le plan de la mortalité, du nombre de jours avant la nymphose ou du nombre de jours avant l'émergence au stade adulte.</p> <p>Aucune différence physique n'a été constatée non plus entre les adultes traités et les adultes non traités à l'émergence.</p> <p>Les larves nourries avec le produit Varnimo de qualité technique ont consommé une quantité significativement moins élevée d'œufs comparativement aux larves du groupe témoin.</p> <p>La CL<sub>50</sub> par le régime alimentaire après 19 jours était supérieure à 1,1 × 10<sup>8</sup> CFU/cm<sup>2</sup>.</p> <p><b>FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE</b></p>	2863628
<b>Organismes aquatiques</b>			
<b>Vertébrés</b>			
<b>Poissons</b>			

Organisme	Exposition	Effet significatif, commentaires	N° de l'ARLA
<p>Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>), animaux juvéniles</p>	<p>Exposition dans le milieu aquatique : <math>10^6</math> et <math>10^7</math> CFU/ml (concentration nominale)</p> <p>Exposition par le régime alimentaire : <math>10^5</math> et <math>10^6</math> CFU/g (concentration nominale)</p> <p>Conditions statiques de renouvellement, 30 jours</p>	<p>Aucune mortalité n'a été observée chez les poissons traités à raison de <math>10^6</math> CFU/ml.</p> <p>Il n'y a eu aucun survivant parmi les poissons du groupe traité à raison de <math>10^7</math> CFU/ml. Tous les poissons étaient morts le jour 15.</p> <p>Le poids moyen et la croissance moyenne étaient significativement plus faibles chez les poissons traités à raison de <math>10^6</math> CFU/ml que chez les poissons-témoins. À la fin de l'étude, le poids et la croissance étaient significativement plus faibles chez les poissons traités à la dose de <math>10^7</math> CFU/ml que chez les poissons-témoins.</p> <p>Comparativement aux poissons-témoins, les poissons traités à la dose de <math>10^7</math> CFU/ml restaient plus bas dans la chambre d'essai et semblaient plus petits et plus léthargiques.</p> <p>À la nécropsie, les poissons traités à raison de <math>10^7</math> CFU/ml présentaient des excréments plus foncés et des corps plus petits et plus pâles que les poissons-témoins. Ces poissons avaient aussi des sédiments et des excréments attachés à la peau près de la région hyaline, ainsi que des aliments visqueux et grumeleux et des excréments dans le tube digestif.</p> <p>La cause des mortalités n'a pas pu être déterminée de façon concluante (c'est-à-dire toxicité ou infectivité). Cette étude était d'une utilité limitée pour l'évaluation des risques.</p>	2863624
<p>Truite arc-en-ciel (<i>O. mykiss</i>), animaux juvéniles</p>	<p>Exposition dans le milieu aquatique : <math>0,063 \times 10^6</math>, <math>0,13 \times 10^6</math>, <math>0,25 \times 10^6</math>,</p>	<p>Aucune mortalité ni aucun signe clinique n'ont été observés pendant la période à l'étude.</p> <p>La CL<sub>50</sub> après 42 jours était supérieure à</p>	2925826

Organisme	Exposition	Effet significatif, commentaires	N° de l'ARLA
	<p>0,50 × 10<sup>6</sup> et 1,0 × 10<sup>6</sup> CFU/ml (concentration nominale)</p> <p>Exposition par le régime alimentaire : 0,063 × 10<sup>5</sup>, 0,13 × 10<sup>5</sup>, 0,25 × 10<sup>5</sup>, 0,50 × 10<sup>5</sup> et 1,0 × 10<sup>5</sup> CFU/g (concentration nominale)</p> <p>Conditions statiques de renouvellement, 42 jours</p>	<p>1,0 × 10<sup>6</sup> CFU/ml. La CSEO était de 1,0 × 10<sup>6</sup> CFU/ml.</p> <p><b>FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE</b></p>	
<b>Invertébrés</b>			
<b>Arthropodes</b>			
<p>Daphnies (<i>Daphnia magna</i>), organismes âgés de moins de 24 heures</p>	<p>21 jours – Exposition dans le milieu aquatique</p> <p>10<sup>5</sup> CFU/ml (concentration nominale)</p> <p>Conditions statiques de renouvellement</p>	<p>À la fin de l'étude, les différences par rapport au groupe témoin sur le plan des taux moyens de mobilité et de croissance n'étaient pas significatives.</p> <p>Les taux moyens de reproduction des daphnies adultes exposées au produit Varnimo de qualité technique étaient significativement inférieurs à ceux des daphnies témoins.</p> <p>La CE<sub>50</sub> après 21 jours était supérieure à 10<sup>5</sup> CFU/ml.</p> <p><b>FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE</b></p>	2863626
<p>Bouquet des marais (<i>Palaemonetes vulgaris</i>), âges variés</p>	<p>30 jours – Exposition par le régime alimentaire</p> <p>10<sup>5</sup> et 10<sup>6</sup> CFU/g de nourriture (concentration</p>	<p>À la fin de l'étude, aucune différence significative n'a été constatée d'un groupe à l'autre sur le plan de la croissance moyenne ou de la longueur moyenne.</p> <p>L'étude n'a révélé aucune anomalie</p>	Numéro de l'ARLA 2863627

Organisme	Exposition	Effet significatif, commentaires	N° de l'ARLA
	nominale)  Conditions statiques de renouvellement	observable, hormis le jour 9, où de la nourriture non consommée a été observée au fond de tous les bassins.  La CE <sub>50</sub> après 30 jours était supérieure à 10 <sup>6</sup> CFU/g de nourriture. La CSEO était de 10 <sup>6</sup> CFU/g de nourriture.  <b>FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE</b>	

**Tableau 4 Évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux associés aux concentrations maximales de résidus du nématicide AVEO EZ à la dose d'application la plus élevée**

	Critère d'effet de l'étude <sup>1</sup> (mg p.a./kg p.c./jour / FI)	EJE <sup>2</sup> (mg p.a./kg p.c./jour)	Quotient de risque
<b>Oiseaux de petite taille (0,02 kg)</b>			
Aiguë	72,73	12,009	0,2
<b>Oiseaux de taille moyenne (0,10 kg)</b>			
Aiguë	72,73	9,433	0,1
<b>Oiseaux de grande taille (1,00 kg)</b>			
Aiguë	72,73	2,750	0,0

<sup>1</sup> Le critère d'effet de 2,5 ml/kg p.c./jour a été converti en 727,29 mg/kg p.c./jour comme suit :

Critère d'effet = 2,5 ml/kg p.c./jour × pourcentage estimé de la substance d'essai dans la dose (39,63 %) × pourcentage du principe actif (73,4 % p/p) × 1 000 mg/ml

FI = facteur d'incertitude (0,1)

<sup>2</sup> EJE = exposition journalière estimée; calculée selon la formule suivante : (TIA/p.c.) × CEE, où :

TIA = taux d'ingestion alimentaire. Pour les oiseaux génériques de poids corporel inférieur ou égal à 200 g, on a utilisé l'équation applicable aux « passereaux »; pour les oiseaux de poids corporel supérieur à 200 g, on a utilisé l'équation « pour tous les oiseaux ».

Équation pour les passereaux (poids corporel ≤ 200 g) : TIA (g poids sec/jour) = 0,398 (p.c. en g)<sup>0,850</sup>

Équation pour tous les oiseaux (poids corporel > 200 g) : TIA (g poids sec/jour) = 0,648 (p.c. en g)<sup>0,651</sup>

p.c. = poids corporel générique

CEE = concentration de pesticide sur l'aliment. À l'étape de l'évaluation préliminaire, les aliments appropriés représentatifs de la CEE la plus prudente pour chaque guildes alimentaire sont utilisés.

**Tableau 5 Liste des utilisations appuyées**

Utilisations appuyées	Allégations appuyées
<p><u>Soja</u> Application du nématicide AVEO EZ à raison de 4,5 ml/unité (sac standard) de 140 000 semences dans des installations commerciales de traitement des semences.</p>	<p>Répression des ravageurs suivants : - nématode à kystes du soja (<i>Heterodera glycines</i>); - nématode cécidogène du nord (espèces du genre <i>Meloidogyne</i>).</p>
<p><u>Maïs (maïs de grande culture, maïs sucré, maïs à éclater)</u> Application du nématicide AVEO EZ à raison de 4,5 ml/unité (sac standard) de 80 000 semences de maïs dans des installations commerciales de traitement des semences</p>	<p>Répression des ravageurs suivants : - nématode cécidogène (espèces du genre <i>Meloidogyne</i>); - nématode à stylet (espèces du genre <i>Paratylenchus</i>); - nématode annelé (espèces du genre <i>Criconemella</i>); - nématode radicicole (espèces du genre <i>Pratylenchus</i>); - nématode spiralé (espèces du genre <i>Helicotylenchus</i>); - nématode des racines déformées (espèces du genre <i>Paratrichodorus</i>).</p>

## Références

### A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

#### 1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

N° de l'ARLA	Référence
2863612	2017, VBC-90060 5-Batch Enumeration and Detection of Microbial Contaminants, DACO: M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3
2863613	2014, Varnimo Technical Storage Stability, DACO: M2.11
2863614	2013, Varnimo Technical Physical and Chemical Characteristics, DACO: M2.12
2863615	2017, AVEO Technical - Summary of studies to Determine Phy-Chem Properties, DACO: M2.12
2925820	2014, Varnimo Technical Manufacturing Directions, DACO: M2.7.1, M2.7.2 CBI
2925821	2011, BA-1 Strain D747 EPA Reg decision, DACO: M2.7.1, M2.7.2
2950071	2019, Deficiency Response for AVEO Technical Powder Submission Number 2018-1201, DACO: M2.7.1, M2.7.2, M9.2.1
2950072	2019, Deficiency Response for AVEO EZ Nematicide Submission Number 2018-1198, DACO: M2.9.1, M4.9
2988691	2017, VBC-90060: Product Identity, Manufacturing Process, and Formation of Unintentional Ingredients, DACO: M2.2, M2.8, M2.9, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3 CBI
3024905	2019, Clarification Note for AVEO Technical Powder Sub 2018-1201, DACO: M2.11
2863546	2016, VBC-90052: Manufacturing Process and Formation Ingredients, DACO: M2.10.2, M2.10.3, M2.8, M2.9.1, M2.9.3 CBI
2863547	2016, VBC-90052 5-Batch Enumeration and Detection of Microbial Contaminants, DACO: M2.10.2, M2.10.3, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3
2863548	2017, VBC-90052 Storage Stability with Corrosion Characteristics, DACO: M2.11
2863549	2016, VBC-90052 Product Chemistry, DACO: M2.12
2863550	2017, AVEO EZ Nematicide - Summary of studies to Determine Phy-Chem Properties, DACO: M12.5
2981979	2019, BA-1 Strain PTA-4838 Further Identification, DACO: M2.7.1, M2.7.2 CBI

#### 2.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
2863616	2017, AVEO Technical - Summary of Studies to Determine Acute Toxicology, DACO: M4.1, M4.2.1, M4.3.1, M4.5.1
2863617	2013, Acute Oral Toxicity/Pathogenicity Study in Rats, DACO: M4.2.2
2863618	2013, Acute Pulmonary Toxicity/Pathogenicity Study in Rats, DACO: M4.2.3
2863619	2013, Intravenous Toxicity/Pathogenicity Study in Rats, DACO: M4.3.2
2863620	2014, Acute Tox Waiver Request, DACO: M4.4, M4.5.2
2863551	2017, AVEO EZ Nematicide - Summary of Studies to Determine Acute Toxicology, DACO: M4.1

N° de l'ARLA	Référence
2863552	2016, VBC-90052 Acute Oral Toxicity (UDP) in Rats, DACO: M4.9
2863553	2016, VBC-90052 Acute Dermal Toxicity in Rats, DACO: M4.4
2863554	2016, VBC-90052 Acute Inhalation Toxicity in Rats, DACO: M4.9
2863555	2016, VBC-90052 Acute Eye Irritation in Rabbits, DACO: M4.9
2863556	2016, VBC-90052 Acute Dermal Irritation in Rabbits, DACO: M4.5.2

### 3.0 Environnement

N° de l'ARLA	Référence
2863621	2017, AVEO Technical Powder - Summary of Studies to Determine Environmental Toxicity, DACO: M9.0, M9.1
2863622	2014, Acute MPCA Oral Toxicity Study in Bobwhite Quail, DACO: M9.2, M9.2.1
2863623	2014, Acute MPCA Oral Toxicity Study in Mallard Duck Waiver Request, DACO: M9.0, M9.2, M9.2.1
2863624	2014, MPCA Tier 1 Freshwater Fish Test with Rainbow Trout, DACO: M9.0, M9.4, M9.4.1
2863626	2014, MPCA Tier 1 Freshwater Aquatic Invertebrate Test with <i>Daphnia magna</i> , DACO: M9.0, M9.6
2863627	2014, MCPA Tier 1 Estuarine and Marine Animal Testing with Grass Shrimp, DACO: M9.0, M9.5, M9.5.2
2863628	2014, Nontarget Insect Testing with Green Lacewing, DACO: M9.0, M9.9
2863629	2017, Ladybird Beetle Microbial Oral Toxicity Limit Test, DACO: M9.0, M9.9
2863630	2013, Nontarget Insect Testing with Honey Bee, DACO: M9.0, M9.9
2925822	2013, Varnimo Technical Acute Oral Toxicity Study in Bobwhite Quail, DACO: M9.2.1
2925823	2018, Literature - Benefit of BA Chickens, DACO: M9.2.1
2925824	2010, EFSA Scientific Opinion, DACO: M9.2.1
2925825	2008, EFSA Safety and Efficacy of Ecobiol, DACO: M9.2.1
2925826	2018, Tox Path Test with Rainbow Trout, DACO: M9.4.1
2950071	2019, Deficiency Response for AVEO Technical Powder Submission number 2018-1201, DACO: M2.7.1, M2.7.2, M9.2.1

### 4.0 Valeur

N° de l'ARLA	Référence
2863543	2017, Appendix 1: Trials Reports for Value Summary for AVEO EZ Nematicide, a Seed Protectant Containing <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> Strain PTA-4838, for Control of Various Nematodes Affecting Corn and Soybeans in Canada, DACO: 10.1, 10.2.1, 10.2.2, 10.2.3.1, 10.2.3.3, 10.3.1, 10.4, 10.5.1, 10.5.2, 10.5.3, 10.5.4
2950483	2018, Deficiency Response for “Value Summary for Aveo EZ Nematicide, a Seed Protectant Containing <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> Strain PTA-4838, for Control of Various Nematodes Affecting Corn and Soybeans in Canada”, DACO: 10.1
2950485	2018, Root Knot Nematode - Corn 2018-09-12, DACO: M10.2.2
2950486	2018, Evaluation of the Efficacy of Seed Treatments Against Nematodes in Corn Grown in Florida, DACO: M10.2.2

N° de l'ARLA	Référence
2950487	2018, Metabolites of Strain BA1 Progress Report, DACO: M10.2.1, M10.4.1
3033260	2019, Clarification Response for “Value Summary for Aveo EZ Nematicide, a Seed Protectant Containing <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> Strain PTA-4838, for Control of Various Nematodes Affecting Corn and Soybeans in Canada”, DACO: 10.1
3033261	2019, Appendix 1 - Trial Reports, DACO: 10.1, 10.2.3
3038212	2019, AVEO EZ Combined pdf Files, DACO: 10.1, 10.2.3
3040006	2019, Clarification DACO 10.2 Sub 2018-1198, DACO: 10.2

## B. Autres renseignements examinés

### i) Renseignements publiés

#### 1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

N° de l'ARLA	Référence
2835732	Apertroaiie-Constantin, C., Mikkola, R., Andersson, M.A., Teplova, V., Suominin, I., Johansson, T., and Salkinoja-Salonen, M. 2008. <i>Bacillus subtilis</i> and <i>B. mojavensis</i> strains connected to food poisoning produce the heat stable toxin amyloisin, 2009. <i>J. Appl. Microbiol.</i> 106: 1976-1985, DACO: M2.14, M4.9
2835733	Belongia, E.A., C.W. Hedberg, G.J. Gleigh, K.E. White, A.N. Mayeno, D.A. Loegering, S.L. Dunnette, P.L. Pirie, K.L. MacDonald, and M.T. Osterholm. 1990. An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan use, 1980. <i>New Eng. J. Med.</i> Aug 9, 1990. 323: 357-365, DACO: M2.14, M4.9
2835736	Biagini, R.E.R., J. Driscoll, D.I. Bernstein, T.G. Wilcox, G.M. Henningsen, B.A. MacKenzie, G.A. Burr, J.D. Scinto, and E.S. Baumgardner. 1995. Hypersensitivity reactions and specific antibodies in workers exposed to industrial enzymes at a biotechnology plant, 1996. <i>J. Appl. Toxicol.</i> 16(2): 139-145, DACO: M2.14, M4.9
2835737	De Boer, A.S., and B. Diderichsen. 1991. On the safety of <i>Bacillus subtilis</i> and <i>B. amyloliquefaciens</i> : a review. <i>Appl. Microbiol. Biotechnol.</i> 36: 1-4, DACO: M2.14, M4.9
2835738	Duc, L.H., Logan, N.A., Sutherland, A.D., Taylor, J., and Cutting, S.M. 2004. Cases of emesis associated with bacterial contamination of an infant breakfast cereal product. <i>Int. J. Food Microbiol.</i> 102: 245-251, DACO: M2.14, M4.9
2835739	Dutkiewicz, J.C. Skorska, J. Milanowski, B. Mackiewicz, E. Krysinska-Traczyk, E. Dutkiewicz, A. Matuszyk, J. Sitkowska, and M. Golec. 2001. Response of herb processing workers to work-related airborne allergens. <i>Ann. Agric. Environ. Med.</i> 8: 275-283, DACO: M2.14, M4.9
2835740	From, C., Pukall, R., Schumann, P., Hormazabal, V., and Granum, P.E. 2004. Toxin-producing ability among <i>Bacillus</i> spp. outside the <i>Bacillus cereus</i> group. <i>Appl. Environ. Microbiol.</i> 71: 1178-1183, DACO: M2.14, M4.9
2835745	Fossum, K., H. Kerikstad, M. Binde, and K.-E. Pettersen. 1986. Isolation of <i>Bacillus subtilis</i> in connection with bovine mastitis. <i>Nord. Vet. Med.</i> 38: 233-236, DACO: M2.14, M4.9
2835747	Matarante, A., Baruzzi, F., Cocconcelli, P.S., and Morea, M. 2004. Genotyping

N° de l'ARLA	Référence
	and toxigenic potential of <i>Bacillus subtilis</i> and <i>Bacillus pumilus</i> strains occurring in industrial and artisanal cured sausages. <i>Appl. Env. Microbiol.</i> 70: 5168-5176, DACO: M2.14, M4.9
2835748	Aoki, T., H. Sunahara, K. Sugimoto, T. Ito, E. Kanai, and Y. Fuji. 2014. Infective endocarditis of the aortic valve in a Border collie dog with patent ductus arteriosus. <i>J. Vet Med. Sci.</i> 73(3): 331-33, DACO: M2.14, M4.9
2835749	Oggioni, M.R., G. Pozzi, P.E. Valensin, P.E. Galieni and C. Bigazzi. 1998. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of <i>Bacillus subtilis</i> . <i>H. Clin. Microbiol.</i> 36(1): 325-326, DACO: M2.14, M4.9
2836291	USEPA, Final Risk Assessment of <i>Bacillus subtilis</i> . February 1997. Available online December 7, 2017; <a href="https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/fra009.pdf">https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/fra009.pdf</a> , DACO: M2.14
2836295	Thomas. M., and H. Whittet. 1991. Atypical meningitis complicating a penetrating head injury. <i>J. Neuro. Neurosurg. Psychia.</i> 54(1): 91-92, DACO: M2.14, M4.9
2836296	Raza, T., R.A. Chaudry, N.U. Khan, T.N. Pasha, and M. Ahmad. 1993. Comparison of vaginal bacterial flora in teddy goats with and without reproductive disorders. <i>Indian J. Dairy Sci.</i> 46: 1-5, DACO: 2.14, M4.9
2836297	Stickel, F., Droz, S., Patsenker, E., Bogli-Stuber, K., Aebi, B., and Leib, S.L. 2009. Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife nutritional supplements contaminated with <i>Bacillus subtilis</i> . <i>J. Hepatol.</i> 50(1): 111-117, DACO: 2.14, M4.9
2838698	Logan, N.A. 2011. <i>Bacillus</i> and relatives in foodborne illness. <i>J. Appl. Microbiol.</i> 112: 417-429, DACO: M2.14, M4.9
2838730	Rosenkvist, H., and A. Hansen. 1994. Contamination profiles and characterisation of <i>Bacillus</i> species in wheat bread and raw materials for bread production. <i>Int. J. Food Micro.</i> 26: 353-363, DACO: M2.14, M4.9
2838731	Johnson, C.L., I.L. Berstein, J.S. Gallagher, P.F. Boventre, and S.M. Brooks. 1980. Familial hypersensitivity pneumonitis induced by <i>Bacillus subtilis</i> . <i>Am. Rev. Resp. Dis.</i> 122: 339-348, DACO: M2.14, M4.9
2839101	Schleifer, K.H. 2009. Phylum XIII. Firmicutes Gibbons and Murray 1978, 5 (Firmacutes [sic] Gibbons and Murray 1978, 5), In: De Vos P. et al. (Eds) <i>Bergey's Manual of Systematic Bacteriology</i> . Springer, New York, NY, DACO: M2.14
2840269	Hwang, S.-K., C.-G. Back, N.K.K. Win, M.K. Kim, H.-D. Kim, I.-K. Kang, S.-C. Lee, and H.-Y. Jung. 2012. Occurrence of bacterial rot of onion caused by <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> in Korea. <i>J. Gen. Plant Pathol.</i> 78: 227-232, DACO: M2.14
2872651	Wang, L.-T., F.-L. Lee, C.-J. Tai, and H. Kasai. 2007. Comparison of gyrB sequences, 16S rRNA gene sequences and DNA-DNA hybridization in the <i>Bacillus subtilis</i> group. <i>Int. J. Syst. Evol. Microbiol.</i> 57: 1846-1850, DACO: M2.14, M4.9