



Projet de décision d'homologation

PRD2018-17

# **Souche F727 de Bacillus amyloliquefaciens et préparation commerciale biofongicide MBI-110**

*(also available in English)*

**Le 19 octobre 2018**

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 : H113-9/2018-17F (publication imprimée)  
H113-9/2018-17F-PDF (version PDF)

**© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2018**

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 du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

## Table des matières

Aperçu.....	1
Projet de décision d'homologation concernant la souche F727 de <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> .	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada .....	1
Qu'est-ce que la souche F727 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.....	6
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.....	8
1.3 Mode d'emploi .....	9
1.4 Mode d'action .....	9
2.0 Méthodes d'analyse .....	9
2.1 Méthodes d'identification du microorganisme .....	9
2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches .....	9
2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du produit destiné à la fabrication des préparations commerciales .....	10
2.4 Méthodes de détermination et de quantification des résidus (viables et non viables) du microorganisme actif et de ses métabolites .....	10
2.5 Méthodes de détermination des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué .....	10
2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme .....	10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	11
3.1 Résumé sur la toxicologie et l'infectivité.....	11
3.1.1 Essais.....	11
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 professionnels, résidentiels et occasionnels .....	14
3.2.1 Exposition professionnelle et risques connexes.....	14
3.2.2 Exposition résidentielle ou occasionnelle et risques connexes.....	15
3.3 Évaluation de l'exposition alimentaire et des risques connexes .....	16
3.3.1 Aliments.....	16
3.3.2 Eau potable.....	16
3.3.3 Risques aigus et chroniques liés à l'exposition alimentaire pour les sous-populations sensibles .....	16
3.3.4 Exposition globale et risques connexes .....	17
3.3.5 Limites maximales de résidus.....	17
3.4 Effets cumulatifs .....	18

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 .....	22
4.3	Rapports d'incidents liés à l'environnement.....	24
5.0	Valeur.....	24
6.0	Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires .....	24
6.1	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques.....	24
6.2	Formulants et contaminants préoccupants pour la santé.....	25
7.0	Résumé.....	26
7.1	Méthodes d'analyse du microorganisme tel que fabriqué.....	26
7.2	Santé et sécurité humaines .....	26
7.3	Risques pour l'environnement .....	27
7.4	Valeur .....	27
8.0	Projet de décision d'homologation .....	27
	Liste des abréviations.....	29
Annexe I	Tableaux et figures.....	30
Tableau 1	Profil de toxicité du PAQT MBI-110.....	30
Tableau 2	Toxicité ou pathogénicité du PAQT MBI-110 pour les espèces non ciblées.....	31
Tableau 3	Toxicité ou pathogénicité de la PC biofongicide MBI-110 pour les espèces non ciblées .....	33
Annexe II	Concentration prévue dans l'environnement .....	34
	Références.....	35

## Aperçu

### Projet de décision d'homologation concernant la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens*

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation du principe actif de qualité technique (PAQT) MBI-110 et de la préparation commerciale (PC) biofongicide MBI-110, contenant le PAQT *Bacillus amyloliquefaciens*, souche F727, pour la suppression ou la répression de diverses maladies dans les cultures de cucurbitacées, de raisins, de graines et gousses de légumineuses, de canola, de tournesol et de pommes de terre.

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, tandis que l'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 F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* et de la PC biofongicide MBI-110.

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

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. Les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables<sup>1</sup> s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-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 comprendre 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 applique des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines qui sont sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la

---

<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; et 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. »

nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section sur les pesticides du site Web Canada.ca.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* et de la PC biofongicide MBI-110, 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 F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* et de la PC biofongicide MBI-110, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet Aperçu, veuillez consulter l'Évaluation scientifique du présent document de consultation.

## **Qu'est-ce que la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens*?**

La souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* est une bactérie qui, en colonisant les poils racinaires, les feuilles et les autres surfaces végétales, empêche le développement de la pourriture grise et du blanc dans les cultures de cucurbitacées, de raisins, de graines et gousses de légumineuses de canola, de tournesol et de pommes de terre. Elle produit en outre certains composés, notamment des protéines, qui inhibent la croissance mycélienne et la germination des spores.

## **Considérations relatives à la santé**

### **Les utilisations approuvées de la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* peuvent-elles nuire à la santé humaine?**

**Il est peu probable que la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* nuise à la santé si la PC biofongicide MBI-110 est utilisée conformément au mode d'emploi qui figure sur l'étiquette.**

Une personne peut être exposée à la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* lors de la manipulation et de l'application de la PC biofongicide MBI-110, et par l'ingestion d'aliments traités à l'aide de ce produit. Au cours de l'évaluation des risques pour la santé, plusieurs facteurs importants sont pris en considération :

- les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, son cycle d'infection);
- les rapports d'incident;

---

<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*.

- la pathogénicité ou la toxicité potentielle telle que déterminée dans les études toxicologiques;
- le degré probable d'exposition humaine à la souche en question comparativement à l'exposition à d'autres souches du microorganisme présentes naturellement dans l'environnement.

Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants). Ainsi, le sexe est pris en considération lors de l'évaluation des risques. Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux de laboratoire sont considérées comme acceptables à des fins d'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de l'exposition à de fortes doses d'un microorganisme afin de déterminer les risques de pathogénicité, d'infectivité et de toxicité. Les essais menés avec la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* sur des animaux de laboratoire n'ont révélé aucun signe de toxicité ou de maladie notable.

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

#### **Les risques associés à la consommation d'eau et d'aliments ne sont pas préoccupants.**

Il est possible que des résidus de la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* soient présents dans les cultures traitées au moment de la récolte. Malgré l'abondance naturelle de *Bacillus amyloliquefaciens* et de *Bacillus subtilis*, un organisme étroitement apparenté, seuls quelques cas de maladies d'origine alimentaire ont été signalés chez l'humain, et ceux-ci concernaient exclusivement des isolats capables de produire une toxine dont la production n'a jamais été observée chez la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens*. Depuis l'homologation de son utilisation dans des cultures destinées à l'alimentation humaine en 2016 aux États-Unis, la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* n'a fait l'objet d'aucune déclaration de maladie d'origine alimentaire, et aucun signe d'infectivité ou de toxicité n'a été observé dans les essais sur les animaux de laboratoire. En outre, il est peu probable que des résidus de la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* contaminent les sources d'eau potable à la suite des applications foliaires proposées de la PC biofongicide MBI-110 dans des cultures destinées à la consommation humaine, de sorte qu'il ne s'agit pas d'un risque pour la santé. En conséquence, il ne devrait pas y avoir de risques associés à la consommation d'eau et d'aliments.

### **Risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels**

#### **Le risque estimatif lié à l'exposition non professionnelle n'est pas jugé préoccupant.**

La PC biofongicide MBI-110 est destinée à des fins d'utilisation exclusive sur de grandes cultures agricoles, et l'étiquette du produit comprend des mesures d'atténuation pour prévenir l'exposition des non-utilisateurs. Par conséquent, il est peu probable que les adultes, les jeunes et les tout-petits soient exposés à la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens*. Même en cas d'exposition, le risque pour la population générale n'est pas préoccupant compte tenu de l'absence de signe de toxicité ou de pathogénicité notable dans les études sur les animaux de laboratoire.

## **Risques professionnels liés à la manipulation de la PC biofongicide MBI-110**

**Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque la PC biofongicide MBI-110 est utilisée conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette, lequel comprend des mesures de protection.**

Les travailleurs qui manipulent la PC biofongicide MBI-110 peuvent être exposés à la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* par contact direct avec la peau ou les yeux, ou par inhalation. C'est pourquoi il devra être indiqué sur l'étiquette du produit que les travailleurs doivent porter un équipement de protection individuelle, notamment des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes, des lunettes à coques latérales, ainsi qu'un respirateur filtrant les particules. En outre, il est interdit aux travailleurs non protégés de pénétrer dans les zones traitées au cours de l'application et pendant les quatre heures suivantes, ou jusqu'à ce que le produit pulvérisé soit sec.

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

**Qu'arrive-t-il lorsque la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* est introduite dans l'environnement?**

**Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants.**

L'information sur le devenir dans l'environnement de la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* donne à penser que le microorganisme, que l'on trouve dans le sol, survivra volontiers après l'application de la PC biofongicide MBI-110 dans les grandes cultures agricoles, mais qu'avec le temps, sa population reviendra aux niveaux naturels viables.

Aucune maladie associée aux populations naturelles de *Bacillus amyloliquefaciens* n'est signalée dans la documentation en ce qui concerne les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les arthropodes terrestres et aquatiques, les invertébrés terrestres et aquatiques non-arthropodes, et les plantes terrestres et aquatiques. De plus, le demandeur a soumis des études sur les effets de la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* chez les oiseaux, les abeilles, les arthropodes terrestres et aquatiques, les poissons et les plantes terrestres. Aucun effet néfaste n'a été observé chez les oiseaux, les abeilles et les plantes terrestres. Des effets toxiques étaient présents chez les poissons et les daphnies aux concentrations d'essais les plus élevées, ainsi que des signes de toxicité ou de pathogénicité chez une espèce d'insectes; cependant, ces effets se sont manifestés à des niveaux supérieurs à l'exposition prévue lorsque la PC biofongicide MBI-110 est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

À l'issue d'un examen critique des études soumises par le titulaire d'homologation et des renseignements provenant de sources publiques, tout indique que l'application de la PC biofongicide MBI-110 selon le mode d'emploi sur l'étiquette n'aura aucun effet notable chez les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les arthropodes terrestres et aquatiques, les invertébrés terrestres et aquatiques non-arthropodes et les plantes.



## Considérations relatives à la valeur

### Quelle est la valeur de la PC biofongicide MBI-110?

**La PC biofongicide MBI-110 est un fongicide biologique contenant la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* qui permet de réprimer ou supprimer le mildiou, la pourriture noire, la moisissure blanche et la pourriture rose dans certaines cultures.**

Appliquée en pulvérisation foliaire, la PC biofongicide MBI-110 supprime ou réprime efficacement la pourriture grise et le blanc dans les cultures de cucurbitacées, de raisins, de graines et gousses de légumineuses, de canola, de tournesol et de pommes de terre. La PC biofongicide MBI-110 contribuera à un programme intégré de lutte contre les maladies, car elle offre un moyen supplémentaire de lutter contre les maladies dans ces cultures, notamment en agriculture biologique.

### Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. 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.

Voici les principales mesures proposées qui devraient figurer sur l'étiquette de la PC biofongicide MBI-110 pour réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation.

#### Principales mesures de réduction des risques

##### Santé humaine

Tous les microorganismes, y compris la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens*, contiennent des substances qui sont des sensibilisants potentiels et par conséquent, il peut y avoir un risque de sensibilité respiratoire et cutanée chez les personnes exposées à des quantités possiblement importantes de la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens*. Les travailleurs qui manipulent ou appliquent la PC biofongicide MBI-110 doivent porter des gants imperméables à l'eau, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes, ainsi que des lunettes à coques latérales et un appareil de protection respiratoire filtrant les particules. En outre, il est interdit aux travailleurs non protégés de pénétrer dans les zones traitées au cours de l'application et pendant les quatre heures suivantes, ou jusqu'à ce que le produit pulvérisé soit sec.

Un énoncé normalisé concernant la dérive de pulvérisation doit figurer sur l'étiquette de la PC biofongicide MBI-110, afin de réduire au minimum le risque de dérive vers des zones d'habitation ou d'activités humaines comme des maisons, des chalets, des écoles et des sites récréatifs.

## **Environnement**

L'étiquette de la PC doit comporter des mises en garde relatives à l'environnement qui auront pour effet d'interdire l'application aérienne, de limiter la dérive et de réduire la contamination des milieux aquatiques par suite de l'utilisation de la PC biofongicide MBI-110.

## **Prochaines étapes**

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* et de la PC biofongicide MBI-110, 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 au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du document. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel il présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

## **Autres renseignements**

Une fois qu'il aura pris sa décision concernant l'homologation de la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* et de la PC biofongicide MBI-110, Santé Canada publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

# Évaluation scientifique

## Souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* et préparation commerciale biofongicide MBI-110

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

#### 1.1 Description du principe actif

<b>Microorganisme actif</b>	Souche F727 de <i>Bacillus amyloliquefaciens</i>
<b>Fonction</b>	Pour la répression de différentes maladies fongiques dans diverses cultures extérieures destinées à la consommation humaine ou animale
<b>Nomenclature binomiale</b>	Souche F727 de <i>Bacillus amyloliquefaciens</i>

### Désignation taxonomique<sup>5</sup>

<b>Règne</b>	Eubactéries
<b>Phylum</b>	Firmicutes
<b>Classe</b>	<i>Bacilli</i>
<b>Ordre</b>	<i>Bacillales</i>
<b>Famille</b>	<i>Bacillaceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Bacillus</i>
<b>Espèce</b>	<i>amyloliquefaciens</i>
<b>Souche</b>	F727
<b>Renseignements sur le brevet</b>	Sans objet
<b>Pureté minimale du principe actif</b>	Principe actif de qualité technique (PAQT) : minimum de $1,0 \times 10^8$ unités formatrices de colonies (UFC)/ml Préparation commerciale (PC) : minimum de $1,0 \times 10^8$ UFC/ml
<b>Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre</b>	Le PAQT ne renferme aucune impureté ni aucun microcontaminant appartenant à la catégorie des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques. Le produit doit satisfaire aux normes relatives au rejet de contaminants microbiologiques. En outre, aucune toxine connue pour les mammifères ni aucun autre métabolite toxique connu n'est présent dans le PAQT ou la PC.

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

### Produit de qualité technique : PAQT MBI-110

Propriété	Résultat
Couleur	Brun pâle ou beige
État physique	Liquide
Odeur	Aigre, moisi
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif pour les matériaux de conditionnement
pH (1 %)	7,15
Densité relative	1,026 g/ml

<sup>5</sup> National Center for Biotechnology Information – explorateur de taxonomie (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>)

## Préparation commerciale : PC biofongicide MBI-110

Propriété	Résultat
Couleur	Havane pâle
État physique	Liquide crémeux fluide
Odeur	Légère odeur de moisi
Viscosité	627 centipoises
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif pour les matériaux de conditionnement
pH (1 %)	7
Densité relative	1,0 g/ml

### 1.3 Mode d'emploi

La PC biofongicide MBI-110 est appliquée en traitement préventif sur le feuillage dans les cultures de cucurbitacées, raisins, soya, pois, haricots, canola, colza et tournesol, ou dans les sillons ouverts lors de la plantation des pommes de terre à des doses de 2 à 8 L/ha. Le produit peut être réappliqué à des intervalles de 7 à 14 jours. Les doses d'application supérieures et les intervalles les plus courts doivent être employés lorsque la pression de la maladie est élevée.

### 1.4 Mode d'action

La souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens* produit des lipopeptides qui inhibent la croissance mycélienne et la germination des spores de certains champignons phytopathogènes.

## 2.0 Méthodes d'analyse

### 2.1 Méthodes d'identification du microorganisme

Le demandeur a présenté des méthodes satisfaisantes de détection, d'isolement et de dénombrement du principe actif, la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*. 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 F727 de *B. amyloliquefaciens* peut être identifiée à l'espèce par la combinaison de méthodes phénotypiques et biochimiques, ainsi que par une analyse phylogénétique fondée sur l'analyse des séquences d'ADN associées à la sous-unité A de l'ADN gyrase.

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

La souche a été déposée auprès de l'autorité de dépôt internationale, l'Agricultural Research Culture Service Collection (NRRL, Peoria, Illinois), sous le numéro NRRL B-50768. Les cultures souches sont conservées à une température de -80 °C.

Le fabricant conserve adéquatement une banque cellulaire maîtresse. Une banque cellulaire de travail est issue de la banque cellulaire maîtresse aux fins de production.

Les méthodes décrites d'établissement de la pureté, de la viabilité et de la stabilité génétique des banques sont acceptables.

### **2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du produit destiné à la fabrication des préparations commerciales**

La teneur garantie du PAQT et de la PC est exprimée en unités formatrices de colonies (UFC) par millilitre. Des données représentatives pour cinq lots de PAQT et de PC ont été soumises. La méthode de numération des UFC a été décrite de manière adéquate.

### **2.4 Méthodes de détermination et de quantification des résidus (viables et non viables) du microorganisme actif et de ses métabolites**

Comme indiqué ci-dessus, des méthodes acceptables permettent de dénombrer le microorganisme et de distinguer l'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 employées pour limiter la contamination par des microorganismes pendant la fabrication du PAQT MBI-110 et de la PC biofongicide MBI-110 sont acceptables. Ces procédures comprennent la stérilisation de tout l'équipement et des milieux, ainsi qu'un échantillonnage fréquent de la culture souche et des lots de production pour en déterminer la pureté et la contamination.

Les lots du PAQT MBI-110 et de la PC biofongicide MBI-110 ont fait l'objet d'un contrôle à l'aide de méthodes courantes afin de déceler et de dénombrer les contaminants microbiens préoccupants, ce qui a permis d'établir l'absence d'agents pathogènes pour l'humain et de montrer que la contamination par des microorganismes était inférieure aux seuils fixés. Tous les lots du PAQT MBI-110 et de la PC biofongicide MBI-110 respectent les limites établies dans le document de l'Organisation de coopération et de développement économiques sur les contaminants microbiens pour les produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43].

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

La stabilité à l'entreposage du PAQT MBI-110 a été évaluée à une température de 4 à 25 °C pendant 12 mois. En ce qui concerne la PC biofongicide MBI-110, la stabilité à l'entreposage a été évaluée à une température de 4 à 30 °C pendant 24 mois.

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

### **3.1 Résumé sur la toxicologie et l'infectivité**

#### **3.1.1 Essais**

L'ARLA a procédé à un examen détaillé des études toxicologiques présentées à l'appui du PAQT MBI-110 et de la préparation associée, la PC biofongicide MBI-110.

Les études présentées pour répondre aux exigences liées à l'évaluation des risques que pose le PAQT MBI-110 pour la santé incluent une étude de toxicité aiguë par voie orale, une étude de toxicité aiguë par inhalation, une étude d'infectivité par injection intraveineuse, une étude de toxicité par voie cutanée, une étude d'irritation cutanée et une étude d'irritation oculaire portant sur le PAQT.

Dans l'étude de toxicité par voie orale, trois jeunes rats adultes Sprague-Dawley ont reçu une dose unique du PAQT MBI-110 ( $1,9$  à  $2,4 \times 10^9$  UFC/ml), administrée à jeun par gavage à raison de  $5\,000$  mg/kg (essai limite; dose équivalant à  $1,2 \times 10^{10}$  UFC/animal). Les sujets ont été observés pendant 14 jours. Il n'y a eu aucune mortalité, aucun signe clinique lié au traitement et aucune anomalie à l'autopsie, et les animaux ont tous pris du poids au cours de l'étude.

Dans l'étude de toxicité aiguë par inhalation, un groupe de jeunes rats adultes Sprague-Dawley (5/sexe) a été exposé pendant 4 heures par voie nasale seulement à un aérosol produit à partir de PAQT MBI-110 non dilué ( $1 \times 10^9$  UFC/ml) à une concentration de  $5,19$  mg/L. Les sujets ont été observés pendant 14 jours. Il n'y a eu aucune mortalité, aucun signe clinique de toxicité et aucune anomalie à l'autopsie, et les animaux ont tous pris du poids au cours de l'étude.

Au cours de l'étude d'infectivité par injection intraveineuse, de jeunes rats adultes Sprague-Dawley (15/sexe) ont reçu une dose élevée unique de PAQT MBI-110 ( $1,16 \times 10^8$  UFC/ml) dans  $0,1$  ml de tampon phosphate salin (équivalant à  $1,16 \times 10^7$  UFC/animal) au moyen d'une injection dans la veine de la queue. La période d'observation des sujets a duré jusqu'à 38 jours et comprenait des sacrifices en cours d'étude aux jours 3, 7, 14 et 21 pour évaluer l'élimination du microorganisme. Il n'y a eu aucune mortalité et aucune anomalie à l'autopsie, et tous les animaux avaient un aspect normal durant l'étude. Les données sur la prise de poids ont été compromises en raison d'une défaillance du raccordement d'eau dans le groupe témoin. L'organisme à l'essai avait été éliminé du cerveau et des ganglions mésentériques, du sang, des reins et du contenu du cæcum au jour 38 ou avant. Même si l'organisme à l'essai n'avait pas été complètement éliminé des poumons, du foie et de la rate au jour 38, un profil d'élimination a été établi dans ces organes.

Dans l'étude de toxicité aiguë par voie cutanée, un groupe de jeunes rats adultes Sprague-Dawley (5/sexe) a été exposé par voie cutanée au PAQT MBI-110 ( $2,4 \times 10^9$  UFC/ml) pendant 24 heures à une concentration de  $5\,050$  mg/kg de poids corporel (p.c.). La dose a été appliquée sur une surface représentant environ 10 % de la surface du corps. L'apparition de signes de toxicité ou d'irritation cutanée a été surveillée pendant 14 jours chez les sujets.

Au cours de la période d'étude, il n'y a eu aucune mortalité et aucun signe d'irritation cutanée ou signe clinique de toxicité lié au traitement, et l'autopsie n'a révélé aucune anomalie. Les animaux ont tous pris du poids tout au long de l'étude, mis à part trois sujets qui n'ont pas pris de poids ou qui en ont perdu entre les jours 7 et 14.

Dans l'étude d'irritation cutanée primaire, trois jeunes lapins adultes néo-zélandais blancs albinos (1 mâle, 2 femelles) ont été exposés par voie cutanée à 0,5 ml de PAQT MBI-110 non dilué ( $2,4$  à  $3,1 \times 10^9$  spores/ml) pendant 4 heures. La dose a été appliquée sur une surface corporelle de 8 cm sur 8 cm, recouverte d'un pansement semi-perméable. Le pansement a été retiré après 4 heures, et les signes d'irritation cutanée ont été surveillés pendant 3 jours selon la méthode décrite par Draize et coll. (1944). Aucune irritation cutanée n'a été observée pendant la période d'étude.

Dans l'étude d'irritation oculaire primaire, 0,1 ml de PAQT MBI-110 non dilué ( $2,4$  à  $3,1 \times 10^9$  spores/ml) a été instillé directement dans le sac conjonctival de l'œil droit de jeunes lapins adultes néo-zélandais blancs albinos (1 mâle, 2 femelles). Après une période d'observation de 24 heures, tous les yeux traités ont été rincés pendant 1 minute à l'eau désionisée à température de la pièce. Les sujets traités ont été observés pendant 3 jours, et l'intensité de l'irritation oculaire a été déterminée selon la méthode de Draize après 1, 24, 48 et 72 heures. Une rougeur et un écoulement étaient visibles chez 2 des 3 lapins 1 heure après l'instillation. L'irritation avait complètement disparu après 24 heures. La cote d'irritation maximale (1 heure après l'instillation) était de 2,7/110.

Les résultats des essais sont résumés au tableau 1 de l'annexe I.

### **3.1.2 Autres renseignements**

Le demandeur a présenté des justifications scientifiques pour étayer une exemption de la présentation d'études sur la toxicité et l'infectivité aiguës du PAQT par voies orale et respiratoire, ainsi que pour lever les exigences entourant la toxicité cutanée aiguë et l'irritation cutanée.

Les demandes d'exemption à l'obligation de soumettre le PAQT à des études de toxicité et d'infectivité par voies orale et respiratoire étaient étayées par l'absence d'infectivité et de toxicité observée après l'injection intraveineuse de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*. Comme les justifications scientifiques présentées démontraient le faible pouvoir infectieux du PAQT, ces demandes d'exemption ont été acceptées.

Les demandes d'exemption à l'obligation de conduire des études sur la toxicité cutanée et l'irritation cutanée liée à la PC étaient justifiées par l'absence de toxicité de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* par voie cutanée, et par une évaluation des produits de formulation contenus dans la PC biofongicide MBI-110. Ces demandes d'exemption ont été acceptées.



Une analyse des publications scientifiques concernant *B. amyloliquefaciens* et l'espèce *B. subtilis*, qui lui est étroitement apparentée, n'a révélé aucun signalement d'effet indésirable pour la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*. Une déclaration décrivait une éclosion de syndrome éosinophilie-myalgie découlant de la présence d'une impureté chimique dans un supplément de tryptophane produit par une souche différente de *B. amyloliquefaciens*. Un cas semblable de contamination d'un supplément alimentaire par *B. subtilis* a aussi été signalé.

De plus, de rares cas d'endocardite et de bactériémie à *B. subtilis* ont été rapportés chez des patients immunodéprimés. Dans certains cas, l'organisme avait atteint des tissus sensibles par un cathéter intraveineux ou lors d'une ponction lombaire. D'autres cas étaient liés à l'usage de drogues, les narcotiques étant souvent contaminés par des bacilles. L'usage courant de cultures de *B. subtilis* pour favoriser une flore gastro-intestinale stable compte aussi parmi les sources soupçonnées. Enfin, des cas uniques de méningite, d'infection oculaire et d'infection du tibia à *B. subtilis* ont été recensés.

*B. subtilis* peut causer des problèmes de conservation du pain (pain filant), et des cas de maladies d'origine alimentaire ont parfois été signalés. *Bacillus subtilis* est rarement mis en cause dans d'autres types de toxi-infection alimentaire, et les souches concernées produisent une toxine d'une grande stabilité thermique (potentiellement comparable à l'entérotoxine de *B. cereus*). La souche F727 de *B. amyloliquefaciens* ne figure pas parmi les souches connues qui produisent cette toxine, et ce microorganisme n'est associé à aucun cas déclaré de telles maladies. Par ailleurs, aucun signe de toxicité ou de pathogénicité n'a été observé après l'administration de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* par voie orale à des rats. Rarement, *B. subtilis* a été associé à des maladies d'origine alimentaire pour lesquelles aucune toxine n'a été détectée.

En médecine vétérinaire, la mammite bovine, des troubles de la reproduction chez les chèvres et l'endocardite canine ont été associés à *B. subtilis*.

Des pneumopathies d'hypersensibilité ont été signalées à la suite de l'exposition aux spores et aux cellules végétatives de *B. subtilis* et *B. licheniformis* provenant de la poussière de bois dans des milieux résidentiels et industriels. La production du PAQT MBI-110 ne vise pas l'enrichissement en enzymes, et aucun effet néfaste pour la santé n'a été signalé chez les travailleurs dans les lieux de production où s'effectuent la fermentation et la formulation de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*.

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

Une recherche d'incidents liés aux souches homologuées de *B. amyloliquefaciens* et *B. subtilis* a été effectuée. En date du 4 mai 2018, l'ARLA avait reçu un rapport d'incident chez l'humain mettant en cause le principe actif *B. subtilis*. Lors de cet incident, une personne a signalé des symptômes mineurs d'éruption cutanée et de toux après l'application d'un produit homologué aux États-Unis qui renfermait l'organisme *B. subtilis*. Comme il s'agit d'un incident mineur qui a été causé au Canada par un produit des États-Unis, aucune mesure additionnelle de réduction des risques n'est recommandée. Les renseignements sur cet incident ont été pris en compte dans l'évaluation de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*.

### 3.1.4 Analyse des dangers

La base de données soumise à l'appui de l'homologation du PAQT MBI-110 et de la PC biofongicide MBI-110 a été examinée du point de vue de la santé humaine et de la sécurité, et elle a été jugée acceptable.

À la lumière des données disponibles, le PAQT MBI-110 a une faible toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation, et n'est pas pathogène ou infectieux par voie intraveineuse. Le PAQT n'est pas non plus irritant pour la peau et est minimalement irritant pour les yeux. L'AMLA est considéré comme un sensibilisant potentiel. Par conséquent, la mention de danger « SENSIBILISANT POTENTIEL » figurera dans l'aire d'affichage principale du PAQT. La mention « Peut entraîner une sensibilisation » doit en outre se retrouver dans l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette, sous la rubrique MISES EN GARDE.

La PC biofongicide MBI-110 renferme des formulants qui peuvent être irritants pour les yeux et est un AMLA considéré comme un sensibilisant potentiel. Par conséquent, les mentions de danger « AVERTISSEMENT : IRRITANT POUR LES YEUX » et « SENSIBILISANT POTENTIEL » figureront dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette de la PC. Les mentions suivantes sont aussi exigées dans l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette, sous la rubrique MISES EN GARDE : « Peut entraîner une irritation des yeux. ÉVITER tout contact avec les yeux. Peut entraîner une sensibilisation. Éviter le contact avec la peau et les vêtements. Éviter de respirer ou d'inhaler le brouillard de pulvérisation. »

Aucune étude de niveau supérieur sur la toxicité chronique et subchronique n'était nécessaire vu que le PAQT ne présentait pas de toxicité aiguë par les voies d'administration orale et cutanée ni par inhalation. En outre, aucun animal exposé à l'AMLA dans les études de niveau I n'a montré de signes d'infectivité ou de pathogénicité.

Dans la documentation scientifique, rien n'indique que la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* pourrait avoir des effets néfastes sur le système endocrinien des animaux. D'après le poids de la preuve fondé sur les données disponibles, cet AMLA ne devrait avoir aucun effet néfaste sur les systèmes endocrinien et immunitaire.

## 3.2 Évaluation des risques professionnels, résidentiels et occasionnels

### 3.2.1 Exposition professionnelle et risques connexes

Lorsqu'ils respectent le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette, les préposés qui appliquent, mélangent, chargent et manipulent le produit peuvent être exposés à celui-ci par voie cutanée, par voie oculaire et par inhalation, la principale voie d'exposition étant l'exposition cutanée. Comme la peau intacte constitue une barrière naturelle contre la pénétration des microorganismes dans le corps humain, l'absorption cutanée ne peut se produire que si la peau est coupée, si le microorganisme est un pathogène doté de mécanismes lui permettant de traverser la peau ou d'infecter celle-ci, ou si des métabolites pouvant être absorbés par la peau sont produits. *Bacillus amyloliquefaciens* n'est pas réputé être un agent pathogène infectant couramment les blessures cutanées, et rien n'indique qu'il pourrait traverser la peau intacte des personnes en bonne santé. De plus, les essais de toxicité effectués avec le PAQT MBI-110 n'ont

mis en évidence aucun signe de toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation, et l'administration par injection intraveineuse n'a révélé aucun signe d'infectivité ou de pathogénicité. Bien que le PAQT MBI-110 n'était pas un irritant cutané ou oculaire, la PC biofongicide MBI-110 pourrait causer une irritation cutanée ou oculaire d'après un examen de ses formulants. En outre, l'ARLA présume que tous les microorganismes contiennent des substances qui peuvent induire des réactions d'hypersensibilité, quels que soient les résultats des essais de sensibilisation.

Des mesures d'atténuation des risques doivent être prises afin de limiter l'exposition et de protéger les préposés qui appliquent, mélangent, chargent et manipulent le produit. Ainsi, les préposés doivent porter un équipement de protection individuelle (gants imperméables, vêtement à manches longues, pantalon long, lunettes de sécurité ou masque protecteur, masque ou respirateur muni d'un filtre antibrouillard approuvé par le NIOSH, chaussures et chaussettes). En outre, il est interdit aux travailleurs et aux utilisateurs non protégés de pénétrer dans les sites traités par la PC biofongicide MBI-110 pendant les quatre heures suivant l'application, ou jusqu'à ce que le produit pulvérisé soit sec.

Les mises en garde, les restrictions et les mesures de réduction des risques qui figurent sur l'étiquette sont adéquates pour protéger les utilisateurs de la PC biofongicide MBI-110, et ce produit ne devrait pas poser de risque important en contexte professionnel.

### **3.2.2 Exposition résidentielle ou occasionnelle et risques connexes**

L'application à de grandes cultures extérieures pose un risque d'exposition occasionnelle pour les non-utilisateurs en raison de la dérive de pulvérisation. Chez les non-utilisateurs, l'exposition par inhalation devrait être bien plus faible que pour les préposés qui manipulent, mélangent et chargent le produit.

Dans l'ensemble, l'ARLA ne s'attend pas à ce que l'exposition résidentielle ou occasionnelle pose des risques préoccupants pour la santé, compte tenu du profil de faible toxicité que présente la PC biofongicide MBI-110 et de la faible infectivité et pathogénicité du PAQT MBI-110. L'ARLA présume également que les préposés qui appliqueront la PC biofongicide MBI-110 suivront les mises en garde sur l'étiquette. De plus, *B. amyloliquefaciens* est une espèce courante dans l'environnement, et l'utilisation de la PC biofongicide MBI-110 ne devrait pas entraîner une augmentation durable de l'exposition des non-utilisateurs au-delà des concentrations naturelles. Par conséquent, il ne devrait pas y avoir de risques pour la santé des nourrissons et des enfants.

### **3.3 Évaluation de l'exposition alimentaire et des risques connexes**

#### **3.3.1 Aliments**

Bien que le profil d'emploi proposé puisse entraîner une exposition par le régime alimentaire en raison de résidus possibles dans ou sur les denrées agricoles, le risque alimentaire devrait être faible et non préoccupant pour la population générale, y compris les sous-populations sensibles comme les nourrissons et les enfants, ou les animaux, car on a démontré que la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* ne présentait pas de pathogénicité et d'infectivité par injection intraveineuse lors d'une étude de niveau I, ni de toxicité par voie orale dans l'étude de toxicité aiguë. De plus, on n'a mis en évidence aucun métabolite produit par cette souche qui soit important du point de vue toxicologique.

#### **3.3.2 Eau potable**

Aucun risque pour la santé ne devrait découler de l'exposition à la souche D747 de *B. amyloliquefaciens* par la consommation d'eau potable, parce que l'exposition sera faible et qu'aucun effet nocif n'a été observé dans le cadre des essais de niveau I sur la toxicité aiguë par voie orale. L'étiquette de la PC biofongicide MBI-110 informera les utilisateurs qu'ils ne doivent pas contaminer les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation ou en eau potable, ainsi que les habitats aquatiques durant le nettoyage de l'équipement ou l'élimination des déchets. De plus, le traitement des eaux municipales devrait éliminer les résidus dans l'eau potable.

#### **3.3.3 Risques aigus et chroniques liés à l'exposition alimentaire pour les sous-populations sensibles**

Il n'est habituellement pas possible de calculer des doses aiguës de référence et des doses journalières admissibles pour prédire les effets aigus et à long terme des agents microbiens sur la population générale ou les sous-populations potentiellement sensibles, particulièrement les nourrissons et les enfants. La méthode fondée sur la dose unique (risque maximal) est suffisante pour effectuer une évaluation générale raisonnable des risques associés à un AMLA si aucun effet néfaste important (c'est-à-dire aucun critère d'effet préoccupant du point de vue de la toxicité aiguë, de l'infectivité ou de la pathogénicité) n'est relevé dans les essais de toxicité et d'infectivité aigus. D'après les renseignements et les données sur les risques dont elle dispose, l'ARLA conclut que la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* est faiblement toxique par voie orale, qu'elle n'est ni pathogène ni infectieuse pour les mammifères, et que les nourrissons et les enfants ne sont vraisemblablement pas plus sensibles à cet AMLA que la population générale. Par conséquent, il n'y a pas d'effet seuil préoccupant et, donc, il n'est pas nécessaire d'exiger des essais définitifs (portant sur de multiples doses) ou d'avoir recours à des facteurs d'incertitude afin de tenir compte de la variabilité intra – et interspécifique, à des facteurs de sécurité ou à des marges d'exposition.

Il n'y a pas lieu de prendre en considération pour cet AMLA les profils de consommation chez les nourrissons et les enfants, la sensibilité particulière de ces sous-populations aux effets de l'AMLA, notamment aux effets neurologiques associés à l'exposition prénatale et postnatale, ainsi que les effets cumulatifs de l'AMLA et d'autres microorganismes homologués ayant le même mécanisme de toxicité. Par conséquent, l'ARLA n'a pas employé une démarche fondée sur une marge d'exposition (marge de sécurité) pour évaluer les risques que pose la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* pour la santé humaine.

### 3.3.4 Exposition globale et risques connexes

D'après les données expérimentales soumises précédemment sur la toxicité et l'infectivité et les autres renseignements pertinents dont dispose l'ARLA, on peut conclure avec une certitude raisonnable que l'exposition globale aux résidus de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* ne posera aucun risque pour la population canadienne en général, y compris les nourrissons et les enfants, pourvu que la PC soit utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. L'exposition globale comprend toutes les expositions prévues par le régime alimentaire (nourriture et eau potable) et les autres expositions non professionnelles (par voie cutanée et par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables. L'exposition du public par voie cutanée et par inhalation sera faible étant donné que l'usage du produit sera interdit sur le gazon, les terrains résidentiels et les aires récréatives. De plus, l'étiquette comprendra des mesures d'atténuation pour réduire la dérive de pulvérisation, et peu d'effets néfastes découlant de l'exposition à d'autres souches de *B. amyloliquefaciens* présentes dans l'environnement ont été signalés dans la documentation publique. Même si l'utilisation de la PC biofongicide MBI-110 augmentait l'exposition à la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*, il ne devrait pas y avoir d'augmentation du risque potentiel pour la santé humaine.

### 3.3.5 Limites maximales de résidus

Dans le cadre de l'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus, soit la quantité qui devrait être présente sur les produits alimentaires lorsque le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Une limite maximale de résidus correspondant à cette quantité maximale est alors fixée, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, conformément à la disposition de 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.

Des résidus de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* devraient être présents au moment de la récolte dans les cultures traitées par application foliaire. Par conséquent, l'ARLA a employé une démarche fondée sur le risque pour déterminer si une limite maximale de résidus était requise pour ce microorganisme. Même si la Food and Drug Administration des États-Unis a signalé que certaines souches de *B. subtilis* ont été isolées dans des aliments ayant causé des maladies d'origine alimentaire, ces souches ont la capacité de produire une toxine d'une grande stabilité thermique, qui n'a jamais été observée chez la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*. Aucune maladie comparable n'a été déclarée pour ce microorganisme aux États-Unis, où il est

homologué pour l'utilisation dans les cultures depuis 2016. Aucun risque n'est attendu de l'exposition par le régime alimentaire, compte tenu du profil de faible toxicité établi lors des essais chez l'animal (études de toxicité aiguë par voie orale et par inhalation de niveau I, et étude d'infectivité par injection intraveineuse. De même, la probabilité que des résidus contaminent les approvisionnements en eau potable est négligeable, sinon nulle. L'ARLA a donc conclu qu'il n'y a pas lieu d'établir une limite maximale de résidus en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*.

### **3.4 Effets cumulatifs**

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte de l'exposition cumulative aux pesticides présentant un mécanisme commun de toxicité. Dans le cadre de l'évaluation d'un mécanisme commun de toxicité, l'ARLA tient compte de la taxonomie des AMLA et de la production de métabolites potentiellement toxiques. En ce qui concerne la présente évaluation, l'ARLA a établi que la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* partage un mécanisme de toxicité commun avec les autres souches de *B. amyloliquefaciens* et *B. subtilis* qui sont homologuées pour utilisation au Canada, la souche MBI 600 de *B. amyloliquefaciens*, la souche D747 de *B. amyloliquefaciens*, la souche QST 713 de *B. subtilis*, la souche GB03 de *B. subtilis* et la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*. Les risques pour la santé liés à une exposition cumulative à la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* et aux autres espèces ou souches homologuées ne sont pas préoccupants, vu leurs faibles toxicité et pathogénicité lorsque les produits sont utilisés selon le mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

## **4.0 Effets sur l'environnement**

### **4.1 Devenir et comportement dans l'environnement**

Aucune étude n'a été soumise sur le devenir et le comportement de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* dans l'environnement. Toutefois, les données sur le devenir dans l'environnement (niveaux II et III) ne sont normalement 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.

La souche F727 de *B. amyloliquefaciens* est une rhizobactérie qui colonise les poils racinaires, les feuilles et les autres surfaces végétales, empêchant ainsi le développement de maladies fongiques et bactériennes par exclusion compétitive. Les espèces de *Bacillus* se retrouvent couramment dans le sol et la litière végétale, où elles jouent un rôle important dans le cycle biologique du carbone et de l'azote. Dans des conditions de croissance défavorables, cette espèce peut sporuler et créer un endospore résilient, capable de résister à de nombreuses conditions environnementales hostiles.

Si une hausse temporaire des populations de *B. amyloliquefaciens* est attendue dans les milieux aquatiques et terrestres après une application extérieure de la PC biofongicide MBI-110 en pleine surface dans des cultures destinées à l'alimentation humaine, les concentrations de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* devraient graduellement revenir à des niveaux naturellement viables.



La PC n'est pas destinée à une application directe dans des plans d'eau. Ainsi, l'exposition des milieux aquatiques devrait être faible et se limiter au ruissellement à la suite d'une application. Bien que *B. amyloliquefaciens* ne soit pas considéré comme une espèce aquatique et ne devrait pas proliférer dans ce type d'environnement, les endospores du microorganisme persisteront probablement dans les sédiments. L'application en pleine surface de la PC biofongicide MBI-110 ne devrait pas augmenter de façon notable les concentrations globales de cette espèce dans les sédiments, par rapport aux niveaux présents naturellement. Comme indiqué précédemment, toute hausse localisée de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* dans les milieux aquatiques devrait graduellement s'estomper et finir par atteindre des niveaux naturellement viables.

## 4.2 Effets sur les espèces non ciblées

L'ARLA utilise une approche à quatre niveaux pour l'étude des pesticides microbiens dans l'environnement. 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 de l'AMLA. Cette concentration est généralement obtenue à partir de la quantité disponible d'AMLA ou de sa toxine que l'on prévoit après application à la dose maximale recommandée multipliée par un facteur de sécurité. Les études de niveau II sont des études du devenir dans l'environnement (persistance et dispersion), ainsi que des études de toxicité aiguë additionnelles 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 sur le terrain portant sur la toxicité et le devenir qui sont nécessaires pour déterminer s'il y a des effets nocifs dans des conditions d'utilisation réelles.

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. Pour de nombreux AMLA, les études de niveau I sont suffisantes afin d'évaluer les risques pour l'environnement. 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. Toutefois, il deviendra nécessaire de procéder à des études des niveaux supérieurs si l'on observe des effets nocifs significatifs sur les organismes non ciblés lors des études du niveau I. Ces études fournissent des renseignements additionnels qui permettent à l'ARLA d'évaluer de manière plus précise les risques pour l'environnement. À défaut d'études adéquates sur le devenir dans l'environnement ou d'études sur le terrain, on peut effectuer une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer si l'AMLA est susceptible de constituer un risque pour un groupe d'organismes non ciblés.

L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, application directe à la dose maximale d'application) et à des paramètres d'évaluation sensibles. On calcule un quotient de risque en divisant l'exposition estimée par une valeur de toxicité appropriée (quotient de risque = exposition/toxicité) et on compare ensuite le quotient de risque au niveau préoccupant.

Si ce quotient de risque est inférieur au niveau préoccupant, on considère que le risque est négligeable et ne nécessite aucune caractérisation additionnelle. Si le quotient de risque est supérieur ou égal au niveau préoccupant, on procède à une évaluation approfondie du risque pour préciser celui-ci. L'évaluation approfondie prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes (résultats des études sur le devenir dans l'environnement et des études sur le terrain). L'évaluation du risque peut se poursuivre d'une manière de plus en plus précise jusqu'à ce que le risque ait été bien caractérisé et qu'aucune autre précision ne puisse être obtenue.

#### 4.2.1 Effets sur les organismes terrestres

Huit études ont été présentées au sujet des risques associés à la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* chez les oiseaux, les arthropodes terrestres et les plantes terrestres. Les données présentées 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.

La toxicité aiguë par voie orale du PAQT MBI-110 chez le colin de Virginie (*Colinus virginianus*) a été évaluée sur une période de 30 jours. Le PAQT MBI-110 a été administré à 30 oiseaux une fois par jour pendant cinq jours par gavage oral à raison de 1 182 mg/kg p.c. (équivalent à  $7,1 \times 10^9$  UFC/kg p.c.). Aucun effet toxique lié au traitement n'a été constaté. La  $DL_{50}$  aiguë par voie orale sur 30 jours était supérieure à 1 182 mg/kg p.c. La dose sans effet observé (DSEO) sur 30 jours du PAQT MBI-110 chez le colin de Virginie, déterminée d'après la mortalité, l'état de santé général, le poids corporel et la consommation d'aliments, était supérieure à 1 182 mg/kg p.c. La dose de danger maximal requise de 5 000 mg/kg p.c. n'a pas été atteinte.

Une étude de toxicité ou de pathogénicité par voie orale chez les oiseaux a aussi été présentée. La toxicité ou la pathogénicité par voie orale du PAQT MBI-110 chez des colins de Virginie (*C. virginianus*) âgés de 3 semaines a été évaluée sur 30 jours. Le PAQT MBI-110 a été administré aux oiseaux (30, des deux sexes) par gavage oral à raison de 5 ml/kg p.c. (équivalent à  $5,10 \times 10^{10}$  UFC/kg p.c.) une fois par jour pendant cinq jours consécutifs. Aucun signe de toxicité ou de pathogénicité lié au traitement n'a été constaté. La  $DL_{50}$  aiguë par voie orale sur 30 jours était supérieure à  $5,10 \times 10^{10}$  UFC/kg p.c. La DSEO sur 30 jours du PAQT MBI-110, déterminée d'après la mortalité, l'état de santé général, le poids corporel et la consommation d'aliments, était supérieure à  $5,10 \times 10^{10}$  UFC/kg p.c.



Dans une étude de toxicité ou de pathogénicité par le régime alimentaire de 9 jours, des abeilles domestiques (*Apis mellifera*) adultes nouvellement écloses ont été nourries à volonté avec le PAQT MBI-110 à une concentration de 50 mg/ml ( $2,5 \times 10^8$  UFC/ml) dans une solution de sucre à 50 % (p/v) pendant 4 heures. Aucun effet sur la mortalité n'a été constaté le jour 9, alors que la mortalité dans le groupe témoin non traité avait atteint 20 %, ni le jour 16, qui marquait la fin de l'étude. La  $CL_{50}$  par le régime alimentaire était supérieure à 50 mg/ml.

Dans une étude de toxicité ou de pathogénicité aiguë par le régime alimentaire de 13 jours, le coléoptère prédateur *Dalotia coriaria* a été exposé au PAQT MBI-110 (contenant  $5,0 \times 10^9$  UFC/ml de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*) dans des solutions de miel à 50 % (p/p) à des concentrations de 0,035 g/ml, 0,140 g/ml, 0,421 g/ml, 0,701 g/ml et 1,402 g/ml pendant 4 heures. La mortalité le jour 13 était de 40 %, 40 %, 43 %, 48 % et 50 % dans les groupes de traitement de 0,035 g/ml, 0,140 g/ml, 0,421 g/ml, 0,701 g/ml et 1,402 g/ml. L'étude a pris fin le jour 13 lorsque la mortalité dans le groupe témoin a atteint 20 %. La  $CL_{50}$  sur 13 jours était supérieure à 1,402 g/ml. Bien que la consommation d'aliments n'ait pas été mesurée, les chercheurs ont présumé que le coléoptère prédateur *D. coriaria* s'était nourri des concentrations à l'étude en raison des hausses de la mortalité constatées dans ces groupes. Malgré ces mortalités accrues dans les groupes à l'étude, la  $CL_{50}$  est supérieure de plusieurs ordres de grandeur à l'exposition estimée; par conséquent, le quotient de risque est inférieur au niveau préoccupant.

Dans une étude de toxicité aiguë par le régime alimentaire de 17 jours, des coccinelles convergentes (*Hippodamia convergens*) ont été exposées au PAQT MBI-110 (contenant  $3,0 \times 10^9$  UFC/ml de la souche *B. amyloliquefaciens*) dans des solutions de miel à 50 % (p/p) à une concentration de 0,701 g/ml par le régime alimentaire pendant 4 heures. Aucune différence significative n'est ressortie sur le plan de la mortalité entre le groupe expérimental et le groupe témoin non exposé. La consommation d'aliments n'a pas été mesurée ni suivie de quelque façon que ce soit; l'exposition ne peut donc pas être confirmée. Malgré l'absence de signes de pathogénicité, ce critère ne peut pas être évalué, car le vecteur choisi (miel) n'est pas convenable en raison de ses propriétés antimicrobiennes.

Dans une étude de toxicité aiguë par le régime alimentaire de 14 jours, des larves de chrysope verte (*Chrysoperla rufilabris*) ont été exposées au PAQT MBI-110 (contenant  $5,0 \times 10^9$  UFC/ml de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*) dans des solutions de miel à 50 % (p/p) à une concentration de 0,701 g/ml par le régime alimentaire pendant 4 heures. Aucune différence significative n'est ressortie sur le plan de la mortalité entre le groupe expérimental et le groupe témoin non exposé. La consommation d'aliments n'a pas été mesurée ni suivie de quelque façon que ce soit; l'exposition ne peut donc pas être confirmée. Malgré l'absence de signes de pathogénicité, ce critère ne peut pas être évalué, car le vecteur choisi (miel) n'est pas convenable en raison de ses propriétés antimicrobiennes.

L'effet de la PC biofongicide MBI-110 (contenant  $5,0 \times 10^9$  UFC/ml de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*) sur l'émergence, la longueur des pousses, le poids sec et la survie des plantules d'oignon (*Allium cepa*), de souchet rond (*Cyperus rotundus*), de blé (*Triticum aestivum*), de maïs (*Zea mays*), de sorgho commun (*Sorghum bicolor*), de tournesol (*Helianthus annuus*), de moutarde (*Brassica juncea*), de concombre (*Cucumis sativus*), de soja (*Glycine max*), de tomate (*Lycopersicon esculentum*), de pois (*Pisum sativum*), d'épinard (*Spinacia*

*aleracea*), de citrouille (*Cucurbita pepo*) et de radis (*Raphanus sativus*) a été étudié à la suite de l'application en prélevée d'une dose unique de 9,9 L/ha ( $1,04 \times 10^{14}$  UFC/ha) par pulvérisation au sol ou bassinage. Aucun des paramètres mesurés n'a fait ressortir un effet lié au traitement.

L'effet de la PC biofongicide MBI-110 (contenant  $1,05 \times 10^{10}$  UFC/ml de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*) sur la longueur des pousses et le poids sec de l'oignon (*A. cepa*), du souchet rond (*C. rotundus*), du riz (*Oryza sativa*), du blé (*T. aestivum*), du maïs (*Z. mays*), du tournesol (*H. annuus*), de la moutarde (*B. juncea*), du concombre (*C. sativus*), du soja (*G. max*), de la tomate (*L. esculentum*), de la betterave (*Beta vulgaris*) et du radis (*R. sativus*) a été étudié à la suite de l'application en postlevée (stade de la première vraie feuille) d'une dose unique de 11,2 L/ha ( $1,10 \times 10^{14}$  UFC/ha) par pulvérisation foliaire. Des observations qualitatives de la phytotoxicité ont aussi été faites. Aucun effet lié au traitement n'a été constaté sur la longueur des pousses ni le poids sec. Aucun signe notable de phytotoxicité n'a été observé.

Dans les études menées pour satisfaire aux exigences relatives à la santé et à la sécurité humaines, la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* ne s'est pas révélée toxique chez les rats qui y avaient été exposés par voie orale, pulmonaire (inhalation) ou cutanée ni pathogène chez les rats qui en avaient reçu par injection intraveineuse.

Une recherche dans PubMed avec les mots-clés « *Bacillus amyloliquefaciens* toxicity » et « *Bacillus amyloliquefaciens* pathogenicity » n'a fait ressortir aucun cas d'effet nocif chez des organismes terrestres non ciblés qui aurait été causé par des populations naturelles de *B. amyloliquefaciens*. Dans une étude, une souche mutante de *B. amyloliquefaciens* présentait une activité nématocide. Une autre recherche, menée avec les mots-clés « *Bacillus subtilis* pathogen », a fait ressortir très peu de cas de pathogénicité. La plupart de ceux-ci concernaient des infections survenues chez des personnes immunodéprimées. La majorité de la littérature scientifique est constituée de rapports sur : i. la capacité de *B. subtilis* de favoriser la croissance et/ou d'induire une résistance systémique dans les cultures hôtes; ii. la lutte biologique contre divers champignons phytopathogènes; et iii. l'utilisation de *B. subtilis* comme probiotique dans les aliments pour animaux (par exemple, poulets).

À la lumière de l'ensemble des renseignements disponibles sur les effets de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* chez les organismes terrestres non ciblés, il existe une certitude raisonnable que l'utilisation de la PC biofongicide MBI-110 pour le traitement généralisé des cultures vivrières extérieures n'entraînera aucun effet nocif chez les oiseaux, les mammifères sauvages, les arthropodes terrestres, les invertébrés non-arthropodes, les plantes et les microorganismes non ciblés.

#### **4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques**

Deux études ont été présentées au sujet des risques que présente la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* pour les poissons d'eau douce et les arthropodes aquatiques.

Dans une étude de toxicité ou de pathogénicité de 30 jours, cinq groupes de 30 truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) ont été exposés au PAQT MBI-110 ( $1,3 \times 10^{10}$  UFC/ml) dans des conditions de renouvellement périodique à la fois en milieu aquatique et par le régime

alimentaire. Les concentrations nominales dans l'eau étaient  $5 \times 10^3$ ,  $5 \times 10^4$ ,  $5 \times 10^5$ ,  $5 \times 10^6$  et  $5 \times 10^7$  UFC/ml de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*; et les concentrations nominales dans les aliments étaient  $5 \times 10^2$ ,  $5 \times 10^3$ ,  $5 \times 10^4$ ,  $5 \times 10^5$  et  $5 \times 10^6$  UFC/ml respectivement. Tous les animaux du groupe expérimental exposé à la concentration maximale sont morts le jour 1, ce qui indique une toxicité aiguë. Aucun signe de pathogénicité ni d'infectivité n'a été constaté dans quelque groupe que ce soit. La CL<sub>50</sub> sur 30 jours était de  $2,5 \times 10^7$  UFC/ml; la concentration sans effet observé (CSEO) était de  $5,0 \times 10^6$  UFC/ml; et la concentration minimale entraînant un effet observé (CMEO) était de  $5,0 \times 10^7$  UFC/ml. La souche F727 de *B. amyloliquefaciens* est peu toxique pour la truite arc-en-ciel et elle n'est pas pathogène ni infectieuse. Bien que tous les animaux du groupe expérimental exposé à la concentration maximale soient morts, la CL<sub>50</sub> est plusieurs ordres de grandeur plus élevée que l'exposition estimée; le quotient de risque est donc inférieur au niveau préoccupant.

Dans une étude de toxicité ou de pathogénicité de 21 jours, cinq groupes de 10 daphnies (*Daphnia magna*) ont été exposés au PAQT MBI-110 ( $1,3 \times 10^{10}$  UFC/ml) dans des conditions de renouvellement périodique. Cinq concentrations d'essai ont été utilisées :  $5,0 \times 10^3$ ,  $5,0 \times 10^4$ ,  $5,0 \times 10^5$ ,  $5,0 \times 10^6$  et  $5,0 \times 10^7$  UFC/ml. La production de nouveau-nés, la biomasse et la mortalité ont été évaluées quotidiennement. Toutes les daphnies du groupe exposé à la concentration maximale sont mortes le jour 1. La mortalité le jour 21 était de 10 %, 10 %, 10 % et 40 % dans les groupes exposés à  $5,0 \times 10^3$ ,  $5,0 \times 10^4$ ,  $5,0 \times 10^5$  et  $5,0 \times 10^6$  UFC/ml, respectivement. Aucun effet n'a été observé sur la biomasse des daphnies ni, aux trois concentrations les plus faibles, sur la production de nouveau-nés. La production de nouveau-nés était significativement réduite à la concentration de  $5,0 \times 10^6$  UFC/ml. En raison de l'effet immédiat de la concentration d'essai maximale sur la mortalité, les effets observés ont été attribués à la toxicité plutôt qu'à la pathogénicité. La CSEO pour la survie à 21 jours est de  $5,0 \times 10^5$  UFC/ml et la CSEO pour la reproduction et la biomasse à 21 jours est de  $5,0 \times 10^6$  UFC/ml. La CE<sub>50</sub> pour la survie est de  $1,3 \times 10^7$  UFC/ml. Malgré la mortalité accrue et la production de nouveau-nés réduite dans le groupe exposé à la concentration maximale, la CE<sub>50</sub> est plusieurs ordres de grandeur plus élevée que l'exposition estimée; le quotient de risque est donc inférieur au niveau préoccupant.

Une recherche dans PubMed avec les mots-clés « *Bacillus amyloliquefaciens* toxicity » et « *Bacillus amyloliquefaciens* pathogenicity » n'a fait ressortir aucun cas d'effet nocif chez des organismes aquatiques non ciblés. Une autre recherche, menée avec les mots-clés « *Bacillus subtilis* pathogen », n'a donné aucun résultat indiquant une pathogénicité chez des organismes aquatiques non ciblés. Comme expliqué à la section 4.2.1, la majorité de la littérature scientifique est constituée de rapports sur : i. la capacité de *B. subtilis* de favoriser la croissance et/ou d'induire une résistance systémique dans les cultures hôtes; ii. la lutte biologique contre divers champignons phytopathogènes; et iii. l'utilisation de *B. subtilis* comme probiotique dans les aliments pour animaux, y compris les aliments pour poissons.

À la lumière de l'ensemble des renseignements disponibles sur les effets de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* sur les organismes aquatiques non ciblés, il existe une certitude raisonnable que l'utilisation de la PC biofongicide MBI-110 pour le traitement généralisé des cultures vivrières extérieures n'entraînera aucun effet nocif chez les poissons, les arthropodes aquatiques, les invertébrés aquatiques non arthropodes ni les plantes aquatiques.

### 4.3 Rapports d'incidents liés à l'environnement

Une recherche des rapports d'incident a été menée au sujet des souches homologuées de *B. amyloliquefaciens* et de *B. subtilis*. En date du 4 mai 2018, l'ARLA n'avait reçu aucun rapport d'incident touchant l'environnement. Aucune autre mesure d'atténuation des risques n'est recommandée à l'égard de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*.

### 5.0 Valeur

Pour appuyer ses allégations, le demandeur a présenté des résultats d'essais d'efficacité, des justifications scientifiques, des articles scientifiques publiés et des renseignements sur les avantages. Les essais d'efficacité sur différentes cultures ont été réalisés dans des conditions où la pression de la maladie était faible à élevée. Le poids de la preuve appuie l'allégation de répression des maladies suivantes : mildiou des cucurbitacées, mildiou des raisins, pourriture noire des raisins, et pourriture rose de la pomme de terre. La suppression partielle de la pourriture sclérotique des tiges de canola, de la moisissure blanche des haricots secs, du soja et des pois, ainsi que de la pourriture des tiges de tournesol était aussi appuyée. La phytotoxicité de la PC biofongicide MBI-110 a été évaluée sur plusieurs cultures et dans plusieurs conditions de croissance. Aucune phytotoxicité n'a été constatée dans les cultures à l'étude dans quelque essai que ce soit. De nombreuses solutions de remplacement – certaines étant non classiques – sont homologuées pour les mêmes utilisations que celles figurant sur l'étiquette de la PC biofongicide MBI-110. Toutefois, la PC MBI-110 est utile pour les producteurs canadiens, car elle offre une option additionnelle pour la lutte contre les maladies dans leurs cultures, particulièrement pour les producteurs biologiques.

### 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*.

Le PAQT MBI-100 et la PC biofongicide MBI-110 ont été évalués conformément à la Directive d'homologation DIR99-03 de l'ARLA<sup>6</sup>.

- Le PAQT MBI-110 ne répond pas aux critères de la voie 1, car le principe actif est un organisme biologique : il n'est donc pas assujéti aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et les propriétés toxiques des produits antiparasitaires chimiques.

---

<sup>6</sup> Directive d'homologation 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

- La préparation commerciale ne contient aucun formulant, contaminant ou impureté répondant aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

## 6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit de qualité technique et les formulants ainsi que les contaminants présents dans les préparations commerciales 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* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*<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 les conclusions suivantes :

- Le principe actif de qualité technique MBI-110 ne contient aucun formulant préoccupant pour la santé ou l'environnement figurant dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* (*Gazette du Canada*, partie II, volume 139, numéro 24, pages 2 641 à 2 643).
- La préparation commerciale biofongicide MBI-110 ne contient aucun formulant préoccupant pour la santé ou l'environnement figurant dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* (*Gazette du Canada*, partie II, volume 139, numéro 24, pages 2 641 à 2 643).

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

---

<sup>7</sup> *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25), pages 1611 à 1613. Partie 1 – *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, Partie 2 – *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* et Partie 3 – *Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

<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* en vertu de la nouvelle *Loi sur les produits antiparasitaires*.

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



## 7.0 Résumé

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

Les données de caractérisation du PAQT MBI-110 et de la PC biofongicide MBI-110 étaient adéquates pour évaluer les risques qu'ils pouvaient présenter pour la santé humaine et pour l'environnement. Le PAQT a été pleinement caractérisé et les spécifications de la PC sont corroborées par l'analyse d'un nombre suffisant de lots. Tous les lots du PAQT MBI-110 doivent respecter les limites établies dans le document de l'Organisation de coopération et de développement économiques sur les contaminants microbiens présents dans les produits antiparasitaires microbiens (ENV/JM/MONO[2011]43). Les données de stabilité à l'entreposage indiquent que le PAQT MBI-110 doit être entreposé à une température de 4 à 25 °C pour une période ne dépassant pas 12 mois et que la PC biofongicide MBI-110 doit être entreposée à une température de 4 à 30 °C pour une période ne dépassant pas 2 ans.

### 7.2 Santé et sécurité humaines

Les études de toxicité et d'infectivité aiguës ainsi que les autres renseignements pertinents présentés à l'appui de la demande d'homologation du PAQT MBI-110 et de la PC biofongicide MBI-110 ont été jugés acceptables. Les données disponibles indiquent que le PAQT MBI-110 est peu toxique par voie orale, par inhalation et par voie cutanée et qu'il n'est pas pathogène ni infectieux par voie intraveineuse. Le PAQT n'est pas irritant pour la peau, il est très faiblement irritant pour les yeux et il est un sensibilisant potentiel. Les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL » doivent figurer dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette, tout comme les mises en garde suivantes : « Peut entraîner une sensibilisation » et « Éviter d'inhaler ou de respirer le brouillard de pulvérisation ».

La PC biofongicide MBI-110 est considérée comme un irritant pour la peau et les yeux en raison de la présence de certains ingrédients et comme un sensibilisant potentiel. Les mots indicateurs « AVERTISSEMENT : IRRITANT POUR LES YEUX » et « SENSIBILISANT POTENTIEL » doivent figurer dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette de la préparation commerciale, tout comme les mises en garde suivantes : « Peut causer une irritation oculaire. Éviter tout contact avec les yeux. Peut entraîner une sensibilisation. Éviter le contact avec la peau et les vêtements. Éviter de respirer les vapeurs ou le brouillard de pulvérisation. »

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. On pourrait voir apparaître une sensibilité respiratoire ou cutanée après des expositions répétées au produit, car tous les microorganismes, y compris le présent AMLA, renferment des substances possiblement sensibilisantes. Par conséquent, les utilisateurs appelés à manipuler ou à appliquer la PC biofongicide MBI-110 doivent porter des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des lunettes de sécurité ou un écran facial, un respirateur ou un masque filtrant le brouillard de pulvérisation, des chaussures et des chaussettes afin de réduire le risque d'exposition.

De plus, l'accès aux zones traitées par la PC biofongicide MBI-110 doit être interdit aux travailleurs et aux utilisateurs non protégés pour une période d'au moins 4 heures ou tant que le produit pulvérisé n'est pas sec.

Aucun risque pour la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, découlant d'une exposition occasionnelle ou d'une exposition chronique par le régime alimentaire ne devrait survenir, étant donné la faible toxicité ou pathogénicité de la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*, du PAQT MBI-110 et de la PC biofongicide MBI-110. L'établissement d'une limite maximale de résidus en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'est pas nécessaire en ce qui concerne la souche F727 de *B. amyloliquefaciens*.

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

Les résultats des essais menés sur les organismes non ciblés et la littérature scientifique publiée fournis à l'appui du produit du PAQT MBI-110 et de la préparation connexe, à savoir la PC biofongicide MBI-110, ont été jugés acceptables. L'application généralisée de la PC biofongicide MBI-110 contenant la souche F727 de *B. amyloliquefaciens* sur des cultures vivrières ne devrait pas présenter de risques pour les organismes non ciblés si le produit est employé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette.

Par mesure de précaution générale, l'étiquette interdira aussi la pulvérisation aérienne ou directe de la PC biofongicide MBI-110 dans les habitats aquatiques (lacs, rivières, bourbiers, étangs, fondrières des Prairies, criques, marécages, ruisseaux, réservoirs, milieux humides, etc.), les estuaires et les habitats marins. L'étiquette indiquera également aux personnes appelées à manipuler le produit de ne pas contaminer les eaux de surface en y déversant les eaux de rinçage de l'équipement et de limiter le ruissellement en provenance des zones traitées.

### **7.4 Valeur**

Il a été conclu que la PC biofongicide MBI-110 permet de réprimer ou de supprimer partiellement certaines maladies des cucurbitacées, des raisins, des pommes de terre, du canola, des haricots secs, du soja, des pois et des tournesols. Ce produit offre aux producteurs une solution de remplacement non classique dans le cadre d'un programme de lutte intégrée contre les maladies.

## **8.0 Projet de décision d'homologation**

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation du PAQT MBI-110 et de la PC biofongicide MBI-110, contenant comme principe actif de qualité technique la souche F727 de *Bacillus amyloliquefaciens*, à des fins de vente et d'utilisation sur les cultures de cucurbitacées, de raisins, de légumineuses, de canola, de tournesols et de pommes de terre pour supprimer ou réprimer diverses maladies.

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



---

## Liste des abréviations

µg	microgramme
°C	degré Celsius
ADN	acide désoxyribonucléique
AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CE <sub>50</sub>	concentration entraînant un effet sur 50 % de la population
CL <sub>50</sub>	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
CMEO	concentration minimale entraînant un effet observé
CSEO	concentration sans effet observé
DL <sub>50</sub>	dose létale à 50 %
DSEO	dose sans effet observé
g	gramme
ha	hectare
kg	kilogramme
L	litre
mg	milligramme
ml	millilitre
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NRRL	Agricultural Research Culture Collection
PAQT	principe actif de qualité technique
PC	préparation commerciale
p.c.	poids corporel
p/p	rapport en poids
ppm	partie par million
PRD	Projet de décision d'homologation
p/v	poids par volume
UFC	unité formatrice de colonies

## Annexe I Tableaux et figures

**Tableau 1 Profil de toxicité du PAQT MBI-110**

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Toxicité aiguë par voie orale, 14 jours</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2711335</p>	<p>Aucune mortalité n'est survenue dans quelque groupe que ce soit durant l'étude.</p> <p>Aucun signe clinique attribuable au traitement ni aucune anomalie à la nécropsie n'ont été constatés. Tous les animaux ont pris du poids durant l'étude.</p> <p>La DL<sub>50</sub> aiguë par voie orale était supérieure à 5 000 mg/kg (1,2 × 10<sup>10</sup> UFC/rat).</p>
<p>Toxicité aiguë par inhalation, 14 jours</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2711332</p>	<p>Aucune mortalité n'est survenue dans quelque groupe que ce soit durant l'étude.</p> <p>Aucun signe clinique attribuable au traitement ni aucune anomalie à la nécropsie n'ont été constatés. Tous les animaux ont pris du poids pendant toute la période de l'étude, ou à tout le moins pendant la majorité de celle-ci.</p> <p>La CL<sub>50</sub> aiguë par inhalation était supérieure à 5,19 mg/L chez les animaux mâles et femelles.</p>
<p>Toxicité aiguë par voie cutanée, 14 jours</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2711326</p>	<p>Aucune mortalité ni aucun signe clinique de toxicité ou d'irritation n'ont été constatés pendant la période de l'étude.</p> <p>Les animaux ont présenté un gain de poids toutes les semaines durant l'étude, hormis 3 des 10 animaux qui n'ont pas pris ni perdu de poids entre le jour 7 et le jour 14.</p> <p>Aucune anomalie n'a été constatée à la nécropsie.</p> <p>La DL<sub>50</sub> aiguë par voie cutanée était supérieure à 5 050 mg/kg p.c. chez les rats mâles et femelles.</p>
<p>Irritation cutanée, 72 heures</p> <p>Lapin néo-zélandais blanc</p> <p>N° de l'ARLA 2711329</p>	<p>Aucune irritation cutanée n'a été constatée pendant la période à l'étude.</p> <p>La cote d'irritation maximale calculée était de 0/8 à 1 heure.</p> <p>Le PAQT n'était pas irritant pour la peau.</p>
<p>Infectivité aiguë par injection intraveineuse, 38 jours</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p>	<p>Aucune mortalité n'est survenue dans quelque groupe que ce soit durant l'étude.</p> <p>La recherche de signes cliniques n'a fait ressortir aucune anomalie chez les animaux pendant la période de l'étude.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
N° de l'ARLA 2871116	<p>La fiabilité des données sur le gain de poids corporel est incertaine en raison d'un défaut de l'alimentation en eau chez les animaux du groupe témoin; les anomalies macroscopiques constatées à la nécropsie des animaux du groupe témoin (c.-à-d. ventre ballonné à cause de la présence d'air et de liquide) ont été attribuées à un manque d'eau qui a duré 3 jours. Les nécropsies macroscopiques des autres animaux n'ont fait ressortir aucune anomalie visible à quelque moment que ce soit.</p> <p>La substance à l'étude était éliminée de tous les tissus et organes (hormis les poumons, le foie et la rate) le jour 38 ou plus tôt. Un profil d'élimination a été établi dans les poumons, le foie et la rate au jour 38.</p> <p>Le PAQT ne s'est pas révélé pathogène lorsqu'il était injecté à raison de <math>1,16 \times 10^7</math> UFC/animal.</p>
Irritation des yeux, 3 jours Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 2711331	<p>Une rougeur et un écoulement étaient visibles chez deux des trois lapins 1 heure après la dose.</p> <p>Toute irritation avait disparu 24 heures après la dose.</p> <p>La cote d'irritation maximale calculée était de 2,7/110 à 1 heure.</p> <p>Le PAQT cause une irritation minime des yeux.</p>

**Tableau 2 Toxicité ou pathogénicité du PAQT MBI-110 pour les espèces non ciblées**

Organisme	Exposition	Effets notables, remarques	N° de l'ARLA
<b>Organismes terrestres</b>			
<b>Vertébrés</b>			
<b>Oiseaux</b>			
Colin de Virginie ( <i>Colinus virginianus</i> ), animaux de 25 jours	5 jours – Exposition par le régime alimentaire	<p>Aucun effet toxique lié au traitement n'a été constaté.</p> <p>La CL<sub>50</sub> aiguë par voie orale sur 30 jours était &gt; 1 182 mg/kg p.c.</p>	2711337
Colin de Virginie ( <i>Colinus virginianus</i> ), animaux de	5 jours – Exposition par le régime alimentaire	<p>Aucun effet toxique ou pathogène lié au traitement n'a été constaté.</p> <p>La CL<sub>50</sub> aiguë par voie orale sur 30 jours était &gt; <math>5,10 \times 10^{10}</math> UFC/kg p.c. (5 ml/kg</p>	2840848

Organisme	Exposition	Effets notables, remarques	N° de l'ARLA
3 semaines		p.c.)  <b>FAIBLE TOXICITÉ, NON PATHOGÈNE</b>	
<b>Invertébrés</b>			
<b>Arthropodes</b>			
Abeille domestique ( <i>Apis mellifera</i> ), jeunes ouvrières adultes	4 heures – Exposition par le régime alimentaire	Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité.  La CL <sub>50</sub> par le régime alimentaire sur 9 jours était > 50 mg/ml.  <b>FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE</b>	2711345
Coléoptère prédateur ( <i>Dalotia coriaria</i> ), nymphes	4 heures – Exposition par le régime alimentaire	Le taux de mortalité le jour 13 était de 40 %, 40 %, 43 %, 48 % et 50 % dans les groupes traités par 0,035 g/ml, 0,140 g/ml, 0,421 g/ml, 0,701 g/ml et 1,402 g/ml, respectivement.  La CL <sub>50</sub> aiguë par le régime alimentaire sur 13 jours était > 1,402 g/ml.  <b>TOXIQUE ET/OU PATHOGÈNE</b>	2711343
Coccinelle convergente ( <i>Hippodamia convergens</i> ), adultes	4 heures – Exposition par le régime alimentaire	Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité.	2711342
Chrysope verte ( <i>Chrysoperla rufilabris</i> ), adultes	4 heures – Exposition par le régime alimentaire	Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité.	2711341
<b>Organismes aquatiques</b>			
<b>Vertébrés</b>			
<b>Poissons</b>			
Truite arc-en-ciel ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	30 jours – Exposition en milieu aquatique	Mortalité complète le jour 1 dans le groupe traité par $5 \times 10^7$ UFC/ml. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité dans les autres groupes expérimentaux.  La CL <sub>50</sub> en milieu aquatique sur 30 jours était de $2,5 \times 10^7$ UFC/ml.  <b>FAIBLE TOXICITÉ</b>	2711339

Organisme	Exposition	Effets notables, remarques	N° de l'ARLA
		<b>NON PATHOGÈNE</b>	
<b>Invertébrés</b>			
<b>Arthropodes</b>			
Daphnies ( <i>Daphnia magna</i> )	21 jours – Exposition en milieu aquatique (conditions de renouvellement périodique)	Mortalité complète le jour 1 dans le groupe traité par $5 \times 10^7$ UFC/ml. Augmentation significative de la mortalité et réduction significative de la production de nouveau-nés dans le groupe traité par $5 \times 10^6$ UFC/ml. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité ni sur la production de nouveau-nés dans les autres groupes expérimentaux. Il n'y a eu aucun effet sur la biomasse.  La CSEO pour la survie à 21 jours est de $5,0 \times 10^5$ UFC/ml.  <b>FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE</b>	2711349

**Tableau 3 Toxicité ou pathogénicité de la PC biofongicide MBI-110 pour les espèces non ciblées**

Organisme	Exposition	Effets notables, remarques	N° de l'ARLA
<b>Organismes terrestres</b>			
<b>Plantes</b>			
Diverses espèces	Application en prélevée dans le sol	Il n'y a eu aucun effet sur l'émergence, la longueur des pousses, le poids sec ni la survie.	2711964
Diverses espèces	Application en postlevée sur les feuilles	Il n'y a eu aucun effet sur l'émergence, la longueur des pousses, le poids sec ni la survie.	2711967

## **Annexe II Concentration prévue dans l'environnement**

### **Milieu aquatique**

La dose maximale d'application proposée à l'égard de la PC biofongicide MBI-110 est de 10 L/ha ou  $1 \times 10^{12}$  UFC/ha. Par conséquent, dans le scénario où la dose maximale est appliquée aux eaux de surface, l'exposition en milieu aquatique est estimée à  $6,7 \times 10^2$  UFC/ml.

### **Sol**

La dose maximale d'application proposée à l'égard de la PC biofongicide MBI-110 est de 10 L/ha ou  $1 \times 10^{12}$  UFC/ha. Par conséquent, dans le scénario où la dose maximale est appliquée à la surface d'un sol ayant une densité de 1,5 g/ml, l'exposition dans le sol est estimée à  $4,4 \times 10^2$  UFC/g (4,4 µg de la PC biofongicide MBI-110/g).

## Références

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

#### N° de l'ARLA Références

##### 1.0 Caractéristiques chimiques

2711314	2016, DACO M2.1-2.5 Product Characterization and Analysis, DACO: M2.1, M2.2, M2.3, M2.4, M2.5 CBI
2711315	2016, Microbial Mode of Action of <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> Strain F727, DACO: M2.14 CBI
2711316	2016, Product Characterization and Analysis - Data Evaluation Record, DACO: M2.14 CBI
2711317	2015, Product Chemistry for MBI-110 TGAI, DACO: M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.12, M2.7.1, M2.7.2, M2.7.3.1, M2.8, M2.9.2, M2.9.3 CBI
2711318	2016, Microbial Identification and Characterization for <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> Strain F727, DACO: M2.7.1, M2.7.3.1 CBI
2711959	2016, DACO M2.1-2.5 Product Characterization and Analysis, DACO: M2.1, M2.2, M2.3, M2.4, M2.5 CBI
2711960	2015, Product Identity, Manufacturing Process, Discussion of Formation of Unintentional Ingredients, Analysis of Samples, Certification of Limits, and Physical and Chemical Properties, DACO: M2.14 CBI
2711961	2015, MBI-110 EP Product Chemistry and Composition, DACO: M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11, M2.12, M2.13, M2.14, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3 CBI

##### 2.0 Santé humaine et animale

2711319	2016, DACO M4.1 Human Health and Safety Testing - TGAI, DACO: M4.1, M4.2.1, M4.3.1, M4.5.1
2711321	2016, Response to Tier 1 Microbial Pesticide Data Requirements for MBI-110 TGAI, DACO: M4.2.2, M4.2.3, M4.7, M4.9, M9.2.2, M9.3, M9.4.2, M9.5.1, M9.8.1, M9.9 CBI
2711323	2016, DER - Acute Oral Toxicity (UDP) in Rats; OCSPP 870.1100; OECD 425, DACO: M4.2.2, M4.9
2711324	2014, Intravenous Toxicity /Pathogenicity Study in Rats, DACO: M4.3.2
2711325	2016, Acute Injection Toxicity and Pathogenicity - Data Evaluation Record, DACO: M4.3.2, M4.9
2711326	2013, MBI-110 TGAI Acute Dermal Toxicity in Rats, DACO: M4.4
2711327	2016, DER Primary Dermal Irritation in Rabbits; OCSPP 870.2500; OECD 404, DACO: M4.4, M4.5.2
2711328	2016, DER Acute Dermal Toxicity in Rats; OCSPP 870.1200; OECD 402, DACO: M4.4, M4.9
2711329	2013, MBI-110 TGAI Acute Dermal Irritation in Rabbits, DACO: M4.5.2
2711330	2015, Hypersensitivity Incidents for MBI-110 TGAI, DACO: M4.6

- 2711331 2013, 4.9-2\_MBI-110 TGAI Acute Eye Irritation in Rabbits, DACO: M4.9  
 2711332 2013, 4.9-3\_MBI-110 TGAI Acute Inhalation Toxicity in Rats, DACO: M4.9  
 2711333 2016, DER Acute Inhalation Toxicity in Rats; OCSPP 870.1300; OECD 403, DACO: M4.9  
 2711334 2016, DER Primary Eye Irritation in Rabbits; OCSPP 870.2400; OECD 405, DACO: M4.9  
 2711335 2013, MBI-110 TGAI Acute Oral Toxicity (UDP) in Rats, DACO: M4.9  
 2759927 2017, Stillmeadow Response, DACO: M4.9  
 2871116 2018, MBI-110 TGAI Intravenous Toxicity/Pathogenicity Study in Rats, DACO: M4.3.2  
 2711962 2016, Response to Tier 1 Microbial Pesticide Data Requirements for MBI-110 EP (basic), DACO: M4.1, M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.4, M4.5.2, M4.9  
 2711963 2016, Response to Tier 1 Microbial Pesticide Data Requirements for MBI-110 TGAI, DACO: M4.9, M9.8.2, M9.9  
 2759927 2017, Stillmeadow Response, DACO: M4.9

### 3.0 Environnement

- 2711321 2016, Response to Tier 1 Microbial Pesticide Data Requirements for MBI-110 TGAI, DACO: M9.2.2, M9.3, M9.4.2, M9.5.1, M9.8.1, M9.9 CBI  
 2711337 2014, MBI-110 TGAI Acute MPCA Oral Toxicity Study in Bobwhite Quail, DACO: M9.2.1  
 2711338 2016, Endangered Species Assessment for MBI-110, DACO: M9.3, M9.9  
 2711339 2015, MBI-110 TGAI Microbial Pest Control Agent (MPCA) Tier 1, Freshwater Fish Test with *Oncorhynchus mykiss* (Rainbow Trout), DACO: M9.4.1  
 2711341 2015, Effects of MBI-110 TGAI on the Green Lacewing (NEUROPTERA: Chrysopidae *Chrysoperla rufilabris*) in a Laboratory Study in North Carolina, DACO: M9.5.1  
 2711342 2015, M9.5.1-1\_Effects of MBI-110 TGAI on the Convergent Ladybird Beetle (Coleoptera: Coccinellidae *Hippodamia convergens*) in a Laboratory Study in North Carolina, DACO: M9.5.1  
 2711343 2014, M9.5.1-2\_Effects of MBI-110 TGAI on the Rove Beetle *Dalotia coriaria* (Coleoptera: Staphylinidae) in a Laboratory Study in North Carolina, DACO: M9.5.1  
 2711345 2014, Oral Limit Test of MBI-110 TGAI on the Honey Bee (Hymenoptera: Apidae *Apis mellifera*) in a Laboratory Study in North Carolina, DACO: M9.5.1  
 2711348 2016, Nontarget Insect Testing-the Rove Beetle, *Dalotia coriaria*, Coleoptera: Staphylinidae - Data Evaluation Record, DACO: M9.5.1, M9.9  
 2711349 2016, MBI-110 TGAI Microbial Pest Control Agent (MPCA) Freshwater Aquatic Invertebrate Test with *Daphnia magna*, DACO: M9.5.2  
 2840848 2018, Avian Oral Toxicity Microbial Limit Test with Bobwhite Quail, DACO: M9.2.1  
 2711963 2016, Response to Tier 1 Microbial Pesticide Data Requirements for MBI-110 TGAI, DACO: M4.9, M9.8.2, M9.9  
 2711964 2015, MBI-110 EP: A Toxicity test to determine the effects of the test substance on seedling emergence of ten species of plants, DACO: M9.8.1



2711967 2015, MBI-110 EP: A Toxicity test to determine the effects of the test substance on vegetative vigor of ten species of plants, DACO: M9.9

#### 4.0 Valeur

2783752 Cawoy, H. et al. 2014. Lipopeptides as main ingredients for inhibition of fungal phytopathogens by *Bacillus subtilis/amyloliquefaciens*, DACO: 10.2.1

2783753 Magno-Perez-Bryan, M.C. et al. 2015. Comparative Genomics Within the *Bacillus* Genus Reveal the Singularities of Two Robust *Bacillus amyloliquefaciens* Biocontrol Strains, DACO: 10.2.1

2783758 2017, MBI-110 EP Values Assessment, DACO: 10.5.4, 10.5.5, M10.4.4

2783759 Gessler, C. et al. 2011. *Plasmopara viticola*: a review of knowledge on downy mildew of grapevine and effective disease management, DACO: 10.5.4, 10.5.5, M10.4.4

2783760 A. La Torre et al. 2012. Natural alternatives to copper and low-rate copper formulations to control grape downy mildew in organic farming, DACO: 10.5.4, 10.5.5, M10.4.4

2783761 2017, Letter of Support, DACO: 10.5.4, 10.5.5, M10.4.4

2783762 2017, Letter of Support, DACO: 10.5.4, 10.5.5, M10.4.4

2783765 2017, DACO M1.2 Product Profile and Proposed Use Pattern, DACO: 10.2.1, M1.2, M1.3

## B. Autres renseignements examinés

### i) Renseignements publiés

#### 1.0 Caractéristiques chimiques

2836295 Thomas. M. and H. Whittet. 1991. Atypical meningitis complicating a penetrating head injury. *J. Neuro. Neurosurg. Psychia.* 54(1): 91-92, DACO: M2.14, M4.9

2836291 USEPA. 1997. Final Risk Assessment of *Bacillus subtilis*. February 1997. Available online December 7, 2017; <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/fra009.pdf>, DACO: M2.14

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. *J. Vet. Med. Sci.* 73(3): 331-333, DACO: M2.14, M4.9

2835732 Apertroaie-Constantin, C., Mikkola, R., Andersson, M.A., Teplova, V., Suominen, I., Johansson, T. and Salkinoja-Salonen, M. 2008. *Bacillus subtilis* and *B. mojavensis* strains connected to food poisoning produce the heat stable toxin amyloisin. 2009. *J. Appl. Microbiol.* 106: 1976-1985, 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. *J. Appl. Toxicol.* 16(2): 139-145, DACO: M2.14, M4.9

- 2835737 De Boer, A.S. and B. Diderichsen. 1991. On the safety of *Bacillus subtilis* and *B. amyloliquefaciens*: a review. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 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. *Int. J. Food Microbiol.* 102: 245-251, DACO: M2.14, M4.9
- 2835739 Dutkiewicz, J., C. Skorska, J. Milanowski, B. Mackiewicz, E. Krysinska-Traczyk, E. Dutkiwicz, A. Matuszyk, J. Sitkowska, and M. Golec. 2001. Response of herb processing workers to work-related airborne allergens. *Ann. Agric. Environ. Med.* 8: 275-283, DACO: M2.14, M4.9
- 2835745 Fossum, K., H. Kerikstad, M. Binde, and K-E. Pettersen. 1986. Isolation of *Bacillus subtilis* in connection with bovine mastitis. *Nord Bet Med.* 38: 233-236, DACO: M2.14, M4.9
- 2835740 From, C., Pukall, R., Schumann, P., Hormaza 'bal, V. and Granum, P.E. 2004. Toxin-producing ability among *Bacillus* spp. outside the *Bacillus cereus* group. *Appl. Environ. Microbiol.* 71: 1178-1183, 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 *Bacillus subtilis*. *Am. Rev. Resp. Dis.* 122: 339-348, DACO: M2.14, M4.9
- 2836296 Raza et al. 1993. Comparison of vaginal bacterial flora in teddy goats with and without reproductive disorders. *Indian J. Dairy Sci.* 46: 1-5
- 2838698 Logan, N.A. 2011. *Bacillus* and relatives in foodborne illness. *J. Appl. Microbiol.* 112: 417-429, DACO: M2.14, M4.9
- 2835747 Matarante A., Baruzzi F., Cocconcelli P. S., and Morea M. 2004. Genotyping and toxigenic potential of *Bacillus subtilis* and *Bacillus pumilus* strains occurring in industrial and artisanal cured sausages. *Appl. Env. Microbiol.* 70: 5168-5176, DACO: M2.14, M4.9
- 2835749 Oggioni, M.R., G. Pozzi, P.E. Valensin, P E. Galieni and C. Bigazzi. Date. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. *H. Clin. Microbiol.* 36(1): 325-326, DACO: M2.14, M4.9
- 2838730 Rosenkvist, H., and A. Hansen. 1994. Contamination profiles and characterisation of *Bacillus* species in wheat bread and raw materials for bread production. *Int. J. Food Micro.* 26: 353-363, 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) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 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 *Bacillus amyloliquefaciens* in Korea. *J. Gen. Plant Pathol.* 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 DNS-DNA hybridization in the *Bacillus subtilis* group. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 57: 1846-1850, DACO: M2.14

- 2873265 USEPA. 2017. Review of product chemistry, manufacturing process, and acute toxicity studies for the active ingredient *Bacillus amyloliquefaciens* strain F727 (Submission #: 980307; Decision #: 513759; DP #: 432334), DACO: M12.5
- 2873267 USEPA. 2017. Review of product chemistry, manufacturing process, and waiver for acute toxicity studies for the end use product MBI-110 EP containing active ingredient *Bacillus amyloliquefaciens* strain F727 (Submission #: 980305; Decision #: 513761; DP #: 432387), DACO: M12.5

## 2.0 Santé humaine et animale

- 2836295 Thomas. M. and H. Whittet. 1991. Atypical meningitis complicating a penetrating head injury. *J. Neuro. Neurosurg. Psychia.* 54(1): 91-92, 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 cured sausages. *J. Vet. Med. Sci.* 73(3): 331-33, DACO: M2.14, M4.9
- 2835732 Apertroaie-Constantin, C., Mikkola, R., Andersson, M.A., Teplova, V., Suominen, I., Johansson, T. and Salkinoja-Salonen, M. 2008. *Bacillus subtilis* and *B. mojavensis* strains connected to food poisoning produce the heat stable toxin amyloisin. 2009. *J. Appl. Microbiol.* 106: 1976-1985, 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. *J. Appl. Toxicol.* 16(2): 139-145, DACO: M2.14, M4.9
- 2835737 De Boer, A.S. and B. Diderichsen. 1991. On the safety of *Bacillus subtilis* and *B. amyloliquefaciens*: a review. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 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. *Int. J. Food Microbiol.* 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. *Ann. Agric. Environ. Med.* 8: 275-283, DACO: M2.14, M4.9
- 2835745 Fossum, K., H. Kerikstad, M. Binde, and K-E. Pettersen. 1986. Isolation of *Bacillus subtilis* in connection with bovine mastitis. *Nord Bet Med.* 38: 233-236, DACO: M2.14, M4.9
- 2835740 From, C., Pukall, R., Schumann, P., Hormaza bal, V. and Granum, P.E. 2004. Toxin-producing ability among *Bacillus* spp. outside the *Bacillus cereus* group. *Appl. Environ. Microbiol.* 71: 1178-1183, DACO: M2.14, M4.9
- 2838731 Johnson, C.L., I.L. Berstein, J.S. Gallagher, P.F. Bovenre, and S.M. Brooks. 1980. Familial hypersensitivity pneumonitis induced by *Bacillus subtilis*. *Am. Rev. Resp. Dis.* 122: 339-348, DACO: M2.14, M4.9
- 2836296 Raza et al. 1993. Comparison of vaginal bacterial flora in teddy goats with and without reproductive disorders. *Indian J. Dairy Sci.* 46: 1-5 DACO
- 2838698 Logan, N.A. 2011. *Bacillus* and relatives in foodborne illness. *J. Appl. Microbiol.* 112: 417-429, DACO: M2.14, M4.9

- 
- 2835747 Matarante A., Baruzzi F., Cocconcelli P. S., and Morea M. 2004. Genotyping and toxigenic potential of *Bacillus subtilis* and *Bacillus pumilus* strains occurring in industrial and artisanal cured sausages. *Appl. Env. Microbiol.* 70: 5168-5176, DACO: M2.14, M4.9
- 2835749 Oggioni, M.R., G. Pozzi, P.E. Valensin, P.E. Galieni and C. Bigazzi. DATE. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. *H. Clin. Microbiol.* 36(1): 325-326, DACO: M2.14, M4.9
- 2838730 Rosenkvist, H., and A. Hansen. 1994. Contamination profiles and characterisation of *Bacillus* species in wheat bread and raw materials for bread production. *Int. J. Food Micro.* 26: 353-363, 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) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Springer, New York, NY, DACO: M2.14
- 2873265 USEPA. 2017. Review of product chemistry, manufacturing process, and acute toxicity studies for the active ingredient *Bacillus amyloliquefaciens* strain F727 (Submission #: 980307; Decision # : 513759; DP #:432334)
- 2873267 USEPA. 2017. Review of product chemistry, manufacturing process, and waiver for acute toxicity studies for the end use product MBI-110 EP containing active ingredient *Bacillus amyloliquefaciens* strain F727 (Submission #: 980305; Decision # : 513761; DP #:432387)