



Projet de décision d'homologation

PRD2018-18

Souche FMCH001 de Bacillus licheniformis, souches FMCH002 de Bacillus subtilis et préparation commerciale F4018-4

(also available in English)

Le 1 novembre 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
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

Canada 

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

Numéro de catalogue : H113-9/2018-18F (publication imprimée)
H113-9/2018-18F-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 FMCH001 de <i>Bacillus licheniformis</i> et la souche FMCH002 de <i>Bacillus subtilis</i>	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada	1
Que sont la souche FMCH001 de <i>Bacillus licheniformis</i> et la souche FMCH002 de <i>Bacillus subtilis</i> ?.....	2
Considérations relatives à l'environnement	4
Considérations relatives à la valeur	4
Mesures de réduction des risques	5
Autres renseignements scientifiques requis.....	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 physiques et chimiques du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale	8
1.3 Mode d'emploi	8
1.4 Mode d'action	8
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	9
2.4 Méthodes de détermination et de quantification des résidus (viables et non viables) du microorganisme (principe actif) et de ses métabolites d'intérêt.....	9
2.5 Méthodes de détermination des impuretés d'intérêt dans le produit fabriqué	10
2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de vie du microorganisme	10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	10
3.1 Sommaire des données relatives à la toxicité et à l'infectiosité.....	10
3.1.1 Essais.....	10
3.1.2 Renseignements supplémentaires	15
3.1.3 Rapports d'incident concernant la santé humaine et animale.....	16
3.1.4 Analyse des dangers.....	16
3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnels et résidentiels et à l'exposition occasionnelle	17
3.2.1 Exposition professionnelle et risques connexes.....	17
3.2.2 Exposition en milieu résidentiel, exposition occasionnelle et risques connexes	18
3.3 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes	18
3.3.1 Aliments.....	18
3.3.2 Eau potable.....	19
3.3.3 Risques alimentaires aigus et chroniques pour les sous-populations sensibles	19
3.3.4 Exposition globale et risques connexes	19

3.3.5	Limites maximales de résidus	20
3.4	Effets cumulatifs	20
4.0	Effets sur l'environnement.....	21
4.1	Devenir et comportement dans l'environnement	21
4.2	Effets sur les espèces non ciblées.....	22
4.2.1	Effets sur les organismes terrestres.....	23
4.2.2	Effets sur les organismes aquatiques	25
4.3	Rapports d'incidents relatifs à l'environnement	26
5.0	Valeur.....	26
6.0	Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires	27
6.1	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques.....	27
6.2	Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé	28
7.0	Résumé.....	29
7.1	Méthodes d'analyse du microorganisme tel que fabriqué.....	29
7.2	Santé et sécurité humaines	29
7.3	Risques environnementaux	30
7.3	Valeur.....	31
8.0	Projet de décision d'homologation	31
	Liste des abréviations.....	32
Annexe I	Tableaux et figures.....	33
Tableau 1	Profil de toxicité du produit FMCH001 de qualité technique.....	33
Tableau 2	Profil de toxicité du produit FMCH002 de qualité technique.....	35
Tableau 3	Profil de toxicité du produit F4018-4.....	37
Tableau 4	Toxicité/pathogénicité du produit FMCH001 de qualité technique chez les espèces non ciblées.....	37
Tableau 5	Toxicité/pathogénicité du produit FMCH002 de qualité technique chez les espèces non ciblées.....	38
Tableau 6	Produits de remplacement homologués utilisés comme traitement des semences d'après leur mode d'action, en date de juillet 2018	39
Tableau 7	Liste des utilisations appuyées	39
	Références.....	41

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*

En vertu de la [Loi sur les produits antiparasitaires](#) et de son [règlement 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 produit FMCH001 de qualité technique (contenant la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis*) et du produit FMCH002 de qualité technique (contenant la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*), ainsi que de la préparation commerciale F4018-4 (contenant la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*) aux fins de la répression de certaines maladies fongiques et des nématodes dans certaines cultures.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les risques pour la santé humaine et l'environnement découlant de l'emploi de ces produits antiparasitaires ainsi que leur valeur 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 FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*, ainsi que de la préparation commerciale F4018-4.

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 acceptables¹ 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 valeur² 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.

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

² « 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. »

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 sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Ces méthodes et ces politiques tiennent également compte de la 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 [Pesticides](#) du site Web Canada.ca.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* ainsi que de la préparation commerciale F4018-4, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation³. Elle publiera ensuite un document de décision d'homologation⁴ concernant la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* ainsi que la préparation commerciale F4018-4, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires 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.

Que sont la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*?

Bacillus licheniformis et *Bacillus subtilis* sont des bactéries du sol dont on suppose que les métabolites secondaires présentent des propriétés antagonistes contre l'infection par l'agent pathogène fongique *Rhizoctonia solani* et certains types de nématodes qui infestent les racines.

Les utilisations approuvées de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* nuisent à la santé humaine si la préparation commerciale F4018-4 est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une exposition à la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et à la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* est possible au cours de la manipulation et de l'application du produit F4018-4. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, plusieurs facteurs importants sont pris en considération :

- les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, formation de sous-produits toxiques);
- les rapports d'incident;

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

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

- son potentiel pathogène ou toxique tel qu'il est établi dans les études toxicologiques;
- le degré d'exposition auquel les gens sont susceptibles d'être exposés par rapport à l'exposition déjà subie à d'autres isolats du microorganisme présents 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 enfants et les mères qui allaitent). Pour cette raison, le sexe et le genre sont pris en considération dans l'évaluation des risques. L'homologation des produits est acceptable uniquement s'il est déterminé que l'utilisation de ces derniers ne pose pas de risques préoccupants pour la santé.

Les études effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets possibles sur la santé découlant de l'exposition à de fortes doses à un microorganisme et de déterminer les préoccupations liées à la pathogénicité, à l'infectiosité et à la toxicité. Les essais menés sur des animaux de laboratoire avec la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* n'ont révélé aucun signe important de maladie ou de toxicité.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques alimentaires liés à la consommation d'eau et d'aliments ne sont pas préoccupants.

Compte tenu du profil et des conditions d'utilisation, aucun risque pour la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, découlant de l'exposition par le régime alimentaire (aliments et eau potable) n'est à prévoir.

Risques en milieu résidentiel et dans les autres milieux non professionnels

Le risque estimé lié à l'exposition non professionnelle n'est pas jugé préoccupant.

Le risque pour la population générale n'est pas préoccupant, car aucun signe n'a révélé que ces microorganismes ont causé une maladie ou une toxicité importante dans les études réalisées sur des animaux de laboratoire. En outre, le produit F4018-4 est utilisé comme traitement des semences à usage commercial et il est donc peu probable que les adultes, les jeunes et les tout-petits soient exposés à la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et à la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*.

Risques professionnels liés à la manipulation de F4018-4

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque F4018-4 est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette qui comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui manipulent F4018-4 peuvent être exposés à la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et à la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* par contact direct avec la peau et les yeux, ou par inhalation. Pour cette raison, il est précisé sur l'étiquette de ces produits

que les travailleurs doivent porter un équipement de protection individuelle, notamment des gants à l'épreuve de l'eau, un vêtement à manches longues, un pantalon long, un appareil de protection respiratoire filtrant les particules, ainsi que des chaussettes et des chaussures.

Considérations relatives à l'environnement

Que se passe-t-il lorsque la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* pénètrent dans l'environnement?

Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants.

Bacillus licheniformis et *Bacillus subtilis* sont des microorganismes courants qui sont largement répandus dans la nature. Le sol est leur habitat principal, y compris les sols de colonnes d'eau et les dépôts sédimentaires dans l'habitat aquatique. Dans des conditions défavorables, ces microorganismes produisent des endospores résilientes qui leur permettent de survivre dans les sols, les poussières et les aérosols. Lorsqu'elles sont protégées de la lumière du soleil, les endospores peuvent survivre pendant de très longues périodes.

Le produit F4018-4 est destiné au traitement d'une variété de semences. La préparation commerciale n'est pas destinée à être utilisée dans l'habitat aquatique. L'emploi de F4018-4 comme traitement des semences ne devrait pas augmenter de façon importante la concentration de ces microorganismes dans le sol. L'exposition des habitats aquatiques devrait également être faible et se limiter au lessivage et au ruissellement après l'ensemencement dans les champs. Selon les articles et ouvrages scientifiques publiés sur le devenir de ces espèces dans l'environnement, la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* survivront dans les sols et les sédiments dans diverses conditions environnementales. Toutefois, au fil du temps, les populations de ces microorganismes présents dans le sol et les sédiments devraient revenir à des concentrations naturellement durables.

D'après un examen critique des études présentées par les titulaires et les renseignements provenant de sources publiques, on ne prévoit aucun effet important sur les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les arthropodes aquatiques et terrestres, les invertébrés non-arthropodes terrestres et aquatiques et les végétaux lorsque F4018-4 est appliqué conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de F4018-4?

Le produit F4018-4 est un traitement microbien des semences qui réprime partiellement la pourriture des semences et la fonte des semis causées par le champignon tellurique *Rhizoctonia solani* dans le maïs, le soja et le tournesol, de même que les espèces de nématodes destructeurs dans le maïs et le soja.

F4018-4 est le premier produit biologique homologué qui s'est avéré efficace à la fois comme fongicide et comme nématicide. F4018-4 constitue un outil de gestion utile dans ces cultures pour réduire les pertes de végétaux causées par les maladies touchant les semences et les plantules et par les nématodes, dont les populations augmentent au Canada en raison des changements de pratiques agricoles.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. Ces étiquettes comportent également 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 des produits de qualité technique (FMCH001 de qualité technique et FMCH002 qualité technique) et sur l'étiquette de la préparation commerciale, F4018-4, pour réduire les risques relevés dans le cadre de la présente évaluation :

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Tous les microorganismes, y compris la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*, 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 potentiellement importantes de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*. De leur côté, les travailleurs qui manipulent ou appliquent F4018-4 doivent porter des gants à l'épreuve de l'eau, un vêtement à manches longues, un pantalon long, un appareil de protection respiratoire filtrant les particules, ainsi que des chaussettes et des chaussures.

Environnement

L'étiquette de la préparation commerciale doit comporter des mises en garde relatives à l'environnement qui visent à interdire l'application par pulvérisation aérienne, à limiter la dérive et à réduire la contamination des habitats aquatiques en raison de l'utilisation de F4018-4.

Autres renseignements scientifiques requis

Comme la préparation commerciale a été préparée uniquement à l'échelle pilote avant son homologation, des données à teneur garantie de cinq lots représentant la production à l'échelle commerciale dans tous les sites de fabrication énumérés devront être présentées sous forme de renseignements après la commercialisation.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis*, de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* ainsi que de la préparation commerciale F4018-4, 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 présent projet de décision pendant 45 jours à compter de la date de sa publication. Veuillez faire parvenir vos commentaires aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture du présent document. 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 au sujet du Projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois que Santé Canada aura pris sa décision concernant l'homologation de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* ainsi que de la préparation commerciale F4018-4, le ministère publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données d'essai confidentielles citées en référence dans le présent document de consultation seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*

1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description du principe actif

Microorganismes actifs	Souche FMCH001 de <i>Bacillus licheniformis</i>	Souche FMCH002 de <i>Bacillus subtilis</i>
Fonction	<p>Fongicide biologique – Pour la répression partielle de la pourriture des semences et de la fonte des semis causées par <i>Rhizoctonia solani</i> lorsque le produit est appliqué pour le traitement des semences sur le maïs, le soja et les graines de tournesol.</p> <p>Nématicide biologique – Pour la répression partielle du nématode cécidogène lorsque le produit est appliqué comme traitement des semences sur le maïs et le soja, et pour la répression partielle du nématode à kyste du soja lorsque le produit est appliqué comme traitement des semences sur le soja.</p>	
Nom binomial	Souche FMCH001 de <i>Bacillus licheniformis</i>	Souche FMCH002 de <i>Bacillus subtilis</i>
Désignation taxonomique⁵		
Règne	Bactéries	
Embranchement	Firmicutes	
Classe	Bacilli	
Ordre	Bacillales	
Famille	Bacillaceae	
Genre	<i>Bacillus</i>	
Espèce	<i>licheniformis</i>	<i>subtilis</i>
Souche	FMCH001	FMCH002
Renseignements sur l'état des brevets	Demandes WO/2018-045041 et WO/2017/045063 de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle	
Pureté nominale du principe actif	Principe actif de qualité technique (PAQT) : minimum de $7,5 \times 10^{11}$ spores viables/g	PAQT : minimum de $3,0 \times 10^{11}$ spores viables/g
	Préparation commerciale (PC) : minimum de $2,3 \times 10^{10}$ spores viables/mL de la souche FMCH001 de <i>Bacillus licheniformis</i> et un	

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

	minimum de $2,3 \times 10^{10}$ spores viables/mL de la souche FMCH002 de <i>Bacillus subtilis</i>
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	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. Ce produit doit satisfaire aux normes relatives au rejet de contaminants microbiologiques. La plupart des souches de <i>Bacillus licheniformis</i> produisent un lipopeptide potentiellement toxique appelé lichénysine A. Toutefois, sa présence dans F4018-4 et le produit FMCH001 de qualité technique n'a pas été déterminée.

1.2 Propriétés physiques et chimiques du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale

Propriété	FMCH001 de qualité technique	FMCH002 de qualité technique	F4018-4
Couleur	Brun pâle ou beige		Brun
État physique	Poudre solide		Suspension liquide
Stabilité à la température ambiante/élevée, en présence de métaux et d'ions métalliques	Devrait être stable à des températures égales ou inférieures à 4 °C.		–
pH	6,74 (solution aqueuse à 1 %)	6,90 (solution aqueuse à 1 %)	4,80 (préparation p/v à 1 %)
Densité ou masse volumique	1,7100 g/mL	1,6536 g/mL	1,1695
Viscosité	–	–	56,77 cSt à 20 °C 44,46 cSt à 40 °C

1.3 Mode d'emploi

Le produit F4018-4 sert au traitement des semences de maïs, de soja et de tournesol pour la répression partielle des maladies en début de saison causées par *Rhizoctonia solani* et pour la répression partielle des nématodes cécidogènes (maïs et soja) et des nématodes à kyste du soja (soja). Il est appliqué à $5,0 \times 10^6$ unités formatrices de colonies (UFC)/semence, ce qui équivaut à 8,7 mL/80 000 semences de maïs, à 15,2 mL/140 000 semences de soja et à 10,9 mL/100 000 semences de tournesol dans un volume de liquide suffisant pour assurer une couverture uniforme. Il est également possible d'appliquer F4018-4 avec d'autres produits de traitement des semences classiques et non classiques si la compatibilité a d'abord été vérifiée.

1.4 Mode d'action

La souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* sont des bactéries du sol qui colonisent la rhizosphère entourant la semence et la plantule en croissance. Ces bactéries produisent des métabolites secondaires qui présenteraient des

propriétés antagonistes contre *R. solani*. Elles réduisent également l'infestation causée par les nématodes grâce à l'effet direct des métabolites secondaires sur les œufs de nématodes et les nématodes juvéniles et la réduction de la pénétration des racines par les nématodes.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'identification du microorganisme

Les méthodes acceptables de détection, d'isolement et de dénombrement des principes actifs, soit la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*, ont été présentées par le demandeur. Les agents microbiens de lutte antiparasitaire (AMLA) ont été entièrement caractérisés selon l'origine des souches, leur présence dans la nature et leurs propriétés biologiques. La souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* se distinguent des autres espèces et souches du genre *Bacillus* en fonction du séquençage de l'ADNr 16S et par comparaison de séquences géniques spécifiques.

2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches

La souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* sont déposées dans le Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH de l'Institut Leibniz sous les numéros de dépôt DSM 32154 et DSM 32155, respectivement. Une banque cellulaire maîtresse de chaque isolat est maintenue à -80 °C. Des banques de cellules de travail sont propagées à partir des banques cellulaires maîtresses et utilisées dans le processus de fabrication.

Les méthodes acceptables de détermination de la pureté, de la viabilité et de la stabilité génétique des banques ont été décrites.

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

Les garanties des PAQT sont exprimées en unités de spores viables/g. La garantie de la PC est exprimée en unités de spores viables/mL de chaque principe actif. Des données représentatives concernant cinq lots de chaque PAQT et cinq lots à l'échelle pilote de la PC ont été soumises. La méthode de dénombrement des spores viables a été correctement décrite.

2.4 Méthodes de détermination et de quantification des résidus (viables et non viables) du microorganisme (principe actif) et de ses métabolites d'intérêt

Comme il a été mentionné précédemment, des méthodes acceptables sont disponibles pour dénombrer les microorganismes et pour distinguer ces AMLA des autres espèces du genre *Bacillus*.

2.5 Méthodes de détermination des impuretés d'intérêt dans le produit fabriqué

Les procédures d'assurance de la qualité utilisées pour limiter la contamination des microorganismes pendant la fabrication des produits de qualité technique FMCH001 et FMCH002 et de la PC, soit le produit F4018-4, sont acceptables. Ces procédures comprennent la stérilisation de tout l'équipement et des milieux, ainsi qu'un échantillonnage fréquent de la culture mère et des lots de production pour en déterminer la pureté et la contamination.

Les données complètes d'analyse des contaminants microbiens ont été soumises pour cinq lots chacun du produit FMCH001 de qualité technique et du produit FMCH002 de qualité technique et pour cinq lots à l'échelle pilote de F4018-4 par des méthodes standards de détection et de dénombrement des contaminants microbiens préoccupants. Les données ont révélé l'absence d'agents pathogènes humains et des concentrations inférieures au seuil de microorganismes contaminants dans les PAQT et la PC. Tous les lots de PAQT doivent être soumis à la détection des contaminants microbiens et respecter les limites établies dans le document de l'Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE) sur les contaminants microbiens des produits antiparasitaires [ENV/JM/MONO(2011)43].

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

Aucune donnée n'a été fournie sur la stabilité à l'entreposage du produit FMCH001 de qualité technique, du produit FMCH002 de qualité technique ou du produit F4018-4. Au lieu de données, des énoncés d'entreposage par défaut figureront sur l'étiquette pour préciser que les PAQT et la PC doivent être conservés dans des contenants hermétiques à des températures égales ou inférieures à 4 °C pour une période n'excédant pas 6 mois.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire des données relatives à la toxicité et à l'infectiosité

3.1.1 Essais

L'ARLA a procédé à un examen détaillé des études toxicologiques présentées à l'appui des deux PAQT, soit le produit FMCH001 de qualité technique et le produit FMCH002 de qualité technique, et de la PC connexe.

3.1.1.1 FMCH001 de qualité technique (contenant la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis*)

Les études suivantes ont été présentées par le demandeur pour répondre aux exigences relatives aux dangers pour la santé concernant le produit FMCH001 de qualité technique : toxicité et infectiosité aiguës par voie pulmonaire, infectiosité aiguë par voie intraveineuse, toxicité aiguë par voie orale, toxicité aiguë par voie cutanée, mutation réverse sur des bactéries, irritation cutanée et irritation oculaire.

Dans l'étude de toxicité et d'infectiosité aiguës par voie pulmonaire, un groupe de jeunes rats Sprague-Dawley CD adultes (26/sexe) ont été exposés par voie intratrachéale à la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* (PAQT; $2,2 \times 10^{12}$ UFC/g) dans une solution saline stérile tamponnée au phosphate, à une dose mesurée de $3,63 \times 10^8$ UFC par animal. Les animaux ont été observés sur une période allant jusqu'à 86 jours. Aucune mortalité n'a été relevée au cours de l'étude. Des râles humides légers à modérés ont été constatés chez 22 mâles et 26 femelles, peu après l'administration de la dose au jour 1; ces râles avaient presque disparu chez la plupart des animaux au jour 2 et avaient complètement disparu chez tous les animaux au jour 3. Aucun effet lié au traitement n'a été observé concernant le poids corporel ou le gain de poids corporel, tant chez les mâles que chez les femelles, et aucun résultat macroscopique n'a été constaté à la nécropsie. Au moment du sacrifice prévu, des colonies de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* ont été détectées principalement dans des échantillons de poumon et de ganglions lymphatiques. De faibles nombres ont été relevés de façon sporadique dans d'autres échantillons prélevés dans la rate et le foie. Le nombre diminuait généralement au cours de la période à l'étude, et un mode de clairance a été établi à la fin de l'étude au jour 86.

Dans l'étude sur l'infectiosité aiguë par voie intraveineuse, des jeunes rats Wistar Han adultes (15/sexe) ont reçu une injection intraveineuse unique du produit F4005 (équivalent au produit FMCH001 de qualité technique; $1,05 \times 10^{12}$ UFC/g) dans une solution saline stérile tamponnée au phosphate, à une dose de $1,04 \times 10^8$ UFC/animal (1 mL). Les animaux ont été observés pendant une période de 45 jours. Aucun cas de mortalité, aucun signe clinique de toxicité ni effet sur le poids corporel n'ont été relevés au cours de l'étude. À la nécropsie, l'examen macroscopique a révélé une splénomégalie chez les animaux sacrifiés au jour 8 (1/3 mâles et 1/3 femelles), au jour 25 (2/3 mâles et 2/3 femelles) et au jour 45 (3/3 mâles et 1/3 femelles). Un mâle sacrifié au jour 25 présentait des ganglions lymphatiques hypertrophiés et une hépatomégalie. Les observations relatives à la rate, aux ganglions lymphatiques et au foie correspondent à une réponse immunitaire normale à un corps étranger. Parmi les observations fortuites, mentionnons un cerveau flasque, observé chez un mâle sacrifié au jour 25, ce qu'on observe d'ailleurs chez les rats de cet âge et de cette souche. Comme aucun autre signe clinique n'a été observé chez cet animal, aucune pertinence toxicologique n'est liée à cette constatation. Après le traitement, la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* a été détectée dans la majorité des tissus des animaux sacrifiés au jour 1. Au jour 25, l'AMLA a été éliminé de la majorité des tissus, à l'exception du foie et de la rate. Au jour 45, une clairance plus poussée a été observée dans ces tissus et un mode de clairance a été établi.

Dans l'étude de toxicité aiguë par voie orale, trois jeunes rats Sprague-Dawley adultes ont reçu à jeun une dose unique de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* (PAQT; $2,2 \times 10^{12}$ UFC/g) dans de l'eau distillée à une limite de 5 000 mg/kg de poids corporel. Les animaux traités ont été observés pendant une période de 14 jours. Aucune mortalité n'a été relevée, et tous les animaux avaient pris du poids tout au long de la période visée par l'étude. La nécropsie n'a révélé aucune anomalie observable.

Dans l'étude de toxicité aiguë par voie cutanée, un groupe de jeunes rats Sprague-Dawley adultes (5/sexe) a été exposé à la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* (PAQT; $2,2 \times 10^{12}$ UFC/g) à la dose limite de 5 000 mg/kg de poids corporel pendant 24 heures. Après l'exposition, les animaux ont été observés pendant une période de 14 jours. Aucune mortalité n'a

été relevée ni aucun effet sur le gain de poids corporel. Tous les animaux traités ont présenté de l'érythème après le retrait du timbre dermique au jour 1. Toute irritation avait disparu au jour 10. À la nécropsie, aucune anomalie macroscopique n'a été constatée chez les animaux à la fin de l'étude (jour 14).

Dans l'essai de mutation réverse sur des bactéries, le produit F4005 (équivalant au produit FMCH001 de qualité technique; $1,05 \times 10^{12}$ UFC/g) a été évalué dans cinq souches de *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) nécessitant la présence d'histidine, tant en l'absence qu'en la présence d'activation métabolique (fraction post-mitochondriale [S-9] du foie de rat exposé à Aroclor 1254). Dans cet essai, tous les traitements ont été réalisés sur des extraits aqueux de la substance à l'essai, F4005. L'extrait a été préparé en mettant en suspension la substance à l'essai dans de l'eau purifiée, en agitant les suspensions à 37 °C pendant 24 heures, en les centrifugeant à 13 000 tr/min pendant 30 minutes et en filtrant le surnageant ainsi obtenu. Les essais ont été réalisés à 55,5, à 167, à 555, à 1 670, à 5 550, à 16 700 et à 55 555 µg/plaque. Après le traitement, on a observé des signes de toxicité à 16 700 µg équivalents/plaque ou plus dans la souche TA102 en l'absence ou en présence de S-9, à 55 555 µg équivalents/plaque dans la souche TA98 en l'absence de S-9 et dans les souches TA100 et TA1537 en l'absence et en la présence de S-9. L'article mis à l'essai était complètement soluble dans le système de dosage aqueux à toutes les concentrations testées. Aucune augmentation du nombre d'agents réversants n'a été constatée dans les souches analysées.

Dans l'étude sur l'irritation cutanée, trois jeunes lapines néo-zélandaises blanches adultes ont été exposées à 0,5 g de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* (PAQT; $2,2 \times 10^{12}$ UFC/g) dans de l'eau distillée pendant 4 heures. Les animaux ont été observés pendant 10 jours. L'irritation a été évaluée selon la méthode de Draize. Aucune mortalité n'a été relevée pendant la période de l'étude, et tous les animaux semblaient normaux et en bonne santé. Dans les 30 à 60 minutes suivant le retrait du timbre dermique, deux sites traités présentaient un érythème très léger, et un site traité présentait un érythème très léger dans les 24 heures après le retrait du timbre. Au jour 10 (fin de l'étude), l'irritation cutanée avait disparu chez les deux animaux touchés.

La cote moyenne maximale (CMM) était de 0,78/8 et la cote d'irritation maximale (CIM) était de 1/8 (à 24 h). Dans cette étude, la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* était légèrement irritante pour la peau après une exposition aiguë.

Dans l'étude sur l'irritation oculaire, la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* (PAQT; $2,2 \times 10^{12}$ UFC/g) a été instillée (0,049 g) dans le sac conjonctival de l'œil droit de trois jeunes lapines néo-zélandaises blanches adultes. Les animaux ont été observés pendant 72 heures. L'irritation a été évaluée selon la méthode de Draize. Aucune mortalité n'a été relevée pendant la période de l'étude, et tous les animaux semblaient normaux et en bonne santé. Une heure après l'instillation de la substance d'essai, on a constaté des signes indiquant une conjonctivite dans un œil traité, signes qui ont disparu en 24 heures. La CMM était de 0/110 et la CIM était de 8,7/110 (à 1 h). Dans cette étude, la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* a causé une irritation oculaire minime après une exposition aiguë.

3.1.1.2 FMCH002 de qualité technique (contenant la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*)

Les études suivantes ont été présentées par le demandeur pour répondre aux exigences relatives aux risques pour la santé concernant le produit FMCH002 de qualité technique : toxicité et infectiosité aiguës par voie pulmonaire, toxicité aiguë par voie orale, toxicité aiguë par voie cutanée, irritation cutanée et irritation oculaire.

Dans l'étude de toxicité et d'infectiosité aiguës par voie pulmonaire, des jeunes rats Sprague-Dawley CD adultes (26/sexe) ont été exposés par voie intratrachéale à la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* (PAQT; $4,9 \times 10^{11}$ UFC/g) dans une solution saline stérile tamponnée au phosphate, à une dose mesurée de $4,61 \times 10^8$ UFC par animal. Les animaux ont été observés sur une période allant jusqu'à 86 jours. Il n'y a eu aucun effet lié à la substance d'essai ni aucune mortalité au cours de l'étude. Des râles humides ou secs légers à modérés ont été constatés chez 4 mâles et 26 femelles, peu après l'administration de la dose au jour 1; ces râles avaient presque disparu chez la plupart des animaux au jour 2 et avaient complètement disparu chez tous les animaux au jour 5. La substance d'essai n'a eu aucun effet sur le poids corporel ou la prise de poids corporel, tant chez les mâles que chez les femelles au cours de l'étude, et aucun résultat macroscopique n'a été constaté à la nécropsie. Au moment du sacrifice prévu, des colonies de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* ont été détectées principalement dans des échantillons de poumon et de ganglions lymphatiques. De faibles nombres ont été relevés de façon sporadique dans d'autres échantillons prélevés dans la rate, le cerveau et le foie. Le nombre diminuait généralement au cours de la période à l'étude, et un mode de clairance a été établi à la fin de l'étude au jour 86.

Dans l'étude de toxicité aiguë par voie orale, trois jeunes rats Sprague-Dawley adultes ont reçu à jeun une dose unique de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* (PAQT; $4,9 \times 10^{11}$ UFC/g) dans de l'eau distillée à une limite de 5 000 mg/kg de poids corporel. Les animaux ont été observés pendant une période de 14 jours. Aucune mortalité n'a été relevée, et tous les animaux avaient pris du poids tout au long de la période visée par l'étude. La nécropsie n'a révélé aucune anomalie observable.

Dans l'étude de toxicité aiguë par voie cutanée, un groupe de jeunes rats Sprague-Dawley adultes (5/sexe) a été exposé à la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* (PAQT; $4,9 \times 10^{11}$ UFC/g) à la dose limite de 5 000 mg/kg de poids corporel pendant 24 heures. Après l'exposition, les animaux ont été observés pendant une période de 14 jours. Aucune mortalité n'a été relevée ni aucun effet sur le gain de poids corporel. Tous les animaux ont présenté un érythème après le retrait du timbre dermique au jour 1. Une femelle a présenté une desquamation au jour 4. Toute irritation avait disparu au jour 5. À la nécropsie, aucune anomalie macroscopique n'a été constatée chez les animaux à la fin de l'étude (jour 14).

Dans l'étude sur l'irritation cutanée, trois jeunes lapines néo-zélandaises blanches adultes ont été exposées à 0,5 g de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* (PAQT; $4,9 \times 10^{11}$ UFC/g) dans de l'eau distillée pendant 4 heures. Les animaux ont été observés pendant 72 heures. L'irritation a été évaluée selon la méthode de Draize. Aucune mortalité n'a été relevée pendant la période de l'étude, et tous les animaux semblaient normaux et en bonne santé. On n'a pas relevé d'érythème ni d'œdème sur les sites traités au cours de l'étude. On a toutefois constaté une desquamation au

point d'application chez un animal après 24 et 48 heures. L'animal touché ne présentait plus de desquamation après 72 heures. La CMM et la CIM étaient de 0/8. Dans cette étude, la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* a causé une irritation cutanée minimale.

Dans l'étude sur l'irritation oculaire, la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* (PAQT; $4,9 \times 10^{11}$ UFC/g) a été instillée (0,045 g) dans le sac conjonctival de l'œil droit de trois jeunes lapines néo-zélandaises blanches adultes. Les animaux ont été observés pendant 72 heures. L'irritation a été évaluée selon la méthode de Draize. Aucune mortalité n'a été relevée pendant la période de l'étude, et tous les animaux semblaient normaux et en bonne santé. Une heure après l'instillation de la substance d'essai, on a constaté des signes indiquant une conjonctivite dans un œil traité, signes qui ont disparu en 24 heures. La CMM était de 0/110 et la CIM était de 6/110 (à 1 h). Dans cette étude, la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* a causé une irritation oculaire minimale après une exposition aiguë.

3.1.1.3 F4018-4 (contenant la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*)

Pour répondre aux exigences relatives aux risques pour la santé concernant la PC, soit le produit F4018-4, le demandeur a présenté des études sur l'irritation cutanée et l'irritation oculaire.

Dans l'étude sur l'irritation cutanée, trois jeunes lapines néo-zélandaises blanches adultes ont été exposées à 0,5 g du produit F4018-4 (contenant $2,1 \times 10^{10}$ UFC/g de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et $2,1 \times 10^{10}$ UFC/g de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*) dans de l'eau distillée pendant 4 heures. Les animaux ont été observés pendant 72 heures. L'irritation a été évaluée selon la méthode de Draize. Aucune mortalité n'a été relevée pendant la période de l'étude, et tous les animaux semblaient normaux et en bonne santé. On a observé un érythème très léger à bien défini chez les trois animaux et un érythème très léger chez deux animaux dans les 30 à 60 minutes suivant le retrait du timbre dermique. Une desquamation a été observée chez tous les animaux à 72 heures. Chez tous les animaux, l'irritation avait disparu au jour 7. La CIM calculée était de 2,33/8 à 1 heure et la CMM était de 1,11/8 à 24, à 48 et à 72 heures. Dans cette étude, le produit F4018-4 était légèrement irritant pour la peau.

Dans l'étude sur l'irritation oculaire primaire, le produit F4018-4 ($2,1 \times 10^{10}$ UFC/g de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et $2,1 \times 10^{10}$ UFC/g de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*) a été instillé (0,1 mL) dans le sac conjonctival de l'œil droit de trois jeunes lapines néo-zélandaises blanches adultes. Les animaux ont été observés pendant 72 heures. L'irritation a été évaluée selon la méthode de Draize. Aucune mortalité n'a été relevée pendant la période de l'étude, et tous les animaux semblaient normaux et en bonne santé. Une heure après l'instillation de la substance d'essai, on a constaté des signes minimes indiquant une conjonctivite dans tous les yeux traités, signes qui ont disparu en 48 heures. Aucune opacité cornéenne ni aucun iritis n'a été observé dans les yeux traités. La CMM était de 0,44/110 et la CIM était de 6/110 (à 1 h). Dans cette étude, le produit F4018-4 a causé une irritation oculaire minimale après une exposition aiguë.

Les résultats des essais sont résumés aux tableaux 1, 2 et 3 de l'annexe I.

3.1.2 Renseignements supplémentaires

Des justifications scientifiques ont été présentées afin que soient levées les exigences des PAQT concernant les études d'infectiosité aiguë par voie orale et d'injection aiguë sur le produit FMCH002 de qualité technique, de même que l'exigence de réaliser des études de toxicité aiguë par voie cutanée sur la PC. D'autres justifications scientifiques ont été fournies en appui à la levée des exigences relatives aux études qui ne figurent pas sur la liste des exigences de l'ARLA concernant les AMLA, y compris les études de toxicité aiguë par inhalation réalisées sur le PAQT et la PC, de même que l'étude de toxicité aiguë par voie orale sur la PC.

Les justifications scientifiques reposaient en grande partie sur les propriétés biologiques des deux AMLA, soit la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* (voir la section 4.1 pour plus de détails), une absence d'effets toxiques ou infectieux dans les études existantes pour ces deux AMLA (voir la section 3.1.1 pour obtenir plus de détails sur les essais) et l'identité des substances entrant dans la PC.

La recension de la littérature scientifique publiée n'a révélé aucun rapport faisant état d'effets nocifs pour l'un ou l'autre des AMLA à l'étude. Des cas d'infection (par exemple, endocardite, bactériémie) mettant en cause d'autres souches de *B. licheniformis* et de *B. subtilis* ont toutefois été signalés dans la littérature publiée. Dans bon nombre de ces rapports, les infections s'étaient produites chez des patients immunodéprimés ou ayant subi un traumatisme à la suite d'une blessure ou d'une intervention médicale (par exemple, pose d'un cathéter intraveineux, ponction lombaire). Peu de cas d'infection ont été signalés chez des personnes immunocompétentes. Parmi les quelques cas déclarés d'infection à *B. licheniformis* chez les personnes immunocompétentes, un cas concernait une jeune fille chez qui on a déterminé que l'infection avait été provoquée par l'épine d'une plante qui est demeurée incrustée profondément dans la peau pendant plusieurs jours. L'infection a été traitée avec succès par la prise de cotrimoxazole pendant 10 jours. Un cas antérieur similaire a fait état d'une infection cutanée, identifiée comme étant *B. licheniformis*, causée par une écharde d'osier. Dans d'autres cas, on a signalé une sinusite et un sepsis récurrents chez des patients apparemment immunocompétents et pour lesquels on a proposé que l'agent causal était *B. licheniformis*. On n'a signalé qu'un seul décès attribuable à *B. licheniformis*, lié à un cas de lait en poudre pour bébés contaminé. La lichénysine A, un lipopeptide cyclique, était la seule substance toxique isolée des extraits cellulaires des souches contaminantes, et elle s'est avérée cytotoxique pour les spermatozoïdes de porcs. D'autres cas étaient associés à la consommation de drogues, étant donné que les narcotiques sont souvent contaminés par des bacilles.

En médecine vétérinaire, la mammite bovine, certains troubles de la reproduction chez la chèvre et l'endocardite canine sont liés à *B. subtilis* et à *B. licheniformis*. Dans le cadre d'une étude rétrospective portant sur des avortements bovins associés à *B. licheniformis*, des chercheurs ont réexaminé 81 cas associés à l'origine à une infection à *B. licheniformis* sur un total de 2 445 cas soumis à des fins diagnostiques et provenant de troupeaux laitiers danois entre 1986 et 1993. À l'aide de techniques immunohistochimiques, 47 cas (1,9 % de l'ensemble des cas déclarés) se sont révélés positifs pour *B. licheniformis*, des lésions tissulaires ayant été causées par des bactéries mises en évidence par une coloration immunologique. De plus, on a conclu que les avortements causés par *B. licheniformis* étaient d'origine hématogène avec propagation

transplacentaire subséquente au fœtus. Même si *B. licheniformis* est un des nombreux microorganismes associés à l'avortement chez le bétail, le porc et le mouton, il ne s'agit pas du plus répandu, et la mesure dans laquelle il constitue un agent causal n'est pas non plus certaine d'après les données disponibles, qui sont contradictoires pour la plupart. L'utilisation de *B. licheniformis* et *B. subtilis* est approuvée comme probiotiques aux États-Unis et en Europe. Aucun effet nocif n'a été signalé dans les essais publiés sur les probiotiques, et les évaluations entreprises par l'Autorité européenne de sécurité des aliments n'ont relevé aucune préoccupation liée à la santé des animaux.

La « maladie du pain filant » est également associée à *B. subtilis* et à *B. licheniformis*; des maladies d'origine alimentaire attribuables à ces deux microorganismes ont été signalées à l'occasion. Les incidents d'intoxication alimentaire liés à *B. licheniformis* et *B. subtilis* sont rares. Ni l'une ni l'autre des espèces ne figure sur la liste des [agents pathogènes de l'Agence de la santé publique du Canada](#) ni sur la liste de l'index des maladies d'origine alimentaire des [Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis](#). En outre, aucun signe de toxicité ou de maladie n'a été observé lorsque la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* étaient administrées aux rats par voie intratrachéale, et l'injection de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* par voie intraveineuse chez le rat n'a entraîné aucun signe de maladie. De plus, aucun signe de toxicité n'a été observé chez les rats ayant reçu des doses aiguës de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* (voir la section 3.1.1 pour plus de détails).

3.1.3 Rapports d'incident concernant la santé humaine et animale

Une recherche de rapports d'incident a été menée pour les souches homologuées de *Bacillus amyloliquefaciens*, de *B. subtilis* et de *B. licheniformis*. En date du 12 juin 2018, l'ARLA avait reçu un rapport d'incident touchant un humain associé au microorganisme actif *B. subtilis* survenu au Canada. Lors de l'incident en question, une personne a signalé de légers symptômes d'éruption cutanée et de toux éprouvés à la suite de l'application d'un produit américain contenant *B. subtilis*. Comme il s'agit d'un incident mineur survenu au Canada et mettant en cause un produit des États-Unis, aucune mesure additionnelle d'atténuation des risques n'est recommandée. Les renseignements relatifs à cet incident ont été pris en compte dans l'évaluation de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*.

3.1.4 Analyse des dangers

L'ensemble de données présenté à l'appui de l'homologation du produit FMCH001 de qualité technique, du produit FMCH002 de qualité technique et du produit F4018-4 a été examiné du point de vue de la santé humaine et de l'innocuité, et a été jugé acceptable.

À la lumière des données disponibles, les PAQT, le produit FMCH001 de qualité technique et le produit FMCH002 de qualité technique présentent une faible toxicité et ne sont pas infectieux par voie pulmonaire, et présentent une faible toxicité par les voies orale et cutanée. Le produit FMCH001 de qualité technique n'est pas non plus infectieux par voie intraveineuse et aucun signe de mutation réverse sur des bactéries n'a été observé. Dans les études sur l'irritation,

le produit FMCH001 de qualité technique était légèrement irritant pour la peau, mais n'a causé qu'une irritation oculaire minime, et le produit FMCH002 de qualité technique a causé une irritation cutanée et oculaire minime. Les deux AMLA sont considérés comme des sensibilisants potentiels. Par conséquent, l'énoncé de danger « SENSIBILISANT POTENTIEL » doit figurer dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette de chaque PAQT. L'énoncé « Peut entraîner une sensibilisation. » doit également figurer dans l'aire d'affichage secondaire de chaque étiquette sous la rubrique « MISES EN GARDE ».

La PC, F4018-4, a causé une irritation cutanée et oculaire minime. Comme la formulation contient un microorganisme, l'énoncé de danger « SENSIBILISANT POTENTIEL » doit figurer dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette. L'énoncé suivant doit également être inclus sous la rubrique « MISES EN GARDE » dans l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette de la PC : « Peut entraîner une sensibilisation. Éviter tout contact avec les yeux, la peau et les vêtements. Éviter de respirer le brouillard de pulvérisation. »

Aucune étude plus poussée sur la toxicité chronique et la toxicité subchronique n'était nécessaire, étant donné que le PAQT ne présente aucune toxicité aiguë par les voies d'administration orale, cutanée ou pulmonaire (instillation intratrachéale). En outre, il n'y avait aucun signe d'infectiosité ou de pathogénicité chez les animaux soumis aux essais avec l'AMLA dans le cadre d'études de niveau I.

La littérature scientifique disponible ne contient aucun rapport permettant de croire que la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* peuvent causer des effets nocifs sur le système endocrinien des animaux. D'après le poids de la preuve offert par les données disponibles, ces AMLA ne devraient avoir aucun effet nocif sur le système endocrinien.

3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnels et résidentiels et à l'exposition occasionnelle

3.2.1 Exposition professionnelle et risques connexes

Les préposés à l'application, au mélange et au chargement ainsi que les utilisateurs qui manipulent le produit conformément au mode d'emploi qui figure sur l'étiquette peuvent y être exposés, principalement par contact avec la peau, les yeux et par inhalation, le contact cutané étant la principale source d'exposition. Puisque la peau intacte agit comme une barrière naturelle contre la pénétration des microorganismes dans le corps humain, l'absorption cutanée ne pourrait survenir qu'en présence de lésions cutanées ou dans l'éventualité où le microorganisme serait un agent pathogène doté de mécanismes de pénétration ou d'infection de la peau, ou encore, si des métabolites susceptibles d'être absorbés par la peau étaient produits. *Bacillus licheniformis* et *B. subtilis* ne sont pas souvent mis en cause dans des infections de plaies cutanées et rien n'indique qu'ils pourraient traverser la peau intacte des personnes en bonne santé. En outre, les études de toxicité menées sur les PAQT, le produit FMCH001 de qualité technique et le produit FMCH002 de qualité technique n'ont montré aucune toxicité chez le rat exposé par voies orale, pulmonaire et cutanée, ni aucune infectiosité par voie pulmonaire. Le produit FMCH001 de qualité technique était légèrement irritant pour la peau et a causé une irritation oculaire

minime. Le produit FMCH002 de qualité technique a causé une irritation cutanée et oculaire minime. La PC, F4018-4, a également causé une irritation cutanée et oculaire minime. Toutefois, l'ARLA part du principe que tous les microorganismes contiennent des substances qui peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, peu importe les résultats obtenus lors des essais de sensibilisation.

Des mesures d'atténuation des risques, comme l'équipement de protection individuelle, notamment le port de gants à l'épreuve de l'eau, d'un vêtement à manches longues, d'un pantalon long, d'un appareil de protection respiratoire à masque filtrant approuvé par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), ainsi que de chaussettes et de chaussures, sont requises pour réduire au minimum l'exposition et protéger les préposés à l'application, au mélange et au chargement ainsi que les manipulateurs des produits qui sont susceptibles d'être exposés.

Les mises en garde sur l'étiquette, les restrictions et les mesures d'atténuation des risques sont suffisantes pour protéger les utilisateurs du produit F4018-4; par ailleurs, on ne prévoit aucun risque lié à l'exposition professionnelle à ce produit.

3.2.2 Exposition en milieu résidentiel, exposition occasionnelle et risques connexes

Dans l'ensemble, l'ARLA ne s'attend pas à ce que l'exposition en milieu résidentiel ou l'exposition occasionnelle pose un risque préoccupant pour la santé, compte tenu du profil de faible toxicité que présente le produit F4018-4, des profils de faible infectiosité/pathogénicité que présentent le produit FMCH001 de qualité technique et le produit FMCH002 de qualité technique, et de l'attente selon laquelle les préposés à l'application de la PC respecteront le mode d'emploi figurant sur l'étiquette. De même, *B. licheniformis* et *B. subtilis* sont des espèces répandues dans l'environnement et l'utilisation de F4018-4 pour le traitement des semences ne devrait pas entraîner une augmentation soutenue de l'exposition des tierces personnes au-delà des concentrations naturelles. Par conséquent, le risque pour la santé des nourrissons et des enfants est acceptable.

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

3.3.1 Aliments

Le profil d'emploi (traitement des semences) ne devrait entraîner aucune exposition directe par le régime alimentaire; il n'y a donc aucun risque préoccupant lié à la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, ou des animaux. Le produit ne sera pas appliqué sur les parties comestibles des cultures et les applications de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* pour le traitement des semences ne devraient pas favoriser la croissance de ces organismes sur les parties comestibles des cultures. De plus, les deux AMLA n'ont révélé aucune pathogénicité ou infectiosité dans le cadre des études de niveau I sur la toxicité aiguë par voie pulmonaire (intratrachéale) ni aucune toxicité par voie orale dans les études de toxicité aiguë.

3.3.2 Eau potable

L'exposition à la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et à la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* par l'eau potable ne devrait présenter aucun risque, puisque cette exposition sera minimale, dans le cas du traitement des semences, et qu'aucun effet nocif n'a été relevé dans le cadre des essais de toxicité aiguë par voie orale de niveau I. Il est indiqué sur l'étiquette du produit F4018-4 que les utilisateurs doivent veiller à ne pas contaminer les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation et en eau potable lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination des déchets. De plus, le traitement de l'eau potable par les municipalités devrait réduire le transfert de résidus à l'eau potable.

3.3.3 Risques alimentaires aigus et chroniques pour les sous-populations sensibles

Il n'est généralement pas possible de calculer les doses aiguës de référence et les doses journalières admissibles qui permettraient de prévoir les effets aigus et à long terme des agents microbiens dans la population générale ou les sous-populations qui pourraient y être sensibles, en particulier les nourrissons et les enfants. Néanmoins, la méthode de la dose unique (risque maximal) dans les essais réalisés sur les AMLA est suffisante pour effectuer une évaluation générale raisonnable du risque si aucun effet nocif (c'est-à-dire aucun critère d'effet toxicologique préoccupant en ce qui concerne la toxicité, l'infectiosité ou la pathogénicité aiguë) n'est constaté dans les essais de toxicité et d'infectiosité aiguës. Compte tenu de l'ensemble des données et des autres renseignements relatifs aux dangers dont elle dispose, l'ARLA conclut que la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* présentent une faible toxicité par voie orale, qu'elles ne sont ni pathogènes ni infectieuses pour les mammifères, et que les nourrissons et les enfants ne sont probablement pas plus sensibles aux AMLA que la population générale. En l'absence d'effet de seuil préoccupant, il n'est donc pas nécessaire d'effectuer des études approfondies (doses multiples) ou d'appliquer des facteurs d'incertitude pour tenir compte de la variabilité intraspécifique et interspécifique, des facteurs de sécurité ou des marges d'exposition. Enfin, les études suivantes sont inutiles pour ces AMLA : analyse détaillée des profils de consommation alimentaire des nourrissons et des enfants; étude de la sensibilité particulière des nourrissons et des enfants aux effets de ces AMLA, y compris les effets neurologiques de l'exposition prénatale ou postnatale; étude des effets cumulatifs de ces AMLA et d'autres microorganismes homologués ayant le même mécanisme de toxicité chez les nourrissons et les enfants. Par conséquent, l'ARLA n'a pas utilisé de marges d'exposition (marges de sécurité) pour évaluer les risques pour la santé humaine liés à la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et à la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*.

3.3.4 Exposition globale et risques connexes

D'après les données des essais sur la toxicité et l'infectiosité et d'après d'autres renseignements pertinents dont dispose l'ARLA dans ses dossiers, il existe une certitude raisonnable qu'aucun effet nocif ne découlera de l'exposition globale aux résidus de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* pour la population générale au Canada, y compris les nourrissons et les enfants, si la PC est employée conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette. Cette conclusion vaut pour toutes les occasions d'exposition par le régime alimentaire prévisibles (aliments et eau potable) et toutes les autres

expositions occasionnelles (par voie cutanée ou par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables. L'exposition de la population générale par voie cutanée ou par inhalation sera faible, puisque le produit sera interdit sur le gazon, les terrains résidentiels et les aires récréatives. En outre, l'étiquette ne comprendra que les traitements de semence, et peu d'effets nocifs découlant de l'exposition à d'autres souches de *B. licheniformis* et de *B. subtilis* présentes dans l'environnement ont été signalés dans la documentation scientifique publiée. Même si l'utilisation de F4018-4 entraînait une augmentation de l'exposition à la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et à la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*, les risques pour la santé humaine ne devraient pas augmenter.

3.3.5 Limites maximales de résidus

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

Le traitement des semences avec la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* ne devrait pas laisser de résidus sur les cultures vivrières issues de semences traitées, au moment de la récolte. L'ARLA a donc employé une démarche fondée sur l'exposition pour déterminer si une LMR était requise pour ce microorganisme. Par conséquent, l'ARLA a déterminé qu'il n'est pas nécessaire de préciser une LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*.

3.4 Effets cumulatifs

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte de l'exposition cumulée aux pesticides présentant un mécanisme commun de toxicité. Dans son évaluation d'un mécanisme commun de toxicité, l'ARLA tient compte à la fois de la taxonomie de l'AMLA et de la production de métabolites potentiellement toxiques. Dans le cadre de l'évaluation actuelle, l'ARLA a déterminé que la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche de FMCH002 de *Bacillus subtilis* ont un mécanisme de toxicité semblable à celui des AMLA homologués suivants : la souche MBI 600 de *Bacillus amyloliquefaciens*, la souche D747 de *Bacillus amyloliquefaciens*, la souche QST 713 de *Bacillus subtilis*, la souche GB03 de *Bacillus subtilis* et la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens*. Les risques potentiels pour la santé découlant de l'exposition cumulative à la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et à la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* avec ces autres AMLA homologués sont acceptables lorsque ces produits sont employés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, compte tenu de leurs faibles toxicité et pathogénicité.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Aucune étude n'a été présentée sur le devenir et le comportement dans l'environnement de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*; cependant, les données sur le devenir dans l'environnement (niveaux II et III) ne sont pas généralement 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.

Les espèces du genre *Bacillus* sont des saprophytes qui sont largement répandus dans la nature. Les sols de tous types (par exemple, sols acides, neutres, alcalins de climats tempérés) représentent l'habitat de la plupart des espèces, et comprennent les sols de colonnes d'eau et les dépôts sédimentaires dans les eaux douces et les eaux marines. Leurs endospores sont très durables et survivent facilement dans les sols, les poussières et les aérosols. Lorsqu'elles sont protégées de la lumière du soleil, les endospores peuvent survivre pendant de très longues périodes. Cependant, la présence de spores dans un environnement particulier n'indique pas nécessairement que le microorganisme est actif sur le plan métabolique dans cet environnement. La plupart des espèces du genre *Bacillus* sont des bactéries hétérotrophiques qui ont été isolées à partir d'habitats organiques complexes. Certaines espèces entraînent la dégradation des polymères comme les cuirs et les plumes, et présentent une polyvalence variable selon les espèces. Il y a donc lieu de présumer que ces espèces jouent un rôle important dans le cycle biologique du carbone et de l'azote. Le microorganisme *B. subtilis* est souvent isolé de la rhizosphère des plantes (par exemple, graminées) et certains isolats peuvent croître comme des endophytes sur les plantes. *Bacillus licheniformis* et *B. subtilis* ont également été isolés sur le plumage des oiseaux sauvages. Certaines souches de *B. licheniformis* peuvent dégrader la beta-kératine présente sur les plumes et pourraient jouer un rôle dans l'évolution de la pigmentation du bec et du plumage.

L'application du produit F4018-4 pour le traitement des semences devrait entraîner de légères augmentations des espèces du genre *Bacillus* dans la rhizosphère des plantes traitées. Bien que les concentrations de *B. licheniformis* et de *B. subtilis* puissent varier selon le type de sol et qu'elles ne soient pas bien caractérisées, l'ensemencement localisé des semences traitées ne devrait pas augmenter les concentrations globales de ces espèces au-delà des concentrations présentes à l'état naturel. De plus, les populations élevées localisées de *B. licheniformis* et de *B. subtilis* dans la rhizosphère des plantes devraient revenir à des concentrations naturellement viables au fil du temps.

Le produit F4018-4 n'est pas destiné à être appliqué directement dans l'eau. Par conséquent, l'exposition des habitats aquatiques devrait être faible et se limiter au ruissellement après l'ensemencement des champs. Bien que les microorganismes *B. licheniformis* et *B. subtilis* ne soient pas considérés comme des espèces aquatiques et qu'ils ne devraient pas croître dans cet habitat, les endospores de ces microorganismes sont susceptibles de persister dans les sédiments.

L'application du produit F4018-4 comme traitement des semences ne devrait pas augmenter de façon significative les concentrations globales de ces espèces dans les sédiments au-delà des concentrations présentes à l'état naturel. Comme il a été mentionné précédemment, toute augmentation localisée de *B. licheniformis* et de *B. subtilis* dans l'habitat aquatique devrait revenir à des concentrations naturellement viables au fil du temps.

4.2 Effets sur les espèces non ciblées

L'ARLA mène des essais environnementaux de pesticides microbiens selon une approche à quatre niveaux. Les études de niveau I sont des études de toxicité aiguë portant sur un maximum de sept grands groupes taxonomiques d'organismes non ciblés, qui sont exposés à une dose représentant un danger maximal ou à une concentration maximale de provocation de l'AMLA. La concentration maximale de provocation est généralement déterminée d'après la quantité d'AMLA ou de sa toxine qui devrait être présente à la suite de l'application du produit à la dose maximale recommandée sur l'étiquette, laquelle quantité est ensuite multipliée par un facteur de sécurité. Les études de niveau II 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 % (CL₅₀) ou la dose létale à 50 % (DL₅₀). Les études de niveau IV sont des études expérimentales de terrain sur la toxicité et le devenir, et c'est grâce à elles qu'on détermine si les effets nocifs se matérialiseront dans les conditions réelles d'utilisation.

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

L'évaluation préliminaire du niveau de risque repose sur des méthodes simples, des scénarios d'exposition prudents (par exemple, l'application directe à la dose d'application maximale) et des critères d'effet toxicologique traduisant la sensibilité la plus élevée. Le quotient de risque est ensuite obtenu en divisant la valeur estimée de l'exposition par une valeur toxicologique appropriée (quotient de risque = exposition/toxicité), puis ce quotient de risque est comparé au niveau préoccupant.

Si le quotient de risque issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. Si le quotient de risque établi lors de l'évaluation préliminaire est égal ou supérieur au seuil préoccupant, une évaluation approfondie des risques est effectuée afin de mieux les caractériser. L'évaluation approfondie fait intervenir des scénarios d'exposition plus réalistes (devenir dans l'environnement et/ou résultats d'études de terrain). L'évaluation des risques peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient adéquatement caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

4.2.1 Effets sur les organismes terrestres

L'ARLA a procédé à l'examen approfondi des études écotoxicologiques et des justifications scientifiques présentées à l'appui des deux PAQT, soit FMCH001 de qualité technique et FMCH002 de qualité technique.

4.2.1.1 FMCH001 de qualité technique (contenant la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis*)

Deux études ont été présentées pour examiner les risques liés à la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* chez les oiseaux et les abeilles domestiques.

La toxicité/pathogénicité aiguë par voie orale du produit FMCH001 de qualité technique chez des colins de Virginie (*Colinus virginianus*) âgés de 3 semaines a été évaluée pendant une période de 30 jours. Le produit FMCH001 de qualité technique a été administré aux oiseaux (30 oiseaux des deux sexes) par gavage à raison de 5 mL/kg p.c. (chaque dose correspondant à $6,6 \times 10^{10}$ UFC par jour ou 1×10^{12} 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 observé. La DL₅₀ aiguë par voie orale sur 30 jours était supérieure à 1×10^{12} UFC/kg p.c. La dose sans effet observé (DSEO) sur 30 jours de la souche FMCH001 de qualité technique de *Bacillus licheniformis*, d'après la mortalité, la santé générale, le poids corporel et la consommation alimentaire, était supérieure à 1×10^{12} UFC/kg p.c.

Dans une étude de toxicité/pathogénicité sur 12 jours, des abeilles domestiques (*Apis mellifera*) adultes nouvellement émergées ont été nourries à volonté avec une solution de sucre à 50 % (poids/volume) contenant le produit FMCH001 de qualité technique à une concentration de 1,8 mg/L ($6,3 \times 10^7$ UFC/mL) pendant la durée de l'étude. Aucun effet sur la mortalité n'a été noté et, au jour 12, lorsque la mortalité dans le groupe témoin non traité a atteint 20 %, l'étude a été interrompue. La CL₅₀ à 12 jours était supérieure à 1,8 mg/L.

4.2.1.2 FMCH002 de qualité technique (contenant la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*)

Deux études ont été présentées pour examiner les risques liés à la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* chez les oiseaux et les abeilles domestiques.

La toxicité/pathogénicité aiguë par voie orale du produit FMCH002 de qualité technique chez des colins de Virginie (*Colinus virginianus*) âgés de 2 à 3 semaines a été évaluée pendant une période de 30 jours. Le produit FMCH002 de qualité technique a été administré aux oiseaux

(30 oiseaux des deux sexes) par gavage à raison de 5 mL/kg p.c. (chaque dose correspondant à $1,63 \times 10^{10}$ UFC par jour ou $2,4 \times 10^{11}$ 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 observé. La DL_{50} aiguë par voie orale sur 30 jours était supérieure à $2,4 \times 10^{11}$ UFC/kg p.c. La DSEO sur 30 jours du FMCH002 de qualité technique, d'après la mortalité, la santé générale, le poids corporel et la consommation alimentaire, était supérieure à $2,4 \times 10^{11}$ UFC/kg p.c.

Dans une étude de toxicité/pathogénicité sur 17 jours, des abeilles domestiques (*Apis mellifera*) adultes nouvellement émergées ont été nourries à volonté avec une solution de sucre à 50 % (poids/volume) contenant le produit FMCH002 de qualité technique à une concentration 8 mg/L ($2,6 \times 10^6$ UFC/mL) pendant la durée de l'étude. Aucun effet sur la mortalité n'a été noté et, au jour 17, lorsque la mortalité dans le groupe témoin non traité a atteint 20 %, l'étude a été interrompue. La CL_{50} à 17 jours était supérieure à 8 mg/L.

Dans des études menées pour répondre aux exigences en matière de santé et de sécurité humaines, il a été déterminé que les PAQT, soit la souche FMCH002 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*, présentent une faible toxicité et ne sont pas infectieux par voie pulmonaire, et présentent une faible toxicité par les voies orale et cutanée. Le produit FMCH001 de qualité technique n'est pas non plus infectieux par voie intraveineuse et aucun signe de mutation réverse sur des bactéries n'a été observé.

Des justifications scientifiques ont également été présentées à l'appui des demandes visant à faire lever les exigences restantes relatives aux essais de niveau 1 pour les organismes terrestres. Ces justifications scientifiques se fondaient sur l'absence d'effets nocifs notés dans les études écotoxicologiques et dans les études chez les mammifères décrites à la section 3.1.1, sur l'exposition de longue date à des souches de *B. subtilis* et de *B. licheniformis* naturellement présentes dans l'environnement et sur le faible potentiel d'exposition associé à l'utilisation de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* pour le traitement des semences. *Bacillus licheniformis* et *B. subtilis* sont présents dans les sols à l'état naturel et en association avec les plantes et les matières organiques et inorganiques. Ces microorganismes sont omniprésents dans l'environnement. Bien que certaines espèces du genre *Bacillus* fassent partie des agents pathogènes dits opportunistes ou stricts chez les animaux, y compris les mammifères (par exemple, *Bacillus anthracis*), et chez les insectes (par exemple, *Bacillus thuringiensis*), ni *B. subtilis* ni *B. licheniformis* ne sont considérés comme des agents pathogènes. En outre, l'utilisation des souches FMCH001 et FMCH002 ne devrait entraîner que des augmentations minimales des espèces de ce genre dans la rhizosphère des plantes traitées (section 4.1). Ces augmentations localisées minimales dans le sol ne devraient pas augmenter de façon significative les concentrations globales de ces espèces au-delà des concentrations présentes à l'état naturel. De plus, toute augmentation localisée des populations de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* dans la rhizosphère des plantes devrait revenir à des concentrations naturellement viables au fil du temps.

Une recherche dans [PubMed](#) au moyen des mots clés « bacillus subtilis pathogen » (agent pathogène *Bacillus subtilis*) et « bacillus licheniformis pathogen » (agent pathogène *Bacillus licheniformis*) a permis de recenser très peu de signalements de pathogénicité. Ces dernières étaient surtout des rapports d'infections chez des personnes potentiellement immunodéprimées. La majorité des articles scientifiques comprenaient des signalements sur : i) la capacité de *B. licheniformis* et de *B. subtilis* de favoriser la croissance et/ou d'induire la résistance systémique des cultures hôtes; ii) la lutte biologique contre divers champignons phytopathogènes; et iii) l'utilisation de *B. licheniformis* et de *B. subtilis* comme agents probiotiques dans l'alimentation animale.

D'après l'ensemble des renseignements dont on dispose en ce qui concerne les effets de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* sur les organismes terrestres non ciblés, il est raisonnable de penser que l'utilisation du produit F4018-4 comme traitement des semences n'aura aucun effet nocif sur les oiseaux, les mammifères sauvages, les arthropodes, les invertébrés non arthropodes, les végétaux ou les autres microorganismes terrestres non ciblés. En outre, les produits de formulation ne devraient pas contribuer à la toxicité potentielle du produit.

4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques

Aucune étude n'a été présentée pour évaluer les dangers associés à la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et à la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* pour les organismes aquatiques non ciblés. Des justifications scientifiques ont plutôt été fournies pour faire lever toutes les exigences relatives aux essais de niveau 1 pour les organismes aquatiques. Comme il est décrit dans les justifications fournies pour les organismes terrestres non ciblés, *B. licheniformis* et *B. subtilis* sont des microorganismes omniprésents dans les sols à l'état naturel et en association avec les plantes et les matières organiques et inorganiques. Par conséquent, ces microorganismes migrent naturellement vers des habitats aquatiques par ruissellement et, malgré cette exposition naturelle, *B. licheniformis* et *B. subtilis* ne sont pas considérés comme des agents pathogènes des espèces aquatiques. Au contraire, ces microorganismes font souvent l'objet d'études portant sur leur utilisation comme probiotiques dans l'alimentation des poissons et des crevettes. Les études accessibles dans les publications scientifiques qui ont été présentées par le demandeur ne faisaient état d'aucun effet nocif associé à *B. licheniformis* et à *B. subtilis* chez la carpe koï (*Cyprinus rubrofuscus*), la carpe (*Cyprinus carpio*), le tilapia du Nil (*Oreochromis niloticus*), la daurade royale (*Sparus aurata*), la brème noire (*Megalobrama terminalis*), la crevette géante tigrée (*Penaeus monodon*) et la crevette géante d'eau douce (*Macrobrachium rosenbergii*). Par ailleurs, l'utilisation du produit F4018-4 comme traitement des semences ne devrait pas augmenter de façon significative les concentrations globales de *B. licheniformis* et de *B. subtilis* dans l'environnement au-delà des concentrations présentes à l'état naturel tant en milieu terrestre qu'en milieu aquatique (voir la section 4.1).

Une recherche dans [PubMed](#) au moyen des mots-clés « bacillus licheniformis pathogen » (agent pathogène *Bacillus licheniformis*) et « bacillus subtilis pathogen » (agent pathogène *Bacillus subtilis*) n'a permis de recenser aucun rapport de pathogénicité chez les organismes aquatiques non ciblés. Comme il est mentionné à la section 4.2.1, la majorité des articles scientifiques

comprenaient des signalements sur : i) la capacité de ces bacilles de favoriser la croissance et/ou d'induire la résistance systémique des cultures hôtes; ii) la lutte biologique contre divers champignons phytopathogènes; et iii) l'utilisation de *B. subtilis* et de *B. licheniformis* comme agents probiotiques dans l'alimentation animale, y compris les aliments pour poissons.

À la lumière de l'ensemble des renseignements disponibles relativement aux effets de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* sur les organismes aquatiques non ciblés, il est raisonnable de penser que l'utilisation proposée du produit F4018-4 comme traitement des semences n'aura aucun effet nocif sur les poissons, les arthropodes aquatiques, les invertébrés aquatiques autres que les arthropodes et les plantes aquatiques. En outre, les produits de formulation ne devraient pas contribuer à la toxicité potentielle du produit. À titre de mise en garde générale, aucune application par pulvérisation aérienne n'est permise. L'étiquette indiquera également aux préposés à l'application de ne pas contaminer les eaux de surface en y déversant les eaux de rinçage de l'équipement.

4.3 Rapports d'incidents relatifs à l'environnement

Une recherche des rapports d'incidents a été effectuée sur les souches homologuées de *B. amyloliquefaciens*, de *B. subtilis* et de *B. licheniformis*. En date du 12 juin 2018, l'ARLA n'avait reçu aucun rapport d'incident relatif à l'environnement. L'ARLA ne propose aucune mesure d'atténuation supplémentaire pour la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*.

5.0 Valeur

Des études en serre et des études sur le terrain ont été présentées à l'appui des allégations relatives au produit. De nombreuses études en serre réalisées sur du maïs et du tournesol inoculés avec *R. solani* ont démontré que l'utilisation du produit F4018-4 à la dose d'application indiquée sur l'étiquette, soit $5,0 \times 10^6$ UFC/semence, peut permettre de réduire la pourriture des semences et la fonte des semis causées par cet agent pathogène. Cela concorde avec les résultats de plusieurs études d'inoculation menées sur le terrain au cours desquelles une augmentation de la survie des plantules et du rendement des cultures de maïs et de soja a été observée avec le produit F4018-4.

Des études en serre réalisées sur du maïs et du soja inoculés avec des nématodes cécidogènes ou des nématodes à kyste du soja ont démontré que l'utilisation de la dose d'application indiquée sur l'étiquette du produit F4018-4 a permis de réduire le nombre d'œufs, de tumeurs et de kystes de nématodes, ainsi que les sites de pénétration des racines par les nématodes.

Plusieurs études comprenaient un ou plusieurs traitements par le produit F4018-4 mélangé avec des fongicides classiques de traitement des semences qui sont homologués pour la lutte contre la pourriture des semences et la fonte des semis causées par un ou plusieurs agents pathogènes, dont *R. solani*. Une comparaison du traitement associant le produit F4018-4 à des fongicides et du traitement par des fongicides classiques employés seuls (sans le F4018-4) a permis de démontrer que l'utilisation du F4018-4 améliore de façon modeste le taux d'efficacité des fongicides classiques. Les hausses de rendement obtenues grâce à l'ajout du F4018-4 semblent

indiquer que le mélange en cuve avec un produit de traitement des semences classique n'altère pas les fonctions biologiques de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*.

Le produit F4018-4 utilisé à la dose d'application indiquée sur l'étiquette ou à une dose supérieure n'a pas réduit la germination des semences de maïs et de soja. On n'a observé aucune phytotoxicité pour les cultures dans les études sur le terrain ou en serre, y compris celles menées sur le tournesol.

Le produit F4018-4 peut être utilisé dans le cadre d'un programme de lutte intégrée visant à réduire la perte de graines et de semis de maïs, de soja et de tournesol causée par l'infection par *R. solani* ainsi que par le nématode cécidogène dans les cultures de maïs et de soja, et par le nématode à kyste du soja dans les cultures de soja. Normalement, le produit F4018-4 serait mélangé avec des fongicides classiques ayant des modes d'action différents pour lutter contre la pourriture des semences et la fonte des semis causées non seulement par une ou plusieurs espèces du genre *Rhizoctonia*, mais également par d'autres agents pathogènes. De même, le produit F4018-4 pourrait également être employé en association avec d'autres nématicides qui sont homologués pour une utilisation dans les cultures de maïs ou de soja.

Le risque d'acquisition d'une résistance par *R. solani* et par le nématode cécidogène ou le nématode à kyste du soja découlant de l'utilisation du produit F4018-4 n'est pas jugé préoccupant, compte tenu du fait que ce produit microbien contient deux espèces du genre *Bacillus* qui sont déjà présentes naturellement dans le sol.

Le produit F4018-4 est efficace pour la répression partielle de la pourriture des semences et de la fonte des semis causées par *R. solani* dans les cultures de maïs, de soja et de tournesol, de même que les principales espèces de nématodes dans les cultures de maïs et de soja, pour lesquelles il existe peu de nématicides homologués. Le produit F4018-4 est l'un des rares produits de traitement des semences qui peut être utilisé sur les semences de tournesol pour réduire la pourriture des semences et la fonte des semis causées par *R. solani*. Par conséquent, le produit F4018-4 constitue un outil utile pour réduire les pertes de végétaux causées par des maladies touchant les semences et les semis, et ainsi augmenter la densité de peuplement et le potentiel de rendement des cultures.

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 est une politique du gouvernement fédéral visant à 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 produit FMCH001 de qualité technique, le produit FMCH002 de qualité technique et le produit F4018-4 ont été évalués conformément à la Directive d'homologation DIR99-03⁶ de l'ARLA.

- Le produit FMCH001 de qualité technique et le produit FMCH002 de qualité technique ne répondent pas à tous les critères de la voie 1, car leurs principes actifs sont des organismes biologiques; ils ne sont donc pas soumis aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et les propriétés toxiques des produits antiparasitaires chimiques.
- La PC comporte également des produits de formulation, des contaminants et des impuretés qui répondraient à l'ensemble des critères qui définissent les substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit de qualité technique et les produits de formulation 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*⁷. Cette liste, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01⁸ de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les Directives d'homologation DIR99-03 et DIR200602⁹ 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 :

- Les principes actifs de qualité technique, le produit FMCH001 de qualité technique et le produit FMCH002 de qualité technique ne contiennent aucun des produits de formulation préoccupants pour la santé ou pour l'environnement mentionnés dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641–2643 : *Liste des formulants et des*

⁶ 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*.

⁷ *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*.

⁸ 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*.

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

contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

- La préparation commerciale F4018-4 ne contient aucun des produits de formulation préoccupants pour la santé ou pour l'environnement mentionnés dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641-2643: *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.*

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

7.0 Résumé

7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme tel que fabriqué

Les données de caractérisation du produit FMCH001 de qualité technique, du produit FMCH002 de qualité technique et du produit F4018-4 ont été jugées adéquates pour évaluer les risques que pourraient poser ces substances pour la santé humaine et l'environnement. Les MAQT ont été caractérisées, et les spécifications du PAQT et de la préparation commerciale ont été étayées par des analyses effectuées sur un nombre suffisant de lots à l'échelle commerciale et à l'échelle pilote, respectivement. Tous les lots du produit FMCH001 de qualité technique et du produit FMCH002 de qualité technique doivent être soumis à la détection des contaminants microbiens et respecter les limites établies dans le document de l'Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE) sur les contaminants microbiens des produits antiparasitaires [ENV/JM/MONO(2011)43].

Puisqu'aucune étude sur la stabilité à l'entreposage n'a été fournie à l'appui de l'homologation, des énoncés par défaut concernant l'entreposage figureront sur l'étiquette du produit FMCH001 de qualité technique, du produit FMCH002 de qualité technique et du produit F4018-4. Les PAQT et la PC doivent être conservés dans des contenants hermétiques à des températures égales ou inférieures à 4 °C pendant une période n'excédant pas 6 mois.

7.2 Santé et sécurité humaines

Les études de toxicité et d'infectiosité aiguës ainsi que les autres renseignements pertinents présentés à l'appui de l'homologation du produit FMCH001 de qualité technique, du produit FMCH002 de qualité technique et du produit F4018-4 ont été jugés acceptables. D'après l'ensemble des renseignements disponibles, les PAQT, soit le produit FMCH001 de qualité technique et le produit FMCH002 de qualité technique, présentent une faible toxicité et ne sont pas infectieux par voie pulmonaire, et présentent une faible toxicité par les voies orale et cutanée. Le produit FMCH001 de qualité technique s'est également révélé non infectieux par voie intraveineuse et aucun signe de mutation réverse sur des bactéries n'a été observé. Dans les études d'irritation, le produit FMCH001 de qualité technique était légèrement irritant pour la peau et minimalement irritant pour les yeux, et le produit FMCH002 de qualité technique était

minimalement irritant pour la peau et les yeux. De plus, les AMLA sont considérés comme des sensibilisants potentiels. La PC F4018-4 était minimalement irritante pour la peau et les yeux. Les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL » doivent figurer sur l'aire d'affichage principale de l'étiquette de chaque PAQT et de la PC; et les mises en garde suivantes doivent figurer sur l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette de chaque PAQT et de la PC : « Peut entraîner une sensibilisation », « Éviter tout contact avec la peau et les vêtements » et « Éviter d'inhaler/de respirer 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. Une sensibilité respiratoire et cutanée pourrait également apparaître après une exposition répétée au produit, car tous les microorganismes, dont les souches contenues dans les PAQT, renferment des substances potentiellement sensibilisantes. Par conséquent, les personnes qui manipulent ou qui appliquent le produit F4018-4 doivent porter des gants à l'épreuve de l'eau, un vêtement à manches longues, un pantalon long, un appareil respiratoire à masque filtrant approuvé par le NIOSH ainsi que des chaussettes et des chaussures.

Le risque pour la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, découlant de l'exposition occasionnelle en milieu résidentiel et/ou de l'exposition chronique par le régime alimentaire est acceptable puisque de telles expositions associées à l'utilisation du produit F4018-4 comme traitement des semences devraient être minimales. L'établissement d'une LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'est pas requise pour la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* ni pour la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*.

7.3 Risques environnementaux

Les essais sur les organismes non ciblés, les justifications scientifiques et la littérature scientifique publiée présentée à l'appui de l'homologation de la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis*, de la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis* et de la préparation commerciale connexe F4018-4 ont été jugés suffisamment complets pour permettre à l'ARLA de prendre une décision quant à l'homologation. Le produit F4018-4 employé comme traitement des semences ne devrait pas poser de risque pour les organismes non ciblés lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

À titre de mise en garde générale, les étiquettes de produit comporteront une mention pour interdire l'application par pulvérisation aérienne et indiquera également aux préposés à l'application de ne pas contaminer les eaux de surface en y déversant les eaux de rinçage de l'équipement.

7.3 Valeur

Les données présentées pour étayer l'homologation du produit F4018-4 appuient de manière adéquate les allégations suivantes :

- répression partielle de la pourriture des semences et de la fonte des semis causées par *Rhizoctonia solani* dans le maïs, le soja et le tournesol;
- répression partielle des nématodes cécidogènes dans le maïs et le soja;
- répression partielle du nématode à kyste de soja dans le soja.

8.0 Projet de décision d'homologation

L'ARLA) de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de son règlement d'application, propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation du produit FMCH001 de qualité technique (contenant la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis*) et du produit FMCH002 de qualité technique (contenant la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*), ainsi que de la préparation commerciale F4018-4 (contenant la souche FMCH001 de *Bacillus licheniformis* et la souche FMCH002 de *Bacillus subtilis*) aux fins de la répression de certaines maladies fongiques et des nématodes dans certaines cultures.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les risques pour la santé humaine et l'environnement découlant de l'emploi de ces produits antiparasitaires ainsi que leur valeur sont acceptables.

Autres renseignements scientifiques requis

Comme la préparation commerciale a été préparée uniquement à l'échelle pilote avant son homologation, des données à teneur garantie de cinq lots représentant la production à l'échelle commerciale dans tous les sites de fabrication énumérés devront être présentées sous forme de renseignements après la commercialisation.

Liste des abréviations

µg	microgramme
AMLA	agents microbiens de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
°C	degré Celsius
CIM	cote d'irritation maximale
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CMM	cote moyenne maximale
cSt	centistokes
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DSEO	dose sans effet observé
FRAC	Fungicide Resistance Action Committee
h	heure
kg	kilogramme
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
mg	milligramme
mL	millilitre
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health
PAQT	principe actif de qualité technique
p.c.	poids corporel
PC	préparation commerciale
p/v	poids/volume
tr/min	tours par minute
UFC	unité formatrice de colonies

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Profil de toxicité du produit FMCH001 de qualité technique

Type d'étude/animal/ numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Étude de toxicité et d'infectiosité aiguës sur les poumons, 86 jours</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>Numéro de l'ARLA 2710446</p>	<p>Aucune mortalité n'a été relevée.</p> <p>Des râles humides légers à modérés ont été constatés chez 22 mâles et 26 femelles, peu après l'administration de la dose au jour 1; ces râles avaient presque disparu chez la plupart des animaux au jour 2 et avaient complètement disparu chez tous les animaux au jour 3.</p> <p>Aucun effet n'a été observé concernant le poids corporel ou le gain de poids corporel, tant chez les mâles que chez les femelles, et aucun résultat macroscopique n'a été constaté à la nécropsie.</p> <p>Au moment du sacrifice prévu, des colonies ont été détectées principalement dans des échantillons de poumon et de ganglions lymphatiques. De faibles nombres de ce microorganisme ont été relevés de façon sporadique dans d'autres échantillons prélevés dans la rate et le foie. Le nombre diminuait généralement chez les animaux traités au cours de la période à l'étude (86 jours). Bien que la clairance complète n'ait pas été observée entre le début de l'étude et le jour 86, et un mode de clairance définitif a été établi.</p> <p>Le PAQT ne s'est pas révélé toxique ou infectieux par voie pulmonaire à une dose de $3,63 \times 10^8$ UFC/rat.</p>
<p>Étude d'infectiosité aiguë par injection intraveineuse, 45 jours</p> <p>Rats Wistar Han</p> <p>Numéro de l'ARLA 2876711</p>	<p>Aucune mortalité n'a été relevée.</p> <p>Au cours de l'étude, aucun des animaux n'a présenté de signe clinique de toxicité ni d'effet sur le gain de poids corporel.</p> <p>À la nécropsie, une splénomégalie a été constatée chez les animaux sacrifiés au jour 8 (1/3 mâles et 1/3 femelles), au jour 25 (2/3 mâles et 2/3 femelles) et au jour 45 (3/3 mâles et 1/3 femelles). Un mâle sacrifié au jour 25 présentait des ganglions lymphatiques hypertrophiés et une hépatomégalie. Les observations relatives à la rate, aux ganglions lymphatiques et au foie correspondent à une réponse immunitaire normale.</p> <p>Un cerveau flasque a été observé chez un mâle sacrifié au jour 25. Il s'agit d'une observation fortuite, que l'on voit souvent chez les rats de cet âge et de cette lignée. Aucun autre signe clinique n'a été observé chez cet animal. Par conséquent, aucune importance toxicologique n'a été accordée à cette constatation.</p>

Type d'étude/animal/ numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>Au moment du sacrifice prévu, des colonies ont été détectées dans la plupart des tissus des animaux sacrifiés. Au jour 25, l'AMLA a été éliminé de la majorité des tissus, à l'exception du foie et de la rate. Au jour 45, un nombre moins élevé de colonies ont été détectées dans le foie et la rate. Un mode de clairance définitif a été établi au jour 45.</p> <p>Le PAQT n'est pas infectieux par voie intraveineuse à une dose de $1,04 \times 10^8$ UFC/rat.</p>
<p>Étude de toxicité aiguë par voie orale, 14 jours</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>Numéro de l'ARLA 2710444</p>	<p>Aucune mortalité n'a été relevée et tous les animaux semblaient normaux pendant l'étude.</p> <p>À la nécropsie, l'examen macroscopique n'a révélé aucune anomalie observable.</p> <p>La DL₅₀ aiguë par voie orale était supérieure à la dose limite de 5 000 mg/kg p.c. (ce qui représente une dose nominale de $1,1 \times 10^{13}$ UFC/kg p.c.).</p>
<p>Étude de toxicité aiguë par voie cutanée, 14 jours</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>Numéro de l'ARLA 2710448</p>	<p>Aucune mortalité et aucun effet sur le gain de poids corporel n'ont été observés.</p> <p>Tous les animaux traités ont présenté un érythème après le retrait du timbre dermique au jour 1. Toute irritation avait disparu au jour 10.</p> <p>La nécropsie n'a révélé aucune anomalie observable.</p> <p>La DL₅₀ aiguë par voie cutanée était supérieure à 5 000 mg/kg p.c. (ce qui représente une dose nominale de $1,1 \times 10^{13}$ UFC/kg p.c.).</p>
<p>Étude d'irritation cutanée, 10 jours</p> <p>Lapins néo-zélandais blancs, femelles</p> <p>Numéro de l'ARLA 2710451</p>	<p>Dans les 30 à 60 minutes suivant le retrait du timbre dermique, deux sites traités ont présenté un érythème léger, et dans les 24 heures après le retrait du timbre dermique, un site traité a présenté un œdème très léger. Toute irritation avait disparu au jour 10.</p> <p>La cote d'irritation maximale (CIM) calculée était de 1/8 à 24 h. La cote moyenne maximale (CMM) était de 0,78/8 à 24, 48 et 72 h.</p> <p>Le PAQT était légèrement irritant pour la peau.</p>
<p>Étude d'irritation oculaire, 7 jours</p> <p>Lapins néo-zélandais blancs</p> <p>Numéro de l'ARLA</p>	<p>Aucune opacité cornéenne ni iritis n'ont été observées dans les yeux traités. De la rougeur et un écoulement étaient visibles dans les yeux des trois animaux après 1 h. Toute irritation avait disparu après 24 h.</p> <p>La CIM était de 6,0/110 à 1 h. La CMM était de 0/110 à 24, 48 et 72 h.</p> <p>Le PAQT était légèrement irritant pour les yeux.</p>

Type d'étude/animal/ numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
2748268	
Mutation réverse sur des bactéries	Des essais ont été réalisés sur des extraits aqueux à des concentrations de 55,5, 167, 555, 1 670, 5 550, 16 700 et 55 555 µg équivalents/plaque.
Souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102 de <i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i>	Des signes de toxicité ont été observés à 16 700 µg équivalents/plaque ou plus dans la souche TA102 en l'absence ou en présence de S-9, à 55 555 µg équivalents/plaque dans la souche TA98 en l'absence de S-9 et dans les souches TA100 et TA1537 en l'absence et en présence de S-9.
Numéro de l'ARLA 2876757	L'extrait était complètement soluble dans le système de dosage aqueux à toutes les concentrations testées.
	Aucune augmentation du nombre d'agents ayant subi une mutation réverse n'a été constatée.

Tableau 2 Profil de toxicité du produit FMCH002 de qualité technique

Type d'étude/animal/ numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
Étude d'infectiosité et de toxicité aiguës par voie pulmonaire, 86 jours	Aucune mortalité n'a été relevée.
Rats Sprague-Dawley	Des râles humides ou secs légers à modérés ont été constatés chez 4 mâles et 26 femelles, peu après l'administration de la dose au jour 1; ces râles avaient presque disparu chez la plupart des animaux au jour 2 et avaient complètement disparu chez tous les animaux au jour 5.
Numéro de l'ARLA 2710447	Aucun effet n'a été observé concernant le poids corporel ou le gain de poids corporel, tant chez les mâles que chez les femelles, et aucun résultat macroscopique n'a été constaté à la nécropsie.
	Au moment du sacrifice prévu, des colonies ont été détectées principalement dans des échantillons de poumon et de ganglions lymphatiques. De faibles nombres de ce microorganisme ont été relevés de façon sporadique dans d'autres échantillons prélevés dans la rate, le cerveau et le foie. Le nombre diminuait généralement chez les animaux traités au cours de la période à l'étude (86 jours). Bien que la clairance complète des poumons n'ait pas été observée entre le début de l'étude et le jour 86, et un mode de clairance définitif a été établi.
	Le PAQT n'est pas infectieux par voie intraveineuse à une dose de $4,61 \times 10^8$ UFC/rat.

Type d'étude/animal/ numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Étude de toxicité aiguë par voie orale, 14 jours</p> <p>Rats Sprague-Dawley, femelles</p> <p>Numéro de l'ARLA 2710445</p>	<p>Aucune mortalité n'a été relevée.</p> <p>On a relevé aucun signe clinique lié au traitement, aucune constatation anormale à la nécropsie et aucune différence relative au gain de poids entre les groupes.</p> <p>La DL₅₀ aiguë par voie orale était supérieure à 5 000 mg/kg p.c. chez les femelles (ce qui représente une dose nominale de $2,45 \times 10^{12}$ UFC/kg p.c.).</p>
<p>Étude de toxicité aiguë par voie cutanée, 14 jours</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>Numéro de l'ARLA 2710449</p>	<p>Aucune mortalité et aucun effet sur le gain de poids corporel n'ont été observés.</p> <p>Tous les animaux traités ont présenté un érythème après le retrait du timbre dermique au jour 1. Une femelle a présenté une desquamation au jour 4. Toute irritation avait disparu au jour 5.</p> <p>La nécropsie n'a révélé aucune anomalie observable.</p> <p>La DL₅₀ aiguë par voie cutanée était supérieure à 5 000 mg/kg p.c. (ce qui représente une dose nominale de $2,45 \times 10^{12}$ UFC/kg p.c.).</p>
<p>Étude d'irritation cutanée, 72 heures</p> <p>Lapins néo-zélandais blancs, femelles</p> <p>Numéro de l'ARLA 2710452</p>	<p>Aucun érythème ou œdème n'a été observé aux sites traités pendant la durée de l'étude. Une desquamation a été observée au point d'application chez un animal après 24 et 48 heures. L'animal touché ne présentait plus d'irritation après 72 heures.</p> <p>La CIM et CMM étaient de 0/8.</p> <p>Le PAQT a causé une irritation cutanée minime.</p>
<p>Étude d'irritation oculaire, 7 jours</p> <p>Lapins néo-zélandais blancs</p> <p>Numéro de l'ARLA 2710455</p>	<p>Aucune opacité cornéenne ni iritis n'ont été observées dans les yeux traités. De la rougeur, un chémosis et/ou un écoulement étaient visibles dans les yeux des trois animaux après 1 h. Toute irritation avait disparu après 24 heures.</p> <p>La CIM était de 6,0/110 à 1 h. La CMM était de 0/110 à 24, 48 et 72 heures.</p> <p>Le PAQT a causé une irritation oculaire minime.</p>

Tableau 3 Profil de toxicité du produit F4018-4

Type d'étude/animal/ numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Étude d'irritation cutanée, 7 jours</p> <p>Lapins néo-zélandais blancs</p> <p>Numéro de l'ARLA 2710450</p>	<p>On a observé un érythème très léger à bien défini chez les trois animaux et un érythème très léger chez deux animaux dans les 30 à 60 minutes suivant le retrait du timbre dermique. L'incidence globale et la gravité de l'irritation ont diminué graduellement au fil du temps. Une desquamation a été observée chez tous les animaux à 72 heures. Chez tous les animaux, l'irritation avait disparu au jour 7.</p> <p>La CIM était de 2,33/8 à 1 heure. La CMM était de 1,11/8 à 24, 48 et 72 heures.</p> <p>Le produit F4018-4 était légèrement irritant pour la peau.</p>
<p>Étude d'irritation oculaire, 7 jours</p> <p>Lapins néo-zélandais blancs</p> <p>Numéro de l'ARLA 2710455</p>	<p>Aucune opacité cornéenne ni iritis n'ont été observées dans les yeux traités. De la rougeur, un chémosis et/ou un écoulement étaient visibles dans les yeux des trois animaux après 1 h. Toute irritation avait disparu après 48 heures.</p> <p>La CIM était de 6,0/110 à 1 heure. La CMM était de 0,44/110 à 24, 48 et 72 heures.</p> <p>La PC a causé une irritation oculaire minime.</p>

Tableau 4 Toxicité/pathogénicité du produit FMCH001 de qualité technique chez les espèces non ciblées

Organisme	Exposition	Effet significatif, commentaires	Référence
Organismes terrestres			
Vertébrés			
Oiseaux			
Colins de Virginie (<i>Colinus virginianus</i>), âgés de 25 jours	5 jours – par le régime alimentaire	<p>Aucun effet toxique lié au traitement n'a été observé.</p> <p>La CL₅₀ aiguë par voie orale à 30 jours était supérieure à 1×10^{12} UFC/kg p.c.</p> <p>FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE</p>	Numéro de l'ARLA 2710456

Organisme	Exposition	Effet significatif, commentaires	Référence
Invertébrés			
Arthropodes			
Abeilles domestiques (<i>Apis mellifera</i>), jeunes ouvrières adultes	12 jours – étude de toxicité/pathogénicité par le régime alimentaire	Aucun effet sur la mortalité n'a été observé. La CL ₅₀ par le régime alimentaire à 12 jours était supérieure à 1,8 mg/L. FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE	Numéro de l'ARLA 2710458

Tableau 5 Toxicité/pathogénicité du produit FMCH002 de qualité technique chez les espèces non ciblées

Organisme	Exposition	Effet significatif, commentaires	Référence
Organismes terrestres			
Vertébrés			
Oiseaux			
Colins de Virginie (<i>Colinus virginianus</i>), âgés de 25 jours	5 jours – par le régime alimentaire	Aucun effet toxique lié au traitement n'a été observé. La CL ₅₀ aiguë par voie orale à 30 jours était supérieure à $2,4 \times 10^{11}$ UFC/kg p.c. FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE	Numéro de l'ARLA 2710457
Invertébrés			
Arthropodes			
Abeilles domestiques (<i>Apis mellifera</i>), jeunes ouvrières adultes	17 jours – étude de toxicité/pathogénicité par le régime alimentaire	Aucun effet sur la mortalité n'a été observé. La CL ₅₀ par le régime alimentaire à 9 jours était supérieure à 8 mg/L. FAIBLE TOXICITÉ NON PATHOGÈNE	Numéro de l'ARLA 2710459

Tableau 6 Produits de remplacement homologués utilisés comme traitement des semences d'après leur mode d'action, en date de juillet 2018

Culture	Organismes nuisibles	Produits de remplacement non classiques (code relatif au mode d'action du FRAC)	Produits de remplacement classiques (code relatif au mode d'action du FRAC)
Maïs	Pourriture des semences et fonte des semis causées par <i>Rhizoctonia solani</i> ou les espèces du genre <i>Rhizoctonia</i> .	<ul style="list-style-type: none"> Souche MBI 600 de <i>Bacillus amyloquefaciens</i> MBI 600 (44) 	<ul style="list-style-type: none"> M, 3, 7, 11, 12
Soja		<ul style="list-style-type: none"> Souche GB03 de <i>Bacillus subtilis</i> (44) Souche MBI 600 de <i>Bacillus amyloquefaciens</i> (44) Souche KRL-AG2 de <i>Trichoderma harzianum</i> Rifai (BM02) Saponines de <i>Chenopodium quinoa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> M, 3, 7, 11, 12
Tournesol			<ul style="list-style-type: none"> 7, 12
Maïs	Nématode cécidogène	<ul style="list-style-type: none"> Souche I-1582 de <i>Bacillus firmus</i> (44) 	<ul style="list-style-type: none"> Tioxazafène
Soja			
Soja	Nématode à kyste du soja	<ul style="list-style-type: none"> Souche I-1582 de <i>Bacillus firmus</i> (44) <i>Pasteuria nishizawae</i> Pn1 	<ul style="list-style-type: none"> 7 Tioxazafène

Tableau 7 Liste des utilisations appuyées

Éléments	Allégations corroborées figurant sur l'étiquette
Cultures hôtes	Maïs (de grande culture, sucré, à éclater et de semence), soja et tournesol
Méthode d'application et moment de l'application	Application sur les semences au moyen d'équipement standard de traitement des semences (à la ferme ou dans une installation commerciale de traitement des semences) et application avant la plantation.
Nombre d'applications	Une par année
Doses d'application	5,0 × 10 ⁶ UFC/semence (8,7 mL/80 000 semences de maïs; 15,2 mL/140 000 semences de soja; 10,9 mL/100 000 semences de tournesol)

Allégations d'efficacité	Répression partielle de la pourriture des semences et de la fonte des semis causées par <i>Rhizoctonia solani</i>
	Répression partielle du nématode cécidogène (maïs et soja seulement)
	Répression partielle du nématode à kyste du soja (soja seulement)
Restrictions relatives à la rotation des cultures	Aucune

Références

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

1.0 Caractérisation et analyse du produit

- 2710440 2016, ORIGIN, DERIVATION, AND IDENTIFICATION OF MPCA(S), DACO: M2.7.1, M2.7.2 CBI
- 2748483 2016, ACTIVE INGREDIENT OR MPCA, DACO: M2.10.1 CBI
- 2748484 2016, ANALYSIS FOR MICROBIAL CONTAMINANTS, DACO: M2.10.2, M2.9.2, M2.9.3 CBI
- 2748486 2016, SUMMARY OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES, DACO: M2.12 CBI
- 2748487 2017, ORIGIN, DERIVATION, AND IDENTIFICATION OF MPCA(S), DACO: M2.7.1 CBI
- 2748547 2016, ACTIVE INGREDIENT OR MPCA, DACO: M2.10.1 CBI
- 2748548 2016, ANALYSIS FOR MICROBIAL CONTAMINANTS, DACO: M2.10.2, M2.9.2, M2.9.3 CBI
- 2748550 2016, SUMMARY OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES, DACO: M2.12 CBI
- 2748551 2017, ORIGIN, DERIVATION, AND IDENTIFICATION OF MPCA(S), DACO: M2.7.1 CBI
- 2748819 2016, NAME AND ADDRESS OF FORMULATING PLANT, DACO: M2.12, M2.2, M2.3, M2.4, M2.5, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3 CBI
- 2748823 2016, NAME AND ADDRESS OF FORMULATING PLANT, DACO: M2.12, M2.2, M2.3, M2.4, M2.5, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3 CBI
- 2749886 2016, ACTIVE INGREDIENT OR MPCA, DACO: M2.10.1 CBI
- 2749887 2016, ANALYSIS FOR MICROBIAL CONTAMINANTS, DACO: M2.10.2 CBI
- 2749888 2016, SUMMARY OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES, DACO: M2.12 CBI
- 2749889 2017, POTENCY ESTIMATION AND PRODUCT GUARANTEE, DACO: M2.11, M2.12, M2.8, M2.9, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3 CBI
- 2749890 2016, POTENCY ESTIMATION AND PRODUCT GUARANTEE, DACO: M2.11, M2.12, M2.8, M2.9, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3 CBI
- 2875637 2015, UK Standards for Microbiology Investigations Identification of, DACO: M2.7.2
- 2875638 2018, Response to the PMRA regarding question: Provide the cited reference and summarize the methods for distinguishing *B. subtilis* strain FMCH002 can be distinguished from *B. cereus* and *B. anthracis*, DACO: M2.7.2
- 2875639 2009, Phylogeny and molecular taxonomy of the *Bacillus subtilis* species complex and description of *Bacillus subtilis* subsp. *inaquosorum* subsp. nov., DACO: M2.7.2
- 2876692 2018, White Paper, DACO: M2.7.2
- 2876693 2018, Growth Temperature optimum - FMCH001 and FMCH002, DACO: M2.7.2
- 2876694 de Clerck, E. and P. de Vos, 2004, Genotypic diversity among *Bacillus licheniformis* strains from various sources, DACO: M2.7.2

- 2876695 2001, *Bacillus sonorensis* sp. nov., a close relative of *Bacillus licheniformis*, isolated from soil in the Sonoran Desert, Arizona, DACO: M2.7.2
- 2876696 2016, Identification Certificate, DACO: M2.7.2
- 2876697 2018, Response to PMRA request for additional information on pathogenicity and metabolite toxicity in *Bacillus licheniformis*, DACO: M2.7.2
- 2876699 Salkinoja-Salonen, M.S., Vuorio, R., Andersson, M.A., Kampfer, P., Andersson, M.C., Honkanen-Buzalski, T., and Scoging, A.C. , 1999, Toxigenic strains of *Bacillus licheniformis* related to food poisoning, DACO: M2.7.2
- 2876700 Mikkola, R., Kolari, M., Andersson, M.A., Helin, J., and Salkinoja-Salonen, M.S., 2000, Toxic lactonic lipopeptide from food poisoning isolates of *Bacillus licheniformis*, DACO: M2.7.2
- 2876701 Price, Neil P. J.; Rooney, Alejandro P.; Swezey, James L.; Perry, Elizabeth; Cohan, Frederick M. , 2007, Mass spectrometric analysis of lipopeptides from *Bacillus* strains isolated from diverse geographical locations , DACO: M2.7.2
- 2876702 Dhakal, Rajat; Seale, R. Brent; Deeth, Hilton C.; Craven, Heather; Turner, Mark S. , 2014, Draft genome comparison of representatives of the three dominant genotype groups of dairy *Bacillus licheniformis* strains. , DACO: M2.7.2
- 2876704 Adimpong, David B.; Thorsen, Line; Nielsen, Dennis S.; Jespersen, Lene; Sorensen, Kim I.; Stuer-Lauridsen, Birgitte; Derkx, Patrick M. F.; Abdelgadir, Warda S. , 2012, Antimicrobial susceptibility of *bacillus* strains isolated from primary starters for african traditional bread production and characterization of the bacitracin operon and bacitracin biosynthesis. , DACO: M2.7.2
- 2876712 Agerholm, J.S., Jensen, N.E., Dantzer, V., Jensen, H. E. & Aarestrup, F.M., 1999, Experimental Infection of Pregnant Cows with *Bacillus licheniformis* , DACO: M2.7.2
- 2876713 Agerholm, J.S., Willadsen, C.M., Nielsen, T.K., Giese, S.B., Holm, E., Jensen, L. & Agger, J.F., 1997, Diagnostic Studies of Abortion in Danish Dairy Herds, DACO: M2.7.2
- 2876714 Ameer, M.A., Dubrous, P. & Koeck, J.L., 2005, *Bacillus licheniformis*: an unusual cause of erysipelas. , DACO: M2.7.2
- 2876715 Aranda, F.J., Teruel, J.A. & Ortiz, A., 2005, Further aspects on the haemolytic activity of the antibiotic lipopeptide iturin A, DACO: M2.7.2
- 2876716 Arguelles-Arias, A., Ongena, M., Halimi, B., Lara, Y., Brans, A., Joris, B. and Fickers, P., 2009, *Bacillus amyloliquefaciens* GA1 as a source of potent antibiotics and other secondary metabolites for biocontrol of plant pathogens., DACO: M2.7.2
- 2876717 Arima, K., Kakinuma, A. and Tamura, G., 1968, Surfactin, a crystalline peptidelipid surfactant produced by *Bacillus subtilis*: isolation, characterization and its inhibition of fibrin clot formation, DACO: M2.7.2
- 2876719 Carrillo, C., Teruel, J.A., Aranda, F.J. and Ortiz, A., 2003, Molecular mechanism of membrane permeabilization by the peptide antibiotic surfactin, DACO: M2.7.2
- 2876722 Cutting, S.M., 2010, *Bacillus* probiotics, DACO: M2.7.2
- 2876723 Deng, W., Dong, X.F., Tong, J.M. and Zhang, Q., 2011, The probiotic *Bacillus licheniformis* ameliorates heat stress-induced impairment of egg production, gut morphology, and intestinal mucosal immunity in laying hens., DACO: M2.7.2

- 2876724 EFSA, 2015, Scientific Opinion on the safety and efficacy of Cibenza EP150 (a preparation of *Bacillus licheniformis* (ATCC 53757) and its protease (EC 3.4.21.19)) as a feed additive for chickens for fattening, chickens reared for laying and minor avian species for fattening and to point of lay and ornamental birds, DACO: M2.7.2
- 2876725 EFSA, 2016, Safety and efficacy of BioPlus 2B (*Bacillus subtilis* DSM 5750 and *Bacillus licheniformis* DSM 5749) as a feed additive for sows, piglets, pigs for fattening, turkeys for fattening and calves, DACO: M2.7.2
- 2876728 EFSA, 2016, Safety and efficacy of B-Act (*Bacillus licheniformis* DSM 28710) for chickens for fattening and chickens reared for laying, DACO: M2.7.2
- 2876729 EFSA, 2017, Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 6: suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2017, DACO: M2.7.2
- 2876730 EFSA, 2011, Scientific Opinion on the safety and efficacy of BioPlus 2B (*Bacillus licheniformis* DSM 5749 and *Bacillus subtilis* DSM 5750) as a feed additive for sows, DACO: M2.7.2
- 2876735 Galiero, G., 2016, Causes of infectious abortion in the Mediterranean buffalo., DACO: M2.7.2
- 2876736 Hannah, W. N., Jr and Ender, P. T., 1999, Persistent *Bacillus licheniformis* bacteremia associated with an intentional injection of organic drain cleaner., DACO: M2.7.2
- 2876737 Haydushka, I.A., Markova, N., Kirina, V. and Atanassova, M., 2012, Recurrent Sepsis Due To *Bacillus Licheniformis*, DACO: M2.7.2
- 2876738 Idelevich, E.A., Pogoda, C.A., Ballhausen, B., Wullenweber, J., Eckardt, L., Baumgartner, H., Waltenberger, J., Peters, G. and Becker, K., 2013, Pacemaker lead infection and related bacteraemia caused by normal and small colony variant phenotypes of *Bacillus licheniformis*, DACO: M2.7.2
- 2876741 Jeon Y.L., Yang J.J., Kim M.J., Lim G., Cho S.Y., Park T.S., Suh J.-T., Park Y.H., Lee M.S., Kim S.C., Lee H.J., 2012, Combined *Bacillus licheniformis* and *Bacillus subtilis* infection in a patient with oesophageal perforation, DACO: M2.7.2
- 2876744 Kim, H.S., Lee, E.J., Bae, E.J., Kim, M.K., Hur, J., Cho, O. H., Kang, D.H., Kim, S., Jun, J.B. and Bae, I.G., 2012, A Case of *Bacillus licheniformis* Spondylitis and Bacteremia in a Patient with Lung Cancer, DACO: M2.7.2
- 2876745 Kowalski, Z.M., Górka, P., Schlagheck, A., Jagusiak, W., Micek, P. & Strzetelski, J., 2009, Performance of Holstein calves fed milk-replacer and starter mixture supplemented with probiotic feed additive, DACO: M2.7.2
- 2876746 Kritas, S.K., Govaris, A., Christodoulopoulos, G. & Burriel, A.R., 2005, Effect of *Bacillus licheniformis* and *Bacillus subtilis* Supplementation of Ewe's Feed on Sheep Milk Production and Young Lamb Mortality., DACO: M2.7.2
- 2876748 Lépine, A., Michel, F., Nicaise, C., Imbert, G., Vialet, R., Thomachot, L., Di Marco, J-N., Lagier, P. and Martin, C., 2008, *Bacillus licheniformis* Septicemia in a Very-Low-Birth-Weight Neonate: A Case Report, DACO: M2.7.2
- 2876749 Logan, N.A., 2011, *Bacillus* and relatives in foodborne illness, DACO: M2.7.2
- 2876751 Lucking, G., Stoeckel, M., Atamer, Z., Hinrichs, J. and Ehling-Schulz, M., 2013, Characterization of aerobic spore-forming bacteria associated with industrial dairy processing environments and product spoilage, DACO: M2.7.2

- 2876752 Madslie, E.H., Rønning, H.T., Lindback, T., Hassel, B., Andersson, M.A. and Granum, P.E., 2013, Lichenysin is produced by most *Bacillus licheniformis* strains. , DACO: M2.7.2
- 2876753 Maget-Dana, R., Thimon, L., Peypoux, F. and Ptak, M., 1992, Surfactin/iturin A interactions may explain the synergistic effect of surfactin on the biological properties of iturin A, DACO: M2.7.2
- 2876754 Maget-Dana, R. and Peypoux, F., 1993, Iturins, a special class of pore-forming lipopeptides: biological and physicochemical properties, DACO: M2.7.2
- 2876755 Nicholson, W.L., Munakata, N., Horneck, G., Melosh, H.J. and Setlow, P. , 2000, Resistance of *Bacillus* Endospores to Extreme Terrestrial and Extraterrestrial Environments, DACO: M2.7.2
- 2876756 Nieminen, T., Rintaluoma, N., Andersson, M., Taimisto, A.-M., Ali-Vehmas, T., Seppala, A., Priha, O. and Salkinoja-Salonen, M., 2007, Toxinogenic *Bacillus pumilus* and *Bacillus licheniformis* from mastitic milk, DACO: M2.7.2
- 2876763 2011, Secondary metabolites of soil *Bacillus* spp., DACO: M2.7.2
- 2876764 1995, *Bacillus licheniformis* prosthetic aortic valve endocarditis, DACO: M2.7.2
- 2876765 2004, Developments in the use of *Bacillus* species for industrial production, DACO: M2.7.2
- 2876767 2007, The Safety of Two *Bacillus* Probiotic Strains for Human Use. , DACO: M2.7.2
- 2876769 2005, *Bacillus subtilis* antibiotics: structures, syntheses and specific functions. , DACO: M2.7.2
- 2876770 1977, *Bacillus licheniformis* sepsis., DACO: M2.7.2
- 2876771 2007, Causes of bovine abortion, stillbirth and neonatal death in Finland 1999-2006. , DACO: M2.7.2
- 2876772 1970, A novel protoplast-bursting factor (surfactin) obtained from *Bacillus subtilis* IAM 1213. I. The effects of surfactin on *Bacillus megaterium* KM., DACO: M2.7.2
- 2876776 2014, *Bacillus licheniformis* as a cause of a deep skin abscess in a 5-year old girl: An exceptional case following a plant thorn injury. , DACO: M2.7.2
- 2876777 2016, Oral Administration of a Select Mixture of *Bacillus* Probiotics Affects the Gut Microbiota and Goblet Cell Function following *Escherichia coli* Challenge in Newly Weaned Pigs of Genotype MUC4 That Are Supposed To Be Enterotoxigenic *E. coli* F4ab/ac Receptor Negative, DACO: M2.7.2
- 2876778 2016, Effects of *Bacillus licheniformis* on the growth performance and expression of lipid metabolism-related genes in broiler chickens challenged with *Clostridium perfringens*-induced necrotic enteritis. , DACO: M2.7.2
- 2876780 1995, A retrospective study of bovine abortions associated with *Bacillus licheniformis*. , DACO: M2.7.2
- 2876781 1995, *Bacillus licheniformis* bacteremia: five cases associated with indwelling central venous catheters, DACO: M2.7.2
- 2876782 2015, Toxin producing ability among *Bacillus* spp. outside the *Bacillus cereus* group. , DACO: M2.7.2
- 2883600 2015, Maxillary sinus infection by *Bacillus licheniformis*: A case report from Djibouti. , DACO: M2.7.2
- 2883602 1989, Identification and characterization of *Bacillus cereus* and other *Bacillus* species associated with food poisoning. , DACO: M2.7.2

-
- 2883603 1970, Human Infections Caused by Organisms of the *Bacillus* Species, DACO: M2.7.2
- 2883604 1999, Bacillary endophthalmitis. Four case reports, DACO: M2.7.2

2.0 Santé humaine et animale

- 2710441 2016, Response to Tier 1 Microbial Pesticide Data Requirements for F4018-4, DACO: M4.1
- 2710442 2016, Response to Tier 1 Microbial Pesticide Data Requirements for *Bacillus licheniformis* strain FMCH001 Technical, DACO: M4.1
- 2710443 2016, Response to Tier 1 Microbial Pesticide Data Requirements for *Bacillus subtilis* strain FMCH002 Technical, DACO: M4.1
- 2710444 2016, *Bacillus licheniformis* FMCH001: Acute Oral Toxicity - Up-And-Down Procedure in Rats, DACO: M4.2.2
- 2710445 2016, *Bacillus subtilis* FMCH002: Acute Oral Toxicity - Up-And-Down Procedure in Rats, DACO: M4.2.2
- 2710446 2016, *Bacillus licheniformis* FMCH001: Acute Pulmonary Toxicity/Pathogenicity in Rats, DACO: M4.2.3
- 2710447 2016, *Bacillus subtilis* FMCH002: Acute Pulmonary Toxicity/Pathogenicity in Rats, DACO: M4.2.3
- 2710448 2016, *Bacillus licheniformis* FMCH001: Acute Dermal Toxicity in Rats, DACO: M4.4
- 2710449 2016, *Bacillus subtilis* FMCH002: Acute Dermal Toxicity in Rats, DACO: M4.4
- 2710450 2016, F4018-4: Primary Skin Irritation in Rabbits, DACO: M4.5.2
- 2710451 2016, *Bacillus licheniformis* FMCH001: Primary Skin Irritation in Rabbits, DACO: M4.5.2
- 2710452 2016, *Bacillus subtilis* FMCH002: Primary Skin Irritation in Rabbits, DACO: M4.5.2
- 2710453 2016, F4018-4: Primary Eye Irritation in Rabbits, DACO: M4.9
- 2710454 2016, *Bacillus licheniformis* FMCH001: Primary Eye Irritation in Rabbits, DACO: M4.9
- 2710455 2016, *Bacillus subtilis* FMCH002: Primary Eye Irritation in Rabbits, DACO: M4.9
- 2748488 2017, Summary - Infectivity, pathogenicity and toxicity, DACO: M4.2.1, M4.2.2, M4.2.3
- 2748489 2017, Summary - Acute Infectivity, DACO: M4.3.1, M4.3.2, M4.3.3
- 2748554 2017, Summary - Infectivity, pathogenicity and toxicity, DACO: M4.2.1, M4.2.2, M4.2.3
- 2748557 2017, Summary - Acute Infectivity, DACO: M4.3.1, M4.3.2, M4.3.3
- 2788208 1975, An evaluation of the inhalation toxicity of one commercial proteolytic enzyme preparation, DACO: M4.2.3
- 2749892 2017, Summary - Irritation, DACO: M4.5.1, M4.5.2
- 2876711 2017, F4005 (*Bacillus licheniformis* strain FMCH001): An Acute Injection Toxicity/Pathogenicity Study with a Single Intravenous Injection in the Rat, DACO: M2.7.2
- 2876757 2018, F4005 (*Bacillus licheniformis* strain FMCH001): Bacterial Reverse Mutation Assay, DACO: M2.7.2

3.0 Environnement

- 2710456 2016, *Bacillus licheniformis* FMCH001: Acute Oral Toxicity Study in Bobwhite Quail, DACO: M9.2.1
- 2710457 2016, *Bacillus subtilis* FMCH002: Acute Oral Toxicity Study in Bobwhite Quail, DACO: M9.2.1
- 2710458 2016, *Bacillus licheniformis* FMCH001: Honey Bee, *Apis mellifera*, Non-target Insect Microbial Testing, DACO: M9.5.1
- 2710459 2016, *Bacillus subtilis* FMCH002: Honey Bee, *Apis mellifera*, Non-target Insect Microbial Testing, DACO: M9.5.1
- 2748490 2017, Summary - Environmental Toxicology/Nontarget Organism Testing, DACO: M9.1, M9.2.1, M9.2.2, M9.3, M9.4.1, M9.4.2, M9.5.1, M9.5.2, M9.6, M9.7, M9.8.1, M9.8.2
- 2748493 2017, Response to DACO 9.6, *Bacillus licheniformis* strain FMCH001 Technical, DACO: M9.6
- 2748561 2017, Summary - Environmental Toxicology/Nontarget Organism Testing, DACO: M9.1, M9.2.1, M9.2.2, M9.3, M9.4.1, M9.4.2, M9.5.1, M9.5.2, M9.6, M9.7, M9.8.1, M9.8.2
- 2748566 2017, Response to DACO 9.6, *Bacillus licheniformis* strain FMCH001 Technical, DACO: M9.6
- 2788209 1967, Application of the Fluorescent-Antibody Technique to an Ecological Study of Bacteria in Soil, DACO: M9.2.2, M9.3, M9.4.1, M9.5.1, M9.5.2, M9.8.1
- 2788210 2004, Field evaluation of the efficacy of a probiotic containing *Bacillus licheniformis* and *Bacillus subtilis* spores, on the health status and performance of sows and their litters, DACO: M9.3
- 2788210 2004, Field evaluation of the efficacy of a probiotic containing *Bacillus licheniformis* and *Bacillus subtilis* spores, on the health status and performance of sows and their litters, DACO: M9.3
- 2788211 2005, Effect of *Bacillus licheniformis* and *Bacillus subtilis* Supplementation of Ewe's Feed on Sheep Milk Production and Young Lamb Mortality, DACO: M9.3
- 2788211 2005, Effect of *Bacillus licheniformis* and *Bacillus subtilis* Supplementation of Ewe's Feed on Sheep Milk Production and Young Lamb Mortality, DACO: M9.3
- 2788212 2008, Studies on *Bacillus subtilis* and *Lactobacillus acidophilus*, as potential probiotics, on the immune response and resistance of *Tilapia nilotica* (*Oreochromis niloticus*) to challenge infections, DACO: M9.4.1
- 2788213 2011, Evaluation of probiotic strain *Bacillus subtilis* C-3102 as a feed supplement for koi carp (*Cyprinus carpio*), DACO: M9.4.1
- 2788214 2002, Thermostable alpha-1,4 and alpha-1,6-glucosidase enzymes from *Bacillus* sp. isolated from a marine environment, DACO: M9.4.2
- 2788215 1999, Characterization of *Bacillus* strains of marine origin, DACO: M9.4.2
- 2788216 2004, Screening of bacterial associates of marine sponges for single cell oil and PUFA, DACO: M9.4.2
- 2788217 2004, Dietary administration of *Lactobacillus delbrueckii* and *Bacillus subtilis*, single or combined, on gilthead seabream cellular innate immune responses, DACO: M9.4.2

- 2788218 2002, Control of pathogenic *Vibrio* spp. by *Bacillus subtilis* BT23, a possible probiotic treatment for black tiger shrimp *Penaeus monodon*, DACO: M9.4.2
- 2788219 2011, Probiotic Activity of *Bacillus subtilis* in juvenile freshwater prawn, *Macrobrachium rosenbergii* (de Man) at different methods of administration to the feed, DACO: M9.4.2, M9.5.2
- 2788220 2015, Exposure to ZnO-NPs enhanced gut-associated microbial activity in *Eisenia fetida*, DACO: M9.6
- 2788221 2013, Enumeration and detection of phosphate solubilizing bacteria from the gut of earthworm varieties, DACO: M9.6
- 2788222 2005, Diversity of microflora in the gut and casts of tropical composting earthworms reared on different substrates., DACO: M9.6
- 2788223 2000, Biological Control of *Fusarium moniliforme* in Maize, DACO: M9.8.1
- 2788224 2000, Integrated Biological and Chemical Control of Damping-Off Caused by *Rhizoctonia solani* Using *Bacillus subtilis* RB14-C and Flutolanil, DACO: M9.8.1
- 2788225 1997, Improvement of Arbuscular Mycorrhiza Development by Inoculation of Soil with Phosphate-Solubilizing Rhizobacteria To Improve Rock Phosphate Bioavailability (32P) and Nutrient Cycling, DACO: M9.8.1
- 2788231 Gunderson, A.R., 2008, Feather-degrading Bacteria: A New Frontier in Avian and Host-Parasite Research?, DACO: M9.2.2
- 2788232 Ruiz-Rodriguez, M., Valdiva, E., Soler, J.J., Martin-Vivaldi, M., Martin-Platero, A.M., Martinez-Bueno, M., 2009, Symbiotic bacteria living in the uropygial gland prevent feather degradation, DACO: M9.2.2
- 2788233 Whitaker, J.M., Cristol, D.A., Forsyth, M.H., 2004, Prevalence and genetic diversity of *Bacillus licheniformis* in avian plumage, DACO: M9.2.2
- 2788234 Zhang, C.N., Li, X.F., Xu, W.N., Jiang, G.Z., Lu, K.L., Wang, L.N., 2013, Combined effects of dietary fructooligosaccharide and *Bacillus licheniformis* on innate immunity, antioxidant capability and disease resistance of triangular bream (*Megalobrama terminalis*), DACO: M9.2.2
- 2788235 Aanniz, T., Ouadghiri, M., Melloul, M., Swings, J., Elfahime, E., Ibjibijen, J., Ismaili, M., Amar, A., 2014, Thermophilic bacteria in Moroccan hot springs, salt marshes and desert soils, DACO: M9.3
- 2788237 Buehner, K.P., Anand, S., Djira, G.D., Garcia, A., 2014, Corrigendum to Prevalence of thermophilic bacteria and spores on 10 Midwest dairy farms, DACO: M9.3
- 2788239 Gupta, A., Gupta, P., Dhawan, A., 2014, Dietary supplementation of probiotics affects growth, immune response and disease resistance of *Cyprinus carpio* fry, DACO: M9.4.1
- 2788240 Li, K., Zheng, T., Tian, Y., Xi, F., Yuan, J., Zhang, G., Hong, H., 2006, Beneficial effects of *Bacillus licheniformis* on the intestinal microflora and immunity of the white shrimp, *Litopenaeus vannamei*, DACO: M9.4.1
- 2788241 Kumar, N.R., Raman, R.P., Jadhao, S.B., Brahmchari, R.K., Kumar, K., Dash, G., 2012, Effect of *Bacillus licheniformis* and *Bacillus subtilis* Supplementation of Ewe's Feed on Sheep Milk Production and Young Lamb Mortality, DACO: M9.5.2
- 2788242 Dedeker, G.A., Omemu, O., Aladesida, A.A. and Museliu, F., 2010, Comparative Microbial Analysis of Earthworm Casts Collected From Ikenne, Ogun State, Nigeria, DACO: M9.6

- 2788243 Sung Wook Hong, Ju Sam Lee, Kun Sub Chung, 2011, Effect of enzyme producing microorganisms on the biomass of epigeic earthworms (*Eisenia fetida*) in vermicompost, DACO: M9.6
- 2788244 Ibrahim, D., Zhu, H.L., Yusof, N., Hong, I., Hong, L.S., 2013, *Bacillus licheniformis* BT5.9 Isolated from Changar Hot Spring, Malang, Indonesia, as a Potential Producer of Thermostable alpha-amylase, DACO: M9.6
- 2788245 Voigt, B., Antelmann, H., Albrecht, D., Ehrenreich, A., Maurer, K.H., Evers, S., Gottschalk, G., van Dijl, J.M., Schweder, T., Hecker, M., 2008, Cell physiology and protein secretion of *Bacillus licheniformis* compared to *Bacillus subtilis*, DACO: M9.8

5.0 Valeur

2749854	2017, Efficacia do nematicida Nemix High Load (BFB 079) associado a diferentes inseticidas no controle do nematoide das galhas (<i>Meloidogyne javanica</i>) na cultura da soja., DACO: M10.2.1
2749855	2015, Effectiveness of different biofungicides applied to soybeans (natural soil), DACO: M10.2.2
2749856	2015, Effectiveness of different biofungicides applied to soybeans (<i>Rhizoctonia</i> inoculated), DACO: M10.2.2
2749857	2015, Impact of seed treatment fungicides and biologicals applied to soybeans inoculated with <i>Rhizoctonia</i> WI, DACO: M10.2.2
2749858	2014, Impact of seed treatment fungicides and biologicals applied to soybeans in WI, DACO: M10.2.2
2749859	2017, Impact of F4018 and F4007/F4009 seed treatments on protection against <i>Rhizoctonia</i> of soybean WI 2014 and 2015, DACO: M10.2.2
2749860	2017, Impact of seed treatment fungicides and biologicals applied to soybeans in WI (Average of 2 trials 2014), DACO: M10.2.2
2749861	2014, Impact of biological seed treatments on <i>Rhizoctonia</i> of corn, DACO: M10.2.2
2749862	2014, Impact of biological seed treatments on corn, DACO: M10.2.2
2749863	2014, Biological seed treatment impact on corn growth and yield inoculated with <i>Rhizoctonia</i> , DACO: M10.2.2
2749864	2015, Biological seed treatment impact on corn growth and yield, DACO: M10.2.2
2749865	2015, Biological seed treatment impact on corn growth and yield (<i>Rhizoctonia</i> inoculated), DACO: M10.2.2
2749866	2017, Impact of F4121 seed treatment on <i>Rhizoctonia</i> of corn WI: Average of 5 trials 2014, DACO: M10.2.2
2749867	2017, Average performance of corn WI- <i>Rhizoctonia</i> , DACO: M10.2.2
2749868	2014, Impact of biological seed treatments on <i>Fusarium</i> of corn, DACO: M10.2.2
2749869	2015, Biological seed treatment impact on corn growth and yield (<i>Fusarium</i>), DACO: M10.2.2

2749870	2015, Biological seed treatment impact on corn growth and yield (Fusarium inoculated), DACO: M10.2.2
2749871	2016, Impact of biological seed treatments on growth and yield of corn Fusarium graminearum, DACO: M10.2.2
2749872	2017, F4018/F4121 protection against Fusarium (Average of 3 trials WI 2014 to 2016), DACO: M10.2.2
2749873	2017, F4018/F4121 impact on Fusarium of corn (N=4 trials 2014 to 2016), DACO: M10.2.2
2749874	2014, Average Performance of Seed Treatments of Corn at 3 locations in WI 2014, DACO: M10.2.2
2749875	2015, Impact of formulations of F4018 and F4121 on germination of corn seed, DACO: M10.3.1
2749876	2015, Impact of F4018 and F4121 on germination of soybean seed, DACO: M10.3.1
2749877	2015, of formulations of F4018 and F4121 on germination of soybean seed, DACO: M10.3.1
2749878	2016, Germination of soybean on paper towel: Biovision Seed Laboratories, DACO: M10.3.1
2876669	2016, Impact of biological seed treatments on growth and yield of soybean (Fusarium virguliforme), DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876670	2016, Efficacy of different strains/comboination of strains applied as seed treatment in on Corn against Rhizoctonia solani, soil born disease, greenhouse screening pp1/125(4), 2016, DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876671	2016, Efficacy of different strains/comboination of strains applied as seed treatment in on Corn against Rhizoctonia solani, soil born disease, greenhouse screening pp1/125(4), 2016, DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876672	2017, Efficacy of different strains/comboination of strains applied as seed treatment in on Corn against Rhizoctonia solani, soil born disease, greenhouse screening pp1/125(4), 2017, DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876673	2018, Pool results from 3 greenhouse trials on corn conducted in Europe treated with the label rate of F4018, DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876674	2018, Pool results from 2 trials on corn conducted in Europe evaluating rates of F4018 (Rhizoctonia), DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876675	2018, Pool results from 4 trials on sunflowers conducted in Europe with the label rate of F4018, DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876676	2018, Pool results from 2 trials on sunflowers conducted in Europe evaluating rates of F4018 (Rhizoctonia), DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876677	2018, Application of 3 rates of F4018 on corn and sunflowers in Rhizoctonia inoculated greenhouse trials N=4 trials, DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876678	2018, Average performance of the label rate of F4018 providing Rhizoctonia protection on corn, soybeans and sunflowers (N=8 trials), DACO: 10.2.3.3,M10.2.1

2876679	2014, Effectiveness of different rates and combinations of Nemix seed treatment on soybean cyst nematode (Greenhouse study University of Arkansas), DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876680	2018, Evaluation of the effect of the seed treatment on soybean cyst nematode (<i>Heterodera glycine</i>) under greenhouse conditions, DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876681	2016, Efficacy of different strains/combo of strains applied as seed treatment in on Sunflower against <i>Rhizoctonia</i> , soil born disease, greenhouse screening pp1/125(4), 2016, DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876682	2016, Efficacy of different strains/combo of strains applied as seed treatment in on Sunflower against <i>Rhizoctonia</i> , soil born disease, greenhouse screening pp1/125(4), 2016, DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876683	2017, Efficacy of soil treatment against <i>Rhizoctonia solani</i> on sunflower seedlings. Greenhouse experiment (nursery). France 2016-2017., DACO: 10.2.3.3,M10.2.1
2876684	2017, Efficacy of different strains/combo of strains applied as seed treatment in on Sunflower against <i>Rhizoctonia</i> , soil born disease, greenhouse screening pp1/125(4), 2017, DACO: 10.2.3.3,M10.2.1

B. Autres renseignements examinés

i) Renseignements publiés

1.0 Caractérisation et analyse du produit

- 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
- 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
- 2835749 Oggioni, M. R., G. Pozzi, P. E. Valensin, P. E. Galieni and C. Bigazzi, 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
- 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
- 2836296 Raza, T. A, R. A. Chaudry, N. U. Khan, T. N. Pasha, M. Ahmad. 1993, Comparison of vaginal bacterial flora in teddy goats with and without reproductive disorders, Indian J. Dairy Sci. 46: 1-5, DACO: 2.14, M4.9
- 2836297 Stickel, F., Droz, S., Patsenker, E., Bögli-Stuber, K., Aebi, B. and Leib, S.L. 2009., 2008, Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife^a nutritional supplements contaminated with *Bacillus subtilis*, J Hepatol 50, 111-117., DACO: 2.14, 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
- 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