Projet de décision d'homologation PRD2021-10

Souche CFL-A de Beauveria bassiana et produit Fraxiprotec

(also available in English)

Le 23 décembre 2021

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
pmra.publications-arla@hc-sc.gc.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.info-arla@hc-sc.gc.ca

Canada

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

Numéro de catalogue : H113-9/2021-10F (publication imprimée)
H113-9/2021-10F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2021

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

Table des matières

Aperçu ... 1
Projet de décision d'homologation concernant la souche CFL-A de *Beauveria bassiana* ... 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada ... 1
Qu'est-ce que la souche CFL-A de *Beauveria bassiana*? ... 2
Considérations relatives à la santé ... 2
Considérations relatives à l'environnement ... 4
Considérations relatives à la valeur ... 5
Mesures de réduction des risques ... 5
Prochaines étapes ... 6
Autres renseignements ... 6
Évaluation scientifique ... 7
1.0 Propriétés et utilisations du principe actif ... 7
1.1 Description du principe actif ... 7
1.2 Propriétés physicochimiques du principe actif et de la préparation commerciale ... 8
1.3 Mode d'emploi ... 8
1.4 Mode d'action ... 8
2.0 Méthodes d'analyse ... 8
2.1 Méthodes d'identification des microorganismes ... 8
2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches ... 9
2.3 Méthode de détermination de la teneur en microorganismes du produit destiné à la fabrication de la préparation commerciale ... 9
2.4 Méthodes de détermination et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents ... 9
2.5 Méthodes d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué ... 9
2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme ... 10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale ... 10
3.1 Sommaire des données relatives à la toxicité et à l'infectiosité ... 10
3.1.1 Essais ... 10
3.1.2 Renseignements additionnels ... 11
3.1.3 Rapports d'incident touchant la santé humaine ou animale ... 13
3.1.4 Analyse des dangers ... 13
3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel et à l'exposition des non-utilisateurs ... 14
3.2.1 Exposition et risques en milieu professionnel et après traitement ... 14
3.2.2 Exposition et risques en milieu résidentiel et pour les non-utilisateurs ... 15
3.3 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes ... 15
3.3.1 Aliments ... 15
3.3.2 Eau potable ... 15
3.3.3 Risques liés à l'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire pour les sous-populations sensibles ... 16
3.3.4 Exposition globale et risques connexes ... 16
3.3.5 Limites maximales de résidus ... 16
3.4 Évaluation de l'exposition cumulative ... 16

4.0 Effets sur l'environnement 17
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 17
4.2 Effets sur les espèces non ciblées 18
4.2.1 Effets sur les organismes terrestres 19
4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques 22
4.3 Rapports d'incident touchant l'environnement 22
5.0 Valeur 22
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 23
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 23
6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 23
7.0 Décision réglementaire proposée 24
Liste des abréviations 25
Annexe I Tableaux 26
Tableau 1 Profil de toxicité de la souche CFL-A de *Beauveria bassiana* (principe actif de qualité technique) 26
Tableau 2 Profil de toxicité du produit Fraxiprotec 26
Tableau 3 Toxicité de la souche CFL-A de *Beauveria bassiana* (principe actif de qualité technique) pour les espèces non ciblées 27
Références 28

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant la souche CFL-A de *Beauveria bassiana*

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation de la souche CFL-A de *Beauveria bassiana* (principe actif de qualité technique) et du produit Fraxiprotec, qui contient la souche CFL-A de *B. bassiana* comme principe actif de qualité technique, pour réduire les populations d'agrile du frêne et protéger les frênes contre cette espèce nuisible et envahissante.

Une évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits antiparasitaires ont une valeur et ne posent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'Évaluation scientifique fournit des renseignements techniques détaillés sur les évaluations sanitaires et environnementales ainsi que sur la valeur de la souche CFL-A de *B. bassiana* et du produit Fraxiprotec.

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 pour la santé ou l'environnement sont considérés comme acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable que, dans les conditions d'homologation proposées, l'utilisation des produits et l'exposition à ceux-ci ne causeront aucun tort à la santé humaine, aux futures générations ou à l'environnement. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective. Les conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

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

---

1 « Risques acceptables », conformément au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires.*

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

Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont Santé Canada réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides du site Web Canada.ca.

Avant de prendre une décision finale au sujet de l'homologation de la souche CFL-A de *B. bassiana* et du produit Fraxiprotec, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[33]. Elle publiera ensuite un document de décision[4] d'homologation concernant la souche CFL-A de *B. bassiana* et du produit Fraxiprotec, dans lequel seront présentés sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires reçus sur le projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

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

Qu'est-ce que la souche CFL-A de *Beauveria bassiana*?

Beauveria bassiana est un champignon commun qui provoque une maladie mortelle chez divers insectes. Certaines souches de _B. bassiana_ sont déjà homologuées comme principes actifs dans des produits antiparasitaires. La souche CFL-A de _B. bassiana_ est une nouvelle souche qui a été choisie pour sa capacité à infecter l'agrile du frêne. C'est le principe actif contenu dans la nouvelle préparation commerciale Fraxiprotec, dont l'homologation est proposée pour lutter contre l'espèce envahissante ciblée.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations homologuées de la souche CFL-A de *Beauveria bassiana* peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que la souche CFL-A de *Beauveria bassiana* nuise à la santé humaine si elle est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une exposition à la souche CFL-A de *B. bassiana* peut survenir pendant la manipulation et l'installation du produit Fraxiprotec dans le dispositif d'autodissémination et le piège. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, l'ARLA tient compte de plusieurs facteurs importants :

- les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, son cycle d'infection);
- les rapports faisant état d'effets nocifs;
- la pathogénicité et la toxicité potentielles du microorganisme telles qu'elles ont été déterminées par les études toxicologiques;

[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*.

- la dose à laquelle les personnes pourraient être exposées par rapport à l'exposition à d'autres souches du microorganisme naturellement présentes dans l'environnement.

Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les populations humaines qui sont les plus sensibles (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants). Ainsi, l'évaluation des risques tient compte du sexe et du genre des sujets. Seules les utilisations qui ne présentent aucun risque préoccupant pour la santé sont considérées comme acceptables pour l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets possibles sur la santé découlant de l'exposition à de fortes doses d'un microorganisme afin de déterminer les risques de pathogénicité, d'infectiosité et de toxicité.

Lorsque la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) a été testée sur des animaux de laboratoire, on a observé une faible toxicité après une exposition par instillation pulmonaire. De plus, rien n'indique que l'agent microbien de lutte antiparasitaire, la souche CFL-A de *B. bassiana*, est pathogène. Cependant, on a récemment constaté que des préparations de spores fongiques sèches pouvaient être toxiques par inhalation. En l'absence d'étude sur l'inhalation, les préparations sèches contenant cet agent microbien de lutte antiparasitaire ont été considérées comme toxiques par inhalation. Le produit Fraxiprotec présentait une faible toxicité chez les animaux de laboratoire soumis aux essais.

Résidus présents dans l'eau et les aliments

Les risques liés à la consommation de nourriture et d'eau sont acceptables.

On ne propose pas l'utilisation du produit Fraxiprotec à des fins alimentaires. De plus, la probabilité que des résidus de la souche CFL-A de *B. bassiana* contaminent les approvisionnements en eau potable en raison de l'utilisation proposée à des fins insecticides est faible et ne constitue pas une préoccupation pour la santé. Par conséquent, les risques liés au régime alimentaire sont jugés acceptables pour tous les segments de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées. Même en cas d'exposition par voie alimentaire, le risque pour la santé est acceptable, car aucune toxicité ou pathogénicité significative n'a été observée dans l'étude de toxicité aiguë par voie orale réalisée chez des animaux de laboratoire.

Risques liés à la manipulation du produit Fraxiprotec en milieu professionnel

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

Les travailleurs qui manipulent le produit Fraxiprotec peuvent être exposés à la souche CFL-A de *B. bassiana* par contact direct avec la peau ou les yeux, ou par inhalation. Afin de protéger les travailleurs de l'exposition au produit Fraxiprotec, l'étiquette indique qu'ils doivent porter un équipement de protection individuelle qui comprend des gants imperméables, un vêtement à

manches longues, un pantalon long, un respirateur à masque muni d'un filtre à particules approuvé par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), ainsi que des chaussettes et des chaussures. Les risques en milieu professionnel sont acceptables lorsque les mises en garde figurant sur l'étiquette sont respectées.

Risques en milieu résidentiel et en milieux autres que professionnels

Le risque estimé lié à l'exposition en milieu non professionnel est acceptable.

On propose d'utiliser le produit Fraxiprotec dans les forêts urbaines publiques et privées, y compris les parcs, les aires de loisir et les propriétés privées. Fraxiprotec est utilisé à l'intérieur du dispositif d'autodissémination fourni et du piège installé dans le couvert des frênes. L'exposition au produit Fraxiprotec en milieu résidentiel et en milieux autres que professionnels devrait être faible lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette. Par conséquent, les risques associés à une exposition des résidents et du grand public sont acceptables.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque la souche CFL-A de *Beauveria bassiana* pénètre dans l'environnement?

Beauveria bassiana est un microorganisme commun qui est largement répandu dans la nature. Il s'agit d'un parasite entomopathogène qui provoque la maladie de la muscardine blanche chez les insectes. Lorsque les spores du champignon entrent en contact avec un insecte hôte sensible, elles germent, pénètrent dans le corps de l'insecte et se développent pour finalement tuer l'insecte. Cette espèce est généralement considérée comme un microorganisme du sol. Toutefois, on peut la trouver sur les insectes et les végétaux. Il existe également des rapports indiquant que certains isolats de *B. bassiana* ont la capacité de coloniser les végétaux sans provoquer de maladie.

Le produit Fraxiprotec est un insecticide destiné à être utilisé exclusivement à l'intérieur d'un dispositif d'autodissémination et d'un piège installés dans le couvert des frênes uniquement pendant la période de vol de deux mois de l'agrile du frêne. La souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) s'est révélée toxique et pathogène pour les abeilles à des concentrations élevées. Toutefois, l'exposition des abeilles domestiques et des autres invertébrés terrestres (y compris les insectes utiles) devrait être faible et non préoccupante puisque la préparation commerciale n'est utilisée que dans le dispositif d'autodissémination et le piège. La préparation commerciale n'est pas prévue pour les milieux aquatiques, et son utilisation comme insecticide dans le dispositif d'autodissémination et le piège installé dans le couvert du frêne ne devrait pas accroître de façon notable les concentrations du microorganisme dans les habitats aquatiques ou les sols. Les rapports scientifiques publiés faisant état du devenir de cette espèce dans l'environnement indiquent que les conidies de la souche CFL-A de *B. bassiana* sont sensibles aux rayons ultraviolets et ne devraient pas survivre dans un environnement aquatique ou les sédiments.

La population de la souche CFL-A de *B. bassiana* sur le feuillage à proximité immédiate d'un piège contenant le produit Fraxiprotec devrait légèrement augmenter avant de revenir à des concentrations naturellement viables après le retrait du piège.

Compte tenu de l'examen critique des études, des justifications scientifiques et de l'information provenant de sources publiques, les risques pour les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les invertébrés terrestres et aquatiques et les végétaux sont acceptables lorsque le produit Fraxiprotec est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur du produit Fraxiprotec?

Fraxiprotec infecte les agriles du frêne adultes avec la souche CFL-A de *Beauveria bassiana*, ce qui entraîne une réduction des populations d'agriles du frêne et contribue ainsi à diminuer le dépérissement et la mortalité des frênes causés par ce ravageur envahissant au Canada.

Le produit Fraxiprotec est utilisé dans les pièges qui capturent les agriles du frêne adultes. Les pièges associés au produit Fraxiprotec sont conçus pour permettre aux insectes de s'échapper après avoir été exposés aux spores fongiques afin qu'ils puissent également transmettre les spores à d'autres agriles du frêne adultes avant de mourir. Le produit Fraxiprotec constitue un nouveau mode d'action contre l'agrile du frêne et est complémentaire aux autres produits antiparasitaires homologués pour ce ravageur, qui ciblent principalement le stade larvaire.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués précisent leur mode d'emploi. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées qui devraient figurer sur l'étiquette de la souche CFL-A de *B. bassiana* et du produit Fraxiprotec afin de réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Les préparations de spores fongiques sèches peuvent être toxiques par inhalation. En l'absence d'étude sur l'inhalation, le produit Fraxiprotec a été considéré comme toxique par inhalation. En outre, tous les microorganismes, y compris la souche CFL-A de *B. bassiana*, contiennent des substances qui sont des sensibilisants potentiels, et les personnes exposées à des quantités potentiellement importantes de la souche CFL-A de *B. bassiana* peuvent acquérir une sensibilité à celles-ci. Par conséquent, les travailleurs qui manipulent ou installent le produit Fraxiprotec doivent porter des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long, un respirateur à masque muni d'un filtre à particules approuvé par le NIOSH, ainsi que des

chaussettes et des chaussures. On doit également poser des panneaux d'avertissement sur l'arbre pour informer le public qu'un traitement est en cours, et sur le piège pour identifier le titulaire ou le spécialiste de lutte antiparasitaire avec ses coordonnées, le nom de la préparation commerciale que le piège contient, y compris le numéro d'homologation et des instructions indiquant qu'il ne faut pas démonter le piège.

Environnement

L'étiquette de la préparation commerciale doit comporter des mises en garde pour l'environnement visant à prévenir la contamination des milieux aquatiques par suite de l'utilisation du produit Fraxiprotec. L'étiquette de la préparation commerciale comprendra aussi une mise en garde visant à réduire le plus possible le risque environnemental pour les insectes utiles et les pollinisateurs.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision finale au sujet de l'homologation de la souche CFL-A de *B. bassiana* et du produit Fraxiprotec, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Santé Canada acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de sa date de parution. Les commentaires doivent être adressés aux Publications, dont les coordonnées figurent en page couverture. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront présentés sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois que Santé Canada aura pris sa décision concernant l'homologation de la souche CFL-A de *B. bassiana* et du produit Fraxiprotec, il publiera un document de décision d'homologation (fondé sur l'évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, les données d'essai faisant l'objet de renvois dans le présent document seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA.

Évaluation scientifique

Souche CFL-A de *Beauveria* bassiana et produit Fraxiprotec

1.0 Propriétés et utilisations du principe actif

1.1 Description du principe actif

Microorganisme actif	Souche CFL-A de *Beauveria bassiana*
Utilité	Insecticide biologique – À utiliser uniquement avec le piège vert à multiples entonnoirs Lindgren fourni avec un dispositif d'autodissémination pour combattre l'agrile du frêne (*Agrilus planipennis*) dans les parcs urbains, les rues et les propriétés privées.
Nom binomial	Souche CFL-A de *Beauveria bassiana*
Désignation taxonomique	
Domaine	Eukaryota
Clade	Opisthokonta
Règne	Fungi
Sous-règne	Dikarya
Embranchement	Ascomycota
Clade	Saccharomycota
Sous-embranchement	Pezizomycotina
Clade	Leotiomyceta
Clade	Sordariomyceta
Classe	Sordariomycetes
Sous-classe	Hypocreomycetidae
Ordre	Hypocreales
Famille	Cordycipitaceae
Genre	*Beauveria*
Espèce	*bassiana*
Souche	CFL-A
Renseignement sur l'état des brevets	Aucun
Pureté minimale du principe actif	Souche CFL-A de *Beauveria bassiana* (principe actif de qualité actif) : minimum de 1×10^8 conidies/ml Fraxiprotec (préparation commerciale) : minimum de 1×10^9 conidies viables/g
Nature des impuretés d'importance toxicologique ou environnementale	Le principe actif de qualité technique 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. On a trouvé de la beauvéricine, métabolite secondaire de la souche CFL-A de *B. bassiana*, dans le principe actif de qualité technique et la préparation commerciale à des concentrations indiquant que cette souche ne devrait pas donner lieu à une hyperproduction de beauvéricine. Ce produit doit satisfaire aux normes relatives au rejet des contaminants microbiologiques.

1.2 Propriétés physicochimiques du principe actif et de la préparation commerciale

Préparation commerciale : Fraxiprotec

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc
Odeur	Nauséabonde
pH	Sans objet
Masse volumique apparente	0,76 g/ml
Viscosité	Sans objet
Caractéristiques de corrosion	Aucune détérioration ni aucun changement physique de l'emballage après 12 mois d'entreposage.
Teneur en humidité	49,4 %

1.3 Mode d'emploi

Le produit Fraxiprotec est composé de la souche CFL-A de *B. bassiana* qui pousse sur un substrat d'orge perlé contenu dans un sachet fait d'un canevas en fibre de verre. Le sachet est placé dans un « dispositif d'autodissémination » (DAD) conçu pour l'accueillir et se fixer au fond d'un piège à multiples entonnoirs Lindgren. Les agriles du frêne adultes capturés dans le piège sont exposés aux conidies du champignon et peuvent ensuite s'échapper par les trous aménagés dans le DAD. Il est proposé de déployer les pièges dans le tiers supérieur de la couronne des frênes à raison de 15 à 30 pièges par hectare dans les zones boisées ou d'un piège pour un ou deux arbres dans les zones où la densité d'arbres est plus faible, comme les rues ou les terrains résidentiels. Les pièges doivent rester en place pendant toute la période de vol des agriles du frêne adultes et les sachets de Fraxiprotec doivent être remplacés toutes les deux semaines.

1.4 Mode d'action

Beauveria bassiana contient des conidies qui adhèrent à la cuticule des insectes. Lorsque les conidies germent, les hyphes fongiques pénètrent la cuticule de l'insecte et prolifèrent à l'intérieur de l'insecte jusqu'à ce que mort s'ensuive. Comme d'autres champignons entomopathogènes, *B. bassiana* appartient au groupe de mode d'action UNF (agents fongiques dont le mode d'action est inconnu ou incertain) selon la classification de l'Insecticide Resistance Action Committee (IRAC).

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'identification des microorganismes

Le demandeur a soumis des méthodes acceptables pour la détection, l'isolement et le dénombrement du principe actif, la souche CFL-A de *B. bassiana.* La souche CFL-A de *B. bassiana* a été entièrement caractérisée en ce qui a trait à l'origine de la souche, à sa fréquence naturelle et à ses propriétés biologiques.

La souche CFL-A de *B. bassiana* peut être identifiée au niveau de la souche par une combinaison d'amplification de l'extrémité 3' de l'acide désoxyribonucléique ribosomique (ADNr) 28S, suivie d'un séquençage de l'ADN et d'une analyse par endonucléase de restriction des produits d'amplification.

2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches

La souche CFL-A de *B. bassiana* a été déposée auprès de l'Autorité de dépôt internationale du Canada (ADIC) sous le numéro 131217-01. La souche est conservée par le fabricant d'une manière suffisante pour en maintenir la pureté, la viabilité et la stabilité génétique.

2.3 Méthode de détermination de la teneur en microorganismes du produit destiné à la fabrication de la préparation commerciale

La garantie du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale est exprimée en conidies par millilitre et en conidies viables par gramme, respectivement. Le demandeur a soumis des données représentatives pour cinq lots de la préparation commerciale, comprenant à la fois le nombre de conidies ou de conidies viables. La méthode de détermination de la concentration de conidies et les essais de viabilité ont été adéquatement décrits.

2.4 Méthodes de détermination et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents

Comme mentionné précédemment, il existe des méthodes adéquates permettant de quantifier le microorganisme et de distinguer cet agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA) d'autres souches de *B. bassiana*. Une méthode acceptable pour quantifier la concentration de beauvéricine dans le principe actif de qualité technique et la préparation commerciale a été décrite.

2.5 Méthodes d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué

Les procédures d'assurance de la qualité utilisées pour limiter la contamination des microorganismes lors de la fabrication de la souche CFL-A de *B. bassiana* et du produit Fraxiprotec sont acceptables. Ces procédures comprennent la stérilisation de tous les équipements et des milieux, ainsi que l'échantillonnage du milieu de culture, de la culture souche et des lots de production pour en déterminer la pureté et la contamination.

Compte tenu de la faible exposition prévue selon le profil d'emploi, une méthode modifiée d'analyse des contaminants microbiens, s'écartant du document de l'Organisation de coopération et de développement économiques sur les contaminants microbiens des produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43], a été acceptée et utilisée pour démontrer l'absence d'agents pathogènes humains dans les lots de la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) et du produit Fraxiprotec.

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

Le demandeur a fourni les données requises sur la stabilité du produit Fraxiprotec à l'entreposage. Les résultats appuient une période de conservation de 6 mois à -20 °C.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

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

3.1.1 Essais

Un examen minutieux des études de toxicité et d'infectiosité a été réalisé à l'appui de la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) et de la préparation commerciale connexe, Fraxiprotec.

Pour répondre aux exigences relatives aux dangers de la souche CFL-A de *B. bassiana* pour la santé, le demandeur a présenté une étude de toxicité/infectiosité aiguë par instillation pulmonaire réalisée avec la souche CFL-A de *B. bassiana* en suspension liquide, qui est considérée comme équivalente au principe actif de qualité technique (souche CFL-A de *B. bassiana*).

Dans une étude de toxicité et d'infectiosité aiguës par voie pulmonaire, de jeunes rats Sprague-Dawley (17/sexe) ont été exposés par voie intratrachéale à la souche CFL-A de *B. bassiana* en suspension liquide à raison de $3{,}28 \times 10^8$ CFU/rat. Les animaux ont ensuite été en observation pendant une période allant jusqu'à 22 jours. Aucune mortalité, aucun signe clinique lié au traitement, ni aucune anomalie à l'autopsie n'ont été observés. Le jour 21, on a constaté une diminution statistiquement importante de la prise moyenne de poids corporel parmi les rats mâles traités. Des colonies de la souche CFL-A de *B. bassiana* ont été détectées dans les poumons des mâles et des femelles aux jours l, 4 et 8, mais un modèle d'élimination a été établi pour tous les tissus au jour 15. Les concentrations de l'AMLA dans les échantillons de sang, de cerveau et de rein des mâles et des femelles et dans les échantillons de foie, de ganglions lymphatiques et de rate des mâles étaient inférieures aux limites de détection établies tout au long de l'étude.

Au sujet des dangers du produit Fraxiprotec pour la santé, le demandeur a soumis des études de toxicité par voie orale, d'irritation oculaire et d'irritation cutanée réalisées avec le sachet contenant la souche CFL-A de *B. bassiana*, qui est considérée comme étant équivalente à la préparation commerciale.

Dans une étude de toxicité aiguë par voie orale avec ajustement des doses, trois jeunes rats Sprague-Dawley femelles adultes à jeun ont reçu une dose unique par voie orale de $1{,}1 \times 10^9$ CFU/ rat (au moyen d'une ration expérimentale dans du beurre d'arachide et du miel) dans un sachet contenant la souche CFL-A de *B. bassiana* à 5 000 mg/kg p.c. Les animaux ont ensuite été observés pendant une période allant jusqu'à 14 jours. La mortalité a été nulle et aucun signe clinique, aucune anomalie à l'autopsie, ni aucune modification du poids corporel liée au traitement n'a été constaté. Dans cette étude, le sachet de CFL-A de *B. bassiana* a été considéré comme présentant une faible toxicité aiguë par voie orale.

Dans une étude d'irritation oculaire primaire, 0,062 g *(*2,80 × 10^{10} CFU/g) de la souche CFL-A de *B. bassiana en sachet* a été instillé dans le sac conjonctival de l'œil droit de trois jeunes lapines néo-zélandaises albinos pendant 72 heures. L'œil traité n'a pas été rincé. Avant l'administration de la dose, une à deux gouttes d'analgésique oculaire (solution ophtalmique de chlorhydrate de tétracaïne USP, 0,5 %) ont été versées dans l'œil traité et l'œil témoin de chaque animal. Les animaux ont ensuite été gardés en observation pendant trois jours. L'irritation oculaire a été évaluée par la méthode de Draize. *Une heure après l'instillation de la substance d'essai, une conjonctivite minime a été constatée sur les trois yeux traités. Aucune opacité cornéenne ou iritis n'a été observée dans les yeux traités au cours de cette étude. Le sachet de la souche CFL-A de B. bassiana utilisé dans cette étude* présentait *une irritation minime des yeux d'après* une cote moyenne maximale (CMM) de 0,889/110.

Dans une étude d'irritation cutanée primaire, trois jeunes lapines néo-zélandaises albinos ont été exposées par voie cutanée à 0,5 g (1,1 × 10^{10} CFU/g) de la souche CFL-A de *B. bassiana* en sachet sur une surface de 6 cm^2. La surface exposée a été recouverte d'un tampon de gaze et d'un pansement semi-perméable pendant la période d'exposition. Après quatre heures, le pansement a été retiré et la surface exposée a été lavée avec une solution de savon à 3 %. Après cette exposition, les animaux ont été observés durant 72 heures. L'irritation a été évaluée selon la méthode de Draize. Dans les 30 à 60 minutes suivant le retrait du tampon de gaze, les trois sites traités présentaient un très léger œdème. L'incidence globale et la gravité de l'irritation ont diminué avec le temps. Aucun œdème n'a été observé sur aucune surface traitée pendant toute la durée de l'étude. L'irritation cutanée avait disparu après 48 heures. Le sachet de la souche CFL-A de *B. bassiana* utilisé dans cette étude présentait une irritation minime de la peau d'après une CMM de 0,1/8.

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

3.1.2 Renseignements additionnels

Des justifications scientifiques ont été présentées en vue de l'exemption des exigences relatives au principe actif de qualité technique pour les études de toxicité/pathogénicité aiguë par voie orale et par injection péritonéale. Une justification scientifique supplémentaire a également été fournie pour tenir compte du potentiel de toxicité par voie cutanée et demander l'exemption des tests d'inhalation aiguë pour la préparation commerciale.

Les justifications scientifiques ont été acceptées en raison de la faible toxicité et l'absence de pathogénicité observées lors des essais avec cet AMLA et d'une recherche dans la documentation scientifique évaluée par des pairs, qui ne révèle que de rares cas où *B. bassiana* avait eu un effet infectieux ou pathogène chez des personnes immunodéprimées. Un examen de la documentation publiée n'a fait ressortir aucun cas d'effets nocifs liés à la souche CFL-A de *B. bassiana*.

Une recherche indépendante réalisée par PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed; en anglais seulement) à l'aide des termes « Beauveria bassiana » et « mammal » a permis d'obtenir huit rapports distincts faisant état du genre *Beauveria* Vuill. comme étant la cause présumée d'infections fongiques et de maladies chez les humains. Cependant, seuls quatre de ces rapports ont pu être attribués de manière concluante à des espèces du genre *Beauveria*.

Les espèces du genre *Beauveria* ont rarement été identifiées comme des agents causant des infections chez l'humain. Par ailleurs, dans un exposé général sur l'émergence de champignons pathogènes d'intérêt médical moins courants, le genre *Beauveria* n'est pas mentionné. *Beauveria bassiana* peut agir en tant que pathogène opportuniste, mais selon les articles scientifiques pertinents, les infections à *Beauveria* sont extrêmement rares. Les signalements d'infection présumée à *B. bassiana* révèlent que seules des circonstances extraordinaires, comme une grave immunodéficience ou des antécédents de chirurgie/lésion, peuvent entraîner une infection à *B. bassiana*.

Les cas les plus graves d'infection à *Beauveria* chez les humains sont survenus chez des patients gravement immunodéprimés atteints de leucémie aiguë. Avant le développement de la mycose, l'un des patients avait subi quatre cycles complets de chimiothérapie, l'autre en était à son premier cycle de chimiothérapie et on avait diagnostiqué la présence de *Streptococcus viridans* dans son sang. Malgré leur mauvais état de santé, les deux patients ont bien répondu aux traitements antimycotiques et se sont complètement rétablis.

Bien que certains rapports fassent état d'espèces du genre *Beauveria* isolées chez des patients atteints de kératite, *B. bassiana* n'est pas considéré comme un pathogène oculaire important. Sur les quatre rapports liés à *Beauveria*, seuls deux peuvent être attribués de manière concluante à *B. bassiana*. Dans ces cas, une intervention chirurgicale avait été faite à l'œil affecté à la suite d'une lésion traumatique et, dans tous les cas signalés, le traitement de l'œil blessé comportait des corticostéroïdes et des antibiotiques, ce qui aurait pu prédisposer l'œil à des infections fongiques par des champignons par ailleurs non pathogènes. Une kératite fongique due à *B. bassiana* a également été décrite chez une femme de 82 ans. La patiente a été traitée avec succès avec de la natamycine par voie topique et du fluconazole par voie orale. Plus récemment, le premier cas d'empyème causé par *B. bassiana* chez un homme de 51 ans a été rapporté en Turquie. Les auteurs de l'étude ont conclu qu'une fuite d'air prolongée après une intervention pulmonaire était la cause principale de l'infection. Le patient s'est rétabli sans traitement antifongique après le colmatage de la fuite d'air. La souche isolée de *B. bassiana* ne s'était pas développée à 37 °C.

Toutes les spores sèches fongiques présentent un risque aigu d'inhalation. Lorsqu'elles sont inhalées sous forme de poudre sèche, elles peuvent avoir des effets toxicologiques généraux graves, notamment l'essoufflement et la mortalité. Cette toxicité aiguë peut passer inaperçue si les mêmes spores sont instillées par vie intratrachéale. Le demandeur a présenté une justification d'exemption basée sur le faible degré d'exposition associé à ce profil d'emploi au lieu d'une étude de toxicité aiguë par inhalation réalisée avec les spores sèches de la souche CFL-A de *B. bassiana*. À défaut de données d'essai, le produit Fraxiprotec est considéré comme toxique par inhalation.

Les chercheurs qui travaillent avec la souche CFL-A de *B. bassiana* depuis plus d'une décennie n'ont fait état d'aucune infection, d'aucune réaction allergique, ni de symptômes d'hypersensibilité. L'ARLA estime cependant que tous les AMLA sont des sensibilisants potentiels. Plusieurs cas de réactions allergiques causées par cette espèce ont été signalés chez l'humain, en particulier durant le processus de production.

Métabolites d'intérêt toxicologique

Certaines souches de *B. bassiana* sont connues pour produire de la beauvéricine, un métabolite secondaire d'intérêt toxicologique. Les essais réalisés avec le principe actif de qualité technique et la préparation commerciale montrent que la souche CFL-A de *B. bassiana* n'est pas un hyperproducteur de beauvéricine dans les conditions actuelles de fabrication.

3.1.3 Rapports d'incident touchant la santé humaine ou animale

Santé humaine et animale

La souche CFL-A de *B. bassiana* est un nouveau principe actif en cours d'homologation au Canada. En date du 4 mai 2021, aucun rapport d'incident n'avait été soumis à l'ARLA.

3.1.4 Analyse des dangers

L'ensemble de données présenté à l'appui de l'homologation du principe actif de qualité technique, la souche CFL-A de *B. bassiana*, et de la préparation commerciale connexe, le produit Fraxiprotec, a été examinée du point de vue de la santé humaine et de la sécurité et a été jugée acceptable.

Le principe actif de qualité technique, la souche CFL-A de *B. bassiana*, n'a présenté aucune toxicité, infectiosité ou pathogénicité par instillation pulmonaire. L'AMLA est considéré comme un sensibilisant potentiel. Par conséquent, les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL » doivent figurer sur les étiquettes du principe actif de qualité technique. Les énoncés « Peut entraîner une sensibilisation. » et « Éviter tout contact avec la peau, les yeux et les vêtements. » doivent également figurer dans l'aire d'affichage secondaire des étiquettes, sous la rubrique MISES EN GARDE.

Le produit Fraxiprotec n'était pas toxique par voie orale, et était minimalement irritant pour la peau et les yeux. La mention de danger « SENSIBILISANT POTENTIEL » apparaîtra également dans l'aire d'affichage principale des étiquettes de la préparation commerciale. Les énoncés « Peut causer la sensibilisation. Éviter tout contact avec la peau, les yeux et les vêtements. » doivent également figurer dans l'aire d'affichage secondaire des étiquettes, sous la rubrique MISES EN GARDE.

Le produit Fraxiprotec est considéré comme toxique par inhalation. La mention de danger « DANGER – POISON » apparaîtra également dans l'aire d'affichage principale des étiquettes de la préparation commerciale, accompagnée du symbole de la tête de mort. Les énoncés « Mortel si inhalé. Ne pas inhaler la poudre qui sort du sachet ou du piège. » doivent également figurer dans l'aire d'affichage secondaire des étiquettes, sous la rubrique MISES EN GARDE.

Nonobstant le potentiel de toxicité par inhalation, des études de toxicité subchronique et chronique de niveau supérieur n'étaient pas requises, car le principe actif de qualité technique ne présentait pas de toxicité aiguë après administration par voie pulmonaire (instillation intratrachéale). En outre, il n'y avait aucun signe d'infectiosité ou de pathogénicité chez les animaux testés avec l'AMLA au cours d'une étude de niveau 1.

Dans la documentation scientifique, rien n'indique que *B. bassiana* peut entraîner des effets nocifs sur le système endocrinien des animaux. D'après les données probantes disponibles, on ne s'attend pas à ce que cet AMLA altère le système endocrinien ou le système immunitaire.

3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel et à l'exposition des non-utilisateurs

3.2.1 Exposition et risques en milieu professionnel et après traitement

Lorsqu'elles respectent le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette, les personnes qui manipulent et installent le produit peuvent être exposées à celui-ci par voie cutanée, par voie oculaire et par inhalation la peau et le système respiratoire étant les principales voies d'exposition. Puisque la peau intacte agit comme une barrière naturelle contre une invasion de l'organisme par des microorganismes, il ne pourrait y avoir d'absorption cutanée que si la peau était coupée, si les microorganismes étaient munis de mécanismes leur permettant de pénétrer la peau ou de causer une infection cutanée, ou s'il y avait production de métabolites pouvant être absorbés par la peau. La souche CFL-A de *B. bassiana* n'a pas été identifiée comme un agent pathogène de plaie cutanée et rien n'indique qu'elle peut pénétrer la peau intacte chez les personnes en santé. De plus, les essais de la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) ont révélé une faible toxicité et une infectivité nulle par instillation pulmonaire. Cependant, le danger lié à une exposition de spores sèches par inhalation n'a pas été bien caractérisé. La préparation commerciale contient des spores sèches, et en l'absence d'étude, le produit Fraxiprotec a été considéré comme présentant une toxicité aiguë par inhalation. L'évaluation des dangers a également montré que le produit Fraxiprotec était minimalement irritant pour la peau et les yeux. 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 épreuves de sensibilisation. Par conséquent, des mesures d'atténuation des risques comme le port d'un équipement de protection individuelle (EPI) comprenant des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long, un respirateur à masque muni d'un filtre à particules approuvé par le NIOSH, des chaussettes et des chaussures sont requises pour réduire au minimum l'exposition et protéger les travailleurs qui manipulent et installent les produits d'une exposition possible.

Les travailleurs peuvent être exposés aux spores sèches de la souche CFL-A de *B. bassiana* pendant la mise en place du sachet dans le piège et son retrait. Cependant, une fois que le sachet est fixé en place dans le dispositif d'autodissémination et le piège, et qu'il est installé dans le couvert des arbres, l'exposition après l'application devrait être faible.

Les avertissements sur l'étiquette ainsi que les restrictions et les mesures d'atténuation des risques propres au produit sont adéquates pour protéger les utilisateurs du produit Fraxiprotec. Dans l'ensemble, les risques pour les travailleurs sont acceptables pourvu que les mises en garde figurant sur les étiquettes soient respectées, notamment en ce qui concerne le port de l'EPI.

3.2.2 Exposition et risques en milieu résidentiel et pour les non-utilisateurs

En l'absence d'étude de toxicité par inhalation, le produit Fraxiprotec est considéré comme toxique par inhalation. L'exposition à Fraxiprotec en milieu résidentiel et l'exposition des non-utilisateurs devraient être faibles s'il est utilisé conformément aux instructions sur l'étiquette. On doit également poser des panneaux d'avertissement sur l'arbre pour informer le public qu'un traitement est en cours, et sur le piège pour identifier le titulaire ou le spécialiste de lutte antiparasitaire avec ses coordonnées, le nom de la préparation commerciale qu'il contient, y compris le numéro d'homologation et des instructions indiquant qu'il ne faut pas démonter le piège. Par conséquent, les risques pour la santé des non-utilisateurs et des personnes vivant en milieu résidentiel sont jugés acceptables.

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

3.3.1 Aliments

On ne propose pas l'utilisation du produit Fraxiprotec à des fins alimentaires, et le profil d'emploi proposé ne devrait pas entraîner une exposition des végétaux terrestres non ciblés, y compris les cultures vivrières. Aucune exposition n'est donc prévue par le régime alimentaire. En outre, la souche CFL-A de *B. bassiana* n'a démontré aucune infectiosité, pathogénicité ou toxicité aiguë par voie orale dans des études de niveau I. Il n'y a donc aucun risque pour la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants ni pour la santé des animaux domestiques.

3.3.2 Eau potable

On ne prévoit aucune exposition par le régime alimentaire associée à l'eau potable, puisque l'étiquette contient les mesures d'atténuation des risques nécessaires pour réduire au minimum la contamination des sources d'eau potable découlant de l'utilisation proposée du produit Fraxiprotec. La préparation commerciale est utilisée à l'intérieur d'un dispositif d'autodissémination et d'un piège qui limitent l'exposition des milieux aquatiques, et l'étiquette indiquera aux utilisateurs de ne pas contaminer les approvisionnements en eau d'irrigation ou en eau potable ou les habitats aquatiques lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination de déchets. Le traitement municipal de l'eau potable devrait également réduire le transfert de résidus à l'eau potable. En outre, la souche CFL-A de *B. bassiana* n'a démontré aucune infectiosité, pathogénicité ou toxicité aiguë par voie orale dans des études de niveau I. Par conséquent, les risques sanitaires liés aux résidus de la souche CFL-A de *B. bassiana* présents dans l'eau potable sont acceptables.

3.3.3 Risques liés à l'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire pour les sous-populations sensibles

Comme aucune exposition n'est attendue par le régime alimentaire, aucune dose de référence n'a été établie et aucune évaluation des risques par l'alimentation n'est requise pour la souche CFL-A de *B. bassiana*.

3.3.4 Exposition globale et risques connexes

Par exposition globale, on entend l'exposition totale à un pesticide donné attribuable à l'absorption d'aliments et d'eau potable, aux utilisations en milieu résidentiel et aux autres sources d'exposition, à l'exception des utilisations en milieu professionnel, toutes voies d'exposition connues ou présumées confondues (voie orale, voie cutanée et inhalation).

Dans une évaluation du risque global, on évalue le risque combiné associé aux diverses voies d'exposition en milieu résidentiel (aliments, eau potable et autres). La probabilité d'expositions simultanées est un élément important à considérer. En outre, seules les expositions par des voies qui partagent des critères d'effet toxicologique communs peuvent être combinées.

La souche CFL-A de *B. bassiana* est jugée faiblement toxique par les voies orale et pulmonaire et le produit Fraxiprotec ne sera pas appliqué à proximité de cultures vivrières ou de sources d'eau potable ni sur celles-ci. De plus, on s'attend à ce que l'exposition non professionnelle soit faible lorsque le produit Fraxiprotec est utilisé conformément aux instructions figurant sur l'étiquette. Par conséquent, on peut conclure avec une certitude raisonnable que l'exposition globale aux résidus de la souche CFL-A de *B. bassiana* ne posera pas de danger par suite de l'utilisation proposée du produit Fraxiprotec.

3.3.5 Limites maximales de résidus

Dans le cadre de l'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus, c'est-à-dire la quantité qui devrait être présente sur les produits alimentaires si le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Une limite maximale de résidus (LMR) correspondant à cette quantité maximale est alors fixée, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, conformément à la disposition de la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification des aliments. Santé Canada fixe des LMR d'après des données scientifiques pour faire en sorte que les aliments offerts au Canada soient salubres.

Comme on ne propose pas l'utilisation du produit Fraxiprotec à des fins alimentaires, il n'est pas nécessaire de fixer de LMR pour la souche CFL-A de *B. bassiana*.

3.4 Évaluation de l'exposition cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte de l'exposition cumulative aux pesticides présentant un mécanisme commun de toxicité. Dans le cadre de l'évaluation d'un mécanisme de toxicité commun, l'ARLA tient compte de la taxonomie des AMLA et de la production de métabolites potentiellement toxiques. En ce qui concerne la

présente évaluation, l'ARLA a déterminé que la souche CFL-A de *B. bassiana* partage un mécanisme de toxicité commun avec d'autres souches de *B. bassiana* utilisées comme AMLA; la souche HF23 de *B. bassiana*, la souche PPRI 5339 de *B. bassiana*, la souche GHA de *B. bassiana* et la souche ANT 03 de *B. bassiana*. L'ARLA a conclu que la probabilité d'une exposition non professionnelle découlant de l'utilisation proposée de la souche CFL-A de *B. bassiana* est faible et que, par conséquent, les risques pour la santé découlant d'expositions cumulatives à d'autres produits homologués contenant *B. bassiana* sont acceptables lorsque ces produits sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Le demandeur a soumis une étude comportant une estimation de la concentration environnementale de la souche CFL-A de *B. bassiana* après l'utilisation proposée de Fraxiprotec. Fraxiprotec a été installé dans le dispositif d'autodissémination et le piège deux semaines avant l'échantillonnage des feuilles de six frênes situés à moins d'un mètre du piège. La moyenne calculée était de 7 CFU/feuille.

Le demandeur n'a présenté aucune autre étude portant sur le comportement et le devenir dans l'environnement de la souche CFL-A de *B. bassiana*. Les données (de niveaux II et III) sur le devenir dans l'environnement ne sont normalement pas requises au niveau I; elles deviennent nécessaires lorsqu'on observe d'importants effets toxicologiques chez des organismes non ciblés dans les essais de niveau I.

Beauveria bassiana est l'espèce la plus répandue du genre et a été isolée chez des insectes infectés dans les zones tempérées et tropicales du monde entier. *Beauveria bassiana* a été isolé chez 63 espèces différentes d'insectes recueillies dans diverses régions du Canada. Bien que *B. bassiana* soit reconnu comme un entomopathogène généraliste, certaines souches montrent un degré élevé de spécificité.

Dans l'environnement, *B. bassiana* est présent à l'état naturel dans les sols du monde entier et on peut le trouver à une profondeur de 0 à 5 cm et de 20 à 25 cm dans différents sols arables. Dans 266 échantillons de sol provenant de 86 endroits au Canada, l'une des espèces les plus abondantes de champignon du sol était *B. bassiana* (187 souches). *Beauveria bassiana* a également été isolé dans l'air et même dans l'eau potable provenant des eaux de surface en Norvège. De plus, *B. bassiana* a été isolé dans une variété de plantes et a été identifié comme endophyte.

L'utilisation proposée de Fraxiprotec dans le dispositif d'autodissémination et le piège ne devrait pas entraîner une augmentation significative des concentrations de la souche CFL-A de *B. bassiana* dans l'environnement arboricole des arbres traités. En outre, les spores fongiques sèches non formulées sont sensibles aux rayons ultraviolets et aux températures élevées, facteurs qui sont connus pour avoir un effet négatif sur la persistance des spores et le taux de germination. L'exposition la plus importante concerne les ravageurs cibles et les autres insectes non ciblés qui entrent dans le piège et finissent par en sortir. Cette hausse localisée/ciblée ne devrait pas

entraîner une augmentation significative des concentrations environnementales naturellement présentes de la souche CFL-A de *B. bassiana*. Les oiseaux et les mammifères insectivores peuvent être exposés aux spores de la souche CFL-A de *B. bassiana* après ingestion d'insectes qui sortent du piège.

Les spores fongiques sont hydrophobes par nature; lorsqu'elles sont exposées à l'eau, elles s'agglutinent, réduisant ainsi la surface qui est couverte efficacement. Le contact avec l'eau perturbe également le processus d'infection. L'attachement des spores à l'hôte est une étape importante du processus d'infection. La couche externe des spores possède des protéines de surface hautement organisées, appelées bâtonnets, qui sont principalement responsables de la fixation à l'hôte. Pour que l'infection se développe, la germination doit avoir lieu après la fixation des spores à l'hôte. Lorsque des spores fongiques sèches sont exposées à un habitat aquatique, les nutriments présents dans l'eau sont généralement suffisants pour stimuler la germination des spores après l'absorption d'eau. Une fois qu'une spore a germé, la couche externe est rompue, ce qui réduit les chances de fixation à l'hôte. Le contact avec l'eau réduit donc l'infectivité des spores flottantes.

On propose d'utiliser le produit Fraxiprotec exclusivement dans le dispositif d'autodissémination et le piège contre l'agrile du frêne, particulièrement dans l'environnement arboricole des forêts urbaines, y compris les parcs, les résidences privées et les rues publiques; Fraxiprotec n'est pas destiné à être appliqué directement dans l'eau. L'exposition des milieux aquatiques devrait par conséquent être faible. *Beauveria bassiana* n'est pas considérée comme une espèce aquatique et ne devrait pas croître dans ce milieu.

4.2 Effets sur les espèces non ciblées

L'ARLA utilise une approche à quatre niveaux pour l'étude des pesticides microbiens dans l'environnement. Les études de niveau I sont des études de toxicité aiguë portant sur un maximum de sept grands groupes taxonomiques d'organismes non ciblés, qui sont exposés à une dose représentant un danger maximal ou à une concentration maximale de provocation de l'AMLA. 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 dissipation), ainsi que des études de toxicité aiguë additionnelles de l'AMLA. Les études de niveau III sont des études de toxicité chronique, c'est-à-dire des études sur le cycle de vie et des études de toxicité approfondies, par exemple pour établir la concentration létale à 50 % (CL_{50}) ou la dose létale à 50 % (DL_{50}). Les études de niveau IV sont des études expérimentales de terrain portant sur la toxicité et le devenir qui sont nécessaires pour déterminer s'il y a des effets nocifs dans des conditions d'utilisation réelles.

Le type d'évaluation des risques pour l'environnement effectuée sur les AMLA varie selon le niveau nécessaire d'après les résultats des essais réalisés. Pour de nombreux AMLA, les études de niveau I sont suffisantes pour mener une évaluation des 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 estimées 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 dans le cas où une étude de niveau I révèle des effets nocifs importants pour des organismes non ciblés. Ces études de niveau supérieur fournissent des données supplémentaires qui permettent à l'ARLA d'approfondir les évaluations des risques environnementaux. À défaut d'études axées sur le devenir dans l'environnement ou d'études sur le terrain, on peut effectuer une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer si l'AMLA est susceptible de constituer un risque pour un groupe d'organismes non ciblés.

L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, application directe à la dose maximale d'application) et à des critères d'effet toxicologique sensibles. On calcule le quotient de risque (QR) en divisant l'exposition estimée par une valeur toxicologique appropriée (QR = exposition/toxicité). On compare ensuite ce QR au niveau préoccupant (NP = 1 pour la plupart des espèces, 0,4 pour le risque aigu pour les pollinisateurs, et 2 pour les études sur plaque de verre à l'aide des espèces utiles d'arthropodes pour ces essais standards, *Typhlodromus pyri* et *Aphidius rhopalosiphi*; le NP de 1 est utilisé pour les essais de niveau supérieur à l'aide des espèces d'arthropodes pour ces essais standards et d'autres espèces d'arthropodes.

Si le QR issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au NP, les risques sont jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au NP, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. L'évaluation approfondie prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes (résultats des études sur le devenir dans l'environnement et des études sur le terrain). Elle peut viser à mieux caractériser les risques à partir de travaux de modélisation de l'exposition, des données de surveillance, des résultats d'études sur le terrain ou en mésocosme et des méthodes probabilistes d'évaluation des risques. 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

Une étude réalisée avec la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) a été soumise afin d'évaluer les dangers de cette souche pour les abeilles domestiques. Des justifications scientifiques acceptables ont également été présentées à l'appui des demandes d'exemption visant les essais chez les oiseaux, les mammifères, les arthropodes terrestres (abeilles domestiques comprises) et les végétaux terrestres. Les données fournies dans le cadre des essais de toxicité pour la santé humaine et animale ont été prises en compte afin d'évaluer les dangers pour les mammifères sauvages.

Dans une étude de toxicité par contact de 7 jours, des abeilles domestiques (*Apis mellifera*) ont été exposées à une suspension (eau désionisée; 0,05 % de Tween) de la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) par application topique directe à raison de 2 µL/abeille ($3{,}29 \times 10^6$ conidies viables/µL). L'étude a pris fin au jour 7 lorsque la mortalité des témoins non traités a dépassé 20 %. Les pourcentages de mortalité au jour 6 étaient de 17,5 %, 13,0 %, 20,0 %, 38,0 % et 99,0 % pour les groupes non traités, les témoins avec excipient, le

filtrat stérile, la substance d'essai inactivée et le groupe d'essai, respectivement. La suspension avec dose inactive n'a pas été complètement inactivée, et la viabilité est demeurée à $1{,}69 \times 10^7$ conidies viables/ml. La souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) est donc considérée comme toxique et/ou pathogène pour les abeilles domestiques.

Les résultats des essais sont résumés au tableau 3 de l'annexe I.

Le demandeur a également fourni des justifications scientifiques pour répondre aux exigences des essais sur les oiseaux, les mammifères, les arthropodes non ciblés et les végétaux terrestres pour la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique).

Beauveria bassiana est un entomopathogène naturel qui est omniprésent dans divers milieux terrestres. Une recherche menée dans PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/; en anglais seulement) avec les mots clés « Beauveria bassiana pathogenicity » n'a fait ressortir aucun cas de pathogénicité chez les organismes terrestres non ciblés. La plupart des cas trouvés dans la littérature scientifique portaient sur l'utilisation de *B. bassiana* comme agent de lutte biologique en agriculture, en arboriculture fruitière, en foresterie et en serriculture. On a également signalé la présence de *B. bassiana* en tant qu'endophyte dans les plantes.

Des tests de toxicité sur trois espèces d'oiseaux ont été publiés dans la littérature scientifique, et portaient sur d'autres souches de *B. bassiana*. Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé chez des faisans nourris avec des sauterelles infectées par la souche GHA de *B. bassiana*, chez des crécerelles américaines gavées avec une souche non divulguée de *B. bassiana*, ni chez des poulets nourris avec la souche UNIOESTE 4 de *B. bassiana*. De plus, chez les poulets nourris avec la souche UNIOESTE 4 de *B. bassiana*, les matières fécales ont été recueillies quotidiennement afin de vérifier la présence ou l'absence du champignon après son passage dans le tractus gastro-intestinal des animaux. *Beauveria bassiana* était présent et viable dans les matières fécales des oiseaux jusqu'à 24 heures après l'ingestion, ce qui indique que les spores n'ont pas germé dans l'organisme des oiseaux. Bien que certaines souches de *B. bassiana* produisent de l'oosporéine, un métabolite secondaire qui a été considéré comme toxique pour diverses volailles, le pigment rouge associé à la production d'oosporéine sur les cadavres d'insectes n'a pas été décrit pour la souche CFL-A de *B. bassiana*.

La souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) s'est révélée non toxique et non pathogène chez les rats exposés par voie pulmonaire, et le produit Fraxiprotec n'est pas toxique par voie orale chez le rat.

Bien que la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) soit toxique ou pathogène pour les abeilles à des concentrations élevées, le risque pour les abeilles domestiques est acceptable en raison de l'exposition limitée des abeilles prévue avec l'utilisation exclusive du produit Fraxiprotec dans le dispositif d'autodissémination et le piège. On sait que les abeilles butinent les fleurs des frênes, mais Fraxiprotec ne sera pas utilisé pendant la floraison, ce qui réduit l'incidence d'une exposition accidentelle des abeilles. Néanmoins, un piégeage accidentel limité peut se produire, entraînant le retour des abeilles à la ruche avec des conidies de la souche CFL-A de *B. bassiana*. Cependant, la croissance des conidies serait limitée par les températures prévalentes dans la ruche, car l'AMLA ne devrait pas se développer à une température de 32 °C

ou plus, et le comportement d'autotoilettage de ces insectes devrait réduire la quantité de conidies apportées dans la ruche. De plus, l'ordre social de la colonie fait en sorte que les individus malades ou morts sont rapidement éliminés, ce qui réduit l'exposition des autres membres de la colonie.

En outre, même si *B. bassiana* est bien connu pour sa capacité à infecter et à tuer une grande variété d'insectes, les pièges contenant le produit Fraxiprotec sont placés hauts dans le couvert des arbres, vers le périmètre extérieur des cimes et non contre les branches ou le tronc. Les données de surveillance ont confirmé que les abeilles, les parasitoïdes et d'autres espèces utiles telles que la coccinelle pénètrent rarement dans les pièges. Cependant, le couvert des arbres est l'habitat de nombreux lépidoptères nuisibles sur le plan économique et un grand nombre de captures involontaires dans les pièges comprenaient des diptères et des lépidoptères. De plus, dans une étude publiée, on a observé de faibles taux de mortalité lorsque la souche CFL-A de *B. bassiana* a été testée sur la coccinelle.

Beauveria bassiana peut coloniser les végétaux de manière endophytique dans divers tissus et peut favoriser la croissance des végétaux. Les endophytes fongiques peuvent vivre dans les végétaux sans causer de dommages évidents à leur hôte. *Beauveria bassiana* a été isolé dans de nombreux végétaux colonisés naturellement ainsi qu'après son inoculation dans le maïs. En outre, il a été rapporté que *B. bassiana* ayant colonisé de manière endophyte des plants de fraises peut persister jusqu'à neuf semaines dans divers tissus, favorisant même la croissance des fraisiers. Par ailleurs, le produit Fraxiprotec ne se diffuse pas dans l'environnement, mais est plutôt enfermé dans un dispositif d'autodissémination et un piège, ce qui limite l'exposition des végétaux non ciblés.

À la lumière des renseignements disponibles sur les propriétés biologiques de la souche CFL-A de *B. bassiana*, l'absence d'effets documentés sur les organismes terrestres non ciblés et l'exposition environnementale minimale prévue à la suite de l'utilisation exclusive du produit Fraxiprotec contenu dans le dispositif d'autodissémination et le piège, les risques pour les oiseaux et les mammifères sauvages ainsi que pour les arthropodes et les végétaux terrestres non ciblés sont jugés acceptables. Bien qu'une pathogénicité et/ou une toxicité de contact pour les abeilles domestiques aient été observées en laboratoire à des concentrations élevées de la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) et que des effets indésirables aient été observés chez d'autres arthropodes terrestres vivant dans l'environnement arboricole (coléoptères et papillons de nuit par exemple), les risques pour les abeilles domestiques et les arthropodes terrestres non ciblés sont acceptables en raison du faible degré d'exposition prévu lorsque le produit Fraxiprotec est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. En outre, les formulants contenus dans le produit Fraxiprotec ne devraient pas contribuer à la toxicité potentielle de ce produit.

4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques

Aucune étude n'a été soumise concernant les risques présentés par la souche CFL-A de *B. bassiana* pour les organismes aquatiques non ciblés. Des justifications scientifiques ont été fournies afin de répondre aux exigences d'études sur la toxicité et la pathogénicité de la souche CFL-A de *B. bassiana* pour les poissons d'eau douce, les poissons estuariens et marins, ainsi que les arthropodes et les végétaux aquatiques.

Une recherche effectuée par le demandeur dans la documentation scientifique évaluée par des pairs n'a révélé aucun cas où *B. bassiana* avait eu un effet infectieux ou pathogène sur des poissons d'eau douce, estuariens ou marins, ou sur des arthropodes ou des végétaux aquatiques. L'habitat principal des espèces du genre *Beauveria* est le sol, à partir duquel elles peuvent naturellement et continuellement pénétrer dans les masses d'eau par le ruissellement, par le dépôt des poussières présentes dans l'air et par des cadavres d'insectes infectés. *Beauveria bassiana* n'est pas considéré comme une espèce aquatique et ne devrait pas proliférer dans ce milieu. Les spores fongiques sèches ont tendance à être hydrophobes, et le contact avec l'eau réduit l'infectivité des spores flottantes. De plus, l'utilisation de Fraxiprotec uniquement dans le dispositif d'autodissémination et le piège réduit considérablement l'exposition possible des cours d'eau, et toute augmentation des concentrations de la souche CFL-A de *B. bassiana* dans l'eau devrait être minime.

Une recherche effectuée par l'ARLA dans PubMed avec les mots clés « beauveria bassiana pathogenicity » en anglais n'a fait ressortir aucune pathogénicité pour les organismes aquatiques non ciblés.

À la lumière des renseignements disponibles sur les propriétés biologiques de la souche CFL-A de *B. bassiana*, l'absence d'effets documentés sur les organismes aquatiques non ciblés et l'exposition environnementale minimale prévue à la suite de l'utilisation de la souche CFL-A de *B. bassiana* contenue dans le dispositif d'autodissémination et le piège, les risques pour les organismes aquatiques sont jugés acceptables. En outre, les formulants contenus dans le produit Fraxiprotec ne devraient pas contribuer à la toxicité potentielle de la préparation commerciale.

4.3 Rapports d'incident touchant l'environnement

En date du 2 juin 2021, l'ARLA n'avait reçu aucun rapport d'incident environnemental mettant en cause la souche CFL-A de *B. bassiana.*

5.0 Valeur

Des études en laboratoire et des essais sur le terrain ont démontré que le produit Fraxiprotec peut infecter les agriles du frêne adultes avec des conidies de la souche CFL-A de *B. bassiana*, entraînant la mort de ces adultes, et que les adultes infectés peuvent transférer des spores à d'autres adultes lors de l'accouplement avant de mourir, ce qui entraîne une réduction des populations d'agriles du frêne. La réduction du nombre d'agriles du frêne adultes réduira le taux de reproduction de la population, diminuant ainsi les niveaux d'infestation et les taux de dépérissement et de mortalité des frênes.

Il n'existe que quelques produits antiparasitaires homologués contre l'agrile du frêne, chacun contenant l'un des trois principes actifs suivants : l'acéphate (groupe 1B du mode d'action de l'IRAC), l'azadirachtine (groupe UN) ou l'imidaclopride (groupe 4A). Ces principes actifs sont des insecticides systémiques et les préparations commerciales sont homologuées comme implants ou injection dans le tronc des arbres , ciblant principalement les larves qui se nourrissent sous l'écorce. Fraxiprotec offre un nouveau mode d'action contre les agriles du frêne adultes et est complémentaire aux autres produits chimiques classiques homologués, ciblant un stade de vie différent.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

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

Dans le cadre de l'examen, la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) et le produit Fraxiprotec ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03[5] de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a conclu que la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique) et le produit Fraxiprotec ne répondent pas aux critères de la voie 1 parce que les principes actifs sont des organismes biologiques et ne sont donc pas soumis aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et la toxicité des produits de lutte chimique.

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

Dans le cadre de l'examen, les contaminants présents dans le produit de qualité technique ainsi que les formulants et contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans les Parties 1 et 3 de la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*[6]. Cette liste, qui est utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA, est fondée sur les

---

5 Directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire pour la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.*

6 TR/2005-114, dernière modification le 25 juin 2008. Voir le site Web de la législation (Justice), Règlements codifiés, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

7 Avis d'intention NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle* Loi sur les produits antiparasitaires.

politiques et la réglementation en vigueur, notamment la Politique de gestion des substances toxiques et la politique sur les formulants[8] et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone et les halocarbures de remplacement* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA est parvenue à la conclusion suivante :

- La souche CFL-A de *Beauveria bassiana* (principe actif de qualité technique) et le produit Fraxiprotec ne contiennent aucun des formulants ou contaminants mentionnés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.*

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

7.0 Décision réglementaire proposée

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation de la souche CFL-A de *Beauveria bassiana* (principe actif de qualité technique) et du produit Fraxiprotec, qui contient la souche CFL-A de *B. bassiana* comme principe actif de qualité technique, pour réduire les populations d'agrile du frêne et protéger les frênes contre cette espèce nuisible et envahissante.

Une évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits antiparasitaires ont une valeur et ne posent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

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

Liste des abréviations

°C	degré Celsius
ADN	acide désoxyribonucléique
ADNr	acide désoxyribonucléique ribosomal
ADIC	Autorité de dépôt internationale du Canada
AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CFU	unité formatrice de colonies
CIM	cote d'irritation maximale
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
CMM	cote moyenne maximale
DL_{50}	dose létale à 50 %
g	gramme
h	heure
IRAC	Insecticide Resistance Action Committee
kg	kilogramme
LMR	limite maximale de résidus
mg	milligramme
ml	millilitre
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health
NP	niveau préoccupant
p.c.	poids corporel
QR	quotient de risque

Annexe I Tableaux

Tableau 1 Profil de toxicité de la souche CFL-A de *Beauveria bassiana* (principe actif de qualité technique)

Les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes, sauf indication contraire, et dans ce cas, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules.

Type d'étude, animal et nº de document de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité et pathogénicité[1] aiguës par instillation pulmonaire, 22 jours Rats Sprague-Dawley Nº de l'ARLA 3031553	La DL_{50} aiguë par voie pulmonaire était supérieure à $3{,}28 \times 10^8$ CFU/rat. **Faible toxicité.** Non infectieux par instillation pulmonaire.

[1] La substance à l'étude était la souche CFL-A de *B. bassiana* en suspension liquide et elle est considérée comme étant équivalente à la souche CFL-A de *B. bassiana* (principe actif de qualité technique).

Tableau 2 Profil de toxicité du produit Fraxiprotec

Les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes, sauf indication contraire, et dans ce cas, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virg

Type d'étude, animal et nº de document de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale[1] Rat Nº de l'ARLA 3031397	DL_{50} par voie orale (femelles) > 5 000 mg/kg p.c.; $1{,}1 \times 10^9$ CFU/rat **Faible toxicité**
Irritation cutanée, 72 heures[1] Lapins néo-zélandais blancs (femelles) Nº de l'ARLA 3031390	Irritation cutanée minime (CIM[2], 1 heure = 1/8; CMM[3] = 0,1/8)
Irritation oculaire, 72 heures[1] Lapins néo-zélandais blancs (femelles) Nº de l'ARLA 3031396	Irritation oculaire minime (CIM[2], 24 heures = 3,33/110; CMM[3] = 0,89/110)
Justification d'exemption pour les essais de toxicité par inhalation (spores sèches) Nº de l'ARLA 3176637	**Très forte toxicité aiguë[4]**

[1] La substance à l'étude était un sachet de la souche CFL-A de *B. bassiana* ($1{,}1 \times 10^{10}$ CFU/g), ce qui était jugé équivalent au produit Fraxiprotec.
[2] CIM = cote d'irritation maximale (moyenne).
[3] CMM = cote moyenne maximale à 24, 48 et 72 heures.

[4] En l'absence de données d'essai, les formulations de spores sèches de la souche CFL-A de *B. bassiana* sont considérées comme présentant une très forte toxicité aiguë.

Tableau 3 Toxicité de la souche CFL-A de *Beauveria bassiana* (principe actif de qualité technique) pour les espèces non ciblées

Organisme	Exposition	Effets notables et commentaires	Référence (nº de l'ARLA)
Organismes terrestres			
Invertébrés			
Arthropodes			
Abeille domestique (*Apis mellifera*), jeune adulte	Par contact – $3{,}29 \times 10^9$ conidies viables/ml dans le l'eau désionisée et du Tween à 0,05 %.	L'étude a pris fin le jour 7, alors que le taux de mortalité dans le groupe témoin négatif dépassait 20 %. La suspension avec dose inactive n'était pas complètement inactivée, et la viabilité est restée à 1 %. Par rapport au groupe témoin, on a constaté des hausses significatives de la mortalité dans les groupes d'essai exposés au principe actif ($6{,}58 \times 10^6$ conidies viables/abeille). **TOXIQUE ET/OU PATHOGÈNE**	3176625

Références

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

1.0 Propriétés et utilisations du principe actif

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3031352	2019, *M2 Product Characterization and Analysis*, DACO M2, DACO: M2.0,M2.1,M2.10,M2.10.1,M2.10.2,M2.10.3,M2.11,M2.12,M2.2,M2.3,M2.4,M2.5,M2.6,M2.7,M2.7.1,M2.7.2,M2.7.3,M2.8,M2.9,M2.9.1,M2.9.2,M2.9.3 CBI
3031353	2012, Host specificity in biological control: insights from opportunistic pathogens, DACO: M2.14
3031355	2018, Quantification of beauvericin in inoculated pouches by LC/MS-TOF, DACO: M2.14 CBI
3031356	2018, Quantification of beauvericin in YPD-broth by LC/MS-TOF, DACO: M2.14 CBI
3031357	2019, Quantification of beauvericin in *Agrilus planipennis* by LC/MS-TOF, DACO: M2.14 CBI
3031365	2013, *Beauveria bassiana*: Status, Mode of action, Applications and Safety issues, DACO: M2.14
3031370	2011, Occupational exposure to microorganisms used as biocontrol agents in plant production, DACO: M2.14
3031371	2008, Assessment of skin and eye irritation of 14 products under the stepwise approach of the OECD, DACO: M2.14
3031374	2015, Improving mycoinsecticides for insect biological control, DACO: M2.14
3031378	2008, Efficacy of *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. against the tarnished plant bug, *Lygus lineolaris* L., in strawberries, DACO: M2.14
3031383	2000, Are There any Risks in Using Entomopathogenic Fungi for Pest Control, with Particular Reference to the Bioactive Metabolites of *Metarhizium*, *Tolypocladium* and *Beauveria* species, DACO: M2.14
3031387	2018, Budapest treaty on the international recognition of the deposit of microorganisms for the purposes of patent procedure, DACO: M2.14
3031388	2007, Review on safety of the entomopathogenic fungi *Beauveria bassiana* and *Beauveria brongniartii*, DACO: M2.14
3031529	2005, Strain selection of a fungal entomopathogen, *Beauveria bassiana*, for control of plant bugs (*Lygus* spp.) (Heteroptera: Miridae), DACO: M2.14
3031531	2012, Towards the Development of an Autocontamination Trap System to Manage Populations of Emerald Ash Borer (Coleoptera: Buprestidae) With the Native Entomopathogenic Fungus, *Beauveria bassiana*, DACO: M2.14
3031537	2011, Phylogeny and systematics of the anamorphic, entomopathogenic genus *Beauveria*, DACO: M2.14
3031539	2009, Differentiation of entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* (Ascomycetes: Hypocreales) isolates by PCR-RFLP, DACO: M2.14

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3031544	2017, Susceptibility of *Dendroctonus simplex* to Hypocreales fungi: towards the development of a biological control strategy, DACO: M2.14
3098402	2020, M2.9.2 Évaluation de l'efficacité et garantie du produit , DACO: M2.9.2 CBI
3098403	2020, M2.11 Stabilité à l'entreposage, DACO: M2.11 CBI
3098492	2020, M2.11 Stabilité à l'entreposage, DACO: M2.11 CBI
3098496	2011, Phylogeny and systematics of the anamorphic, entomopathogenic genus *Beauveria*, DACO: M2.14
3098497	2020, M2.7.1 Origine, dérivation et identification des agents microbiens de lutte antiparasitaire, DACO: M2.7.1 CBI
3098499	2020, M2.8c Assurance de la qualité, DACO: M2.8 CBI
3098500	2020, M2.8c Assurance de la qualité Flowchart, DACO: M2.8 CBI
3098501	2020, M2.9.1 Spécifications du produit, DACO: M2.9.1 CBI
3098503	2020, M2.9.3 Ingrédients non intentionnels, DACO: M2.9.3 CBI
3156677	2020, M2.9.2 Potency Estimation and Product Guarantee *Beauveria bassiana* CFL-A, DACO: M2.9.2 CBI
3156678	2020, M2.10.1b Active Ingredient or MPCA *Beauveria bassiana* CFL-A, DACO: M2.10.1 CBI
3156679	2020, M2.12 Summary of Physical and Chemical Properties *Beauveria bassiana* CFL-A, DACO: M2.12 CBI
3156686	2020, M2.9.2 Potency Estimation and Product Guarantee Fraxiprotec, DACO: M2.9.2 CBI
3156687	2020, M2.11 Storage Stability Testing Fraxiprotec, DACO: M2.11 CBI
3156688	2020, M2.12 Summary of Physical Fraxiprotec, DACO: M2.12 CBI
3191588	2021, TGAI M2.8a Preservation and Maintenance of the Production Strain, DACO: M2.8 CBI
3191589	2021, TGAI M2.9.3 Unintentional Ingredients, DACO: M2.9.3 CBI
3176618	2017, Effect of the temperature on the hyphal growth of *Beauveria bassiana* CFL-A, DACO: M9.9
3247480	2021, New Address, DACO: M2.1,M2.2,M2.3
3254385	2021, Response deficiency EP 20210720, DACO: M1.1,M2.9.2,M2.9.3

2.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3031368	2018, *Beauveria bassiana* CFL-A pouch: Acute Oral Toxity - Up-And-Down Procedure in Rats, DACO: M2.14 CBI
3031553	2018, *Beauveria bassiana* CFL-A-Liquid suspension: An Acute Pulmonary Toxicity/Pathogenicity Study in Rats - OPPTS 885.3150, DACO: M4.2.3

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3031554	2018, *Beauveria bassiana* CFL-A-Liquid suspension: An Acute Pulmonary Toxicity/Pathogenicity Study in Rats - OPPTS 885.3150. (M4.2.3 TGAI), DACO: M4.9
3031555	2019, Emerald Ash Borer - Latest Information - Canadian Food Inspection Agency, DACO: M4.9
3031556	2002, Human deep tissue infection with an entomopathogenic *Beauveria* species, DACO: M4.9
3031557	2005, Fungal Types and Concentrations from Settled Dust in Normal Residences, DACO: M4.9
3031558	2006, *Beauveria bassiana* (Bals.-Criv.) Vuillii A biocontrol agent with more than 100 years of history of safe use, DACO: M4.9
3031559	2018, *Beauveria bassiana* CFL-A pouch: Primary Eye Irritation in Rabbits - OPPTS 870.240., DACO: M4.9
3031560	2018, *Beauveria bassiana* CFL-A pouch: Acute Oral Toxicity - Up-And-Down Procedure in Rats - OPPTS 870.1100, DACO: M4.9
3031561	2011, Occupational exposure to microorganisms used as biocontrol agents in plant production, DACO: M4.9
3031562	2007, Human exposure to airborne fungi from genera used as biocontrol agents in plant production, DACO: M4.9
3031563	2017, Effect of the temperature on the hyphal growth of *Beauveria bassiana* CFL-A, DACO: M4.9
3031564	2000, Are there any risks in using entomopathogenic fungi for pest control, with particular reference to the bioactive metabolites of *Metarhizium*, *Tolypocladium* and *Beauveria* species?, DACO: M4.9
3031565	2004, Disseminated *Beauveria bassiana* Infection in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia, DACO: M4.9
3031566	2016, Guidance for Waiving Acute Dermal Toxicity Tests for Pesticide Formulations & Supporting Retrospective Analysis, DACO: M4.9
3031567	2019, Emerald Ash Borer Program, DACO: M4.9
3031613	2010, *Beauveria bassiana* strains 447, ATCC74040, GHA and HF23 - Summary Document, DACO: M12.5
3031614	2000, *Beauveria bassiana* strain ATCC 74040 (128818) Technical Document, DACO: M12.5
3031615	2000, *Beauveria bassiana* strain GHA (128924) Technical Document, DACO: M12.5
3031616	2006, *Beauveria bassiana* HF23 - Biopesticide Registration Action Document - (PC Code 090305), DACO: M12.5

3.0 Environnement

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3031358	2013, Can Insects Develop Resistance to Insect Pathogenic Fungi, DACO: M2.14
3031359	2019, Emerald Ash Borer, DACO: M2.14
3031360	2015, Tolerance of entomopathogenic fungi to ultraviolet radiation: a review on screening of strains and their formulation, DACO: M2.14
3031361	2015, Susceptibility of the Japanese beetle, *Popillia japonica* (Newman) (Coleoptera: Scarabaeidae), to entomopathogenic Hypocreales fungi, DACO: M2.14
3031363	2017, International Form IDAC/BP/4 *Beauveria bassiana* CFL-A, DACO: M2.14
3031364	2014, A molecular tool for detection and tracking of a potential indigenous *Beauveria bassiana* strain for managing emerald ash borer populations in Canada, DACO: M2.14
3031365	2013, *Beauveria bassiana*: Status, Mode of action, Applications and Safety issues, DACO: M2.14
3031366	2008, Selection for resistance to a fungal pathogen in *Drosophila melanogaster*, DACO: M2.14
3031367	2005, Strain selection of a fungal entomopathogen, *Beauveria bassiana*, for control of plant bugs (*Lygus* spp.) (Heteroptera: Miridae), DACO: M2.14
3031369	2012, Towards the Development of an Autocontamination Trap System to Manage Populations of Emerald Ash Borer (Coleoptera: Buprestidae) With the Native Entomopathogenic Fungus, *Beauveria bassiana*, DACO: M2.14
3031370	2011, Occupational exposure to microorganisms used as biocontrol agents in plant production, DACO: M2.14
3031372	2010, Secondary metabolites from entomopathogenic Hypocrealean fungi, DACO: M2.14
3031373	2015, Susceptibility of Cabbage Maggot Larvae (Diptera: *Anthomyiidae*) to Hypocreales Entomopathogenic Fungi, DACO: M2.14
3031374	2015, Improving mycoinsecticides for insect biological control, DACO: M2.14
3031375	2011, Phylogeny and systematics of the anamorphic, entomopathogenic genus *Beauveria*, DACO: M2.14
3031376	2008, Biorational insecticides in pest management, DACO: M2.14
3031377	2009, Differentiation of entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* (Ascomycetes: Hypocreales) isolates by PCR-RFLP, DACO: M2.14
3031378	2008, Efficacy of *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. against the tarnished plant bug, *Lygus lineolaris* L., in strawberries, DACO: M2.14
3031379	2008, Efficacy of *Beauveria bassiana* against the strawberry pests, *Lygus lineolaris*, *Anthonomus signatus* and *Otiorhynchus ovatus*, DACO: M2.14
3031380	2011, Identification of factors to optimize the production of *Beauveria bassiana* and impacts on virulence, DACO: M2.14
3031381	2017, Susceptibility of *Dendroctonus simplex* to Hypocreales fungi: towards the development of a biological control strategy, DACO: M2.14

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3031382	2019, Horizontal transmission of the entomopathogenic fungal isolate INRS-242 of *Beauveria bassiana* in emerald ash borer, *Agrilus planipennis* Fairmaire, DACO: M2.14
3031383	2000, Are There any Risks in Using Entomopathogenic Fungi for Pest Control, with Particular Reference to the Bioactive Metabolites of *Metarhizium*, *Tolypocladium* and *Beauveria* species, DACO: M2.14
3031384	2005, Biochemical and molecular characteristics of indigenous strains of the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* of Central India, DACO: M2.14
3031385	2007, Potential of *Beauveria bassiana* (Hyphomycetes: Moniliales) for controlling the white pine weevil, *Pissodes strobi* (Col., Curculionidae), DACO: M2.14
3031386	2013, Diversity analysis of *Beauveria bassiana* isolated from infected silkworm in southwest China based on molecular data and morphological features of colony, DACO: M2.14
3031387	2018, Budapest treaty on the international recognition of the deposit of microorganisms for the purposes of patent procedure, DACO: M2.14
3031388	2007, Review on safety of the entomopathogenic fungi *Beauveria bassiana* and *Beauveria brongniartii*, DACO: M2.14

4.0 Valeur

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3031450	2019, M10 Value, DACO: M10.0, M10.1, M10.2, M10.2.1, M10.2.2, M10.3, M10.3.1, M10.3.2, M10.3.2.1, M10.3.2.2, M10.4, M10.4.1, M10.4.2, M10.4.3, M10.4.4
3031474	Lyons DB, Lavallee R, Kyei-Poku G, Van Frankenhuyzen K, Johny S, Guertin C, Francese JA, Jones GC, and Blais M, 2012, Towards the Development of an Autocontamination Trap System to Manage Populations of Emerald Ash Borer (Coleoptera: Buprestidae) With the Native Entomopathogenic Fungus, *Beauveria bassiana*, Journal of Economic Entomology 105(6): 1929-1939, DACO: M10.5
3065896	Srei N, Lavallee R, and Guertin C, 2019, Horizontal Transmission of the Entomopathogenic Fungal Isolate INRS-242 of *Beauveria bassiana* (Hypocreales: Cordycipitaceae) in Emerald Ash Borer, *Agrilus planipennis* (Coleoptera: Buprestidae), Journal of Economic Entomology in press (published online 16 October 2019, doi: 10.1093/jee/toz256), DACO: M10.5

B. Autres renseignements

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3276229	2019, Behavior of nursing *Apis mellifera* after application of entomopathogenic fungi to control Varroa destructor DACO: M9.5.1
3276231	1998, Assessment of *Beauveria bassiana* Sprays for Control of Diamondback Moth (Lepidoptera: Plutellidae) on Crucifers, DACO: M9.5.1
3276238	2020, *Metarhizium anisopliae* and *Beauveria bassiana*: Pathogenicity, Horizontal Transmission, and Their Effects on Reproductive Potential of *Thaumatotibia leucotreta* (Lepidoptera: Tortricidae), DACO: M2.14