Projet de décision d'homologation PRD2022-12

# Virus atténué de la marbrure du concombre, souche ON BM3; AI Bio10, et Cuc GUARD

*(also available in English)*

**Le 15 septembre 2022**

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 : H113-9/2022-12F (publication imprimée)
H113-9/2022-12F-PDF (version PDF)

**© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2022**

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 le virus atténué de la marbrure du concombre, souche ON-BM3; Al-Bio10 ... 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada ... 1
Qu'est-ce que le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10? ... 2
Considérations relatives à la santé ... 2
Considérations relatives à l'environnement ... 4
Considérations relatives à la valeur ... 4
Mesures de réduction des risques ... 5
Prochaines étapes ... 5
Autres renseignements ... 6
CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 et Cuc-GUARD ... 7
1.0 Propriétés et utilisations du principe actif ... 7
1.1 Description du principe actif ... 7
1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale ... 8
1.3 Mode d'emploi ... 8
1.4 Mode d'action ... 8
2.0 Méthodes d'analyse ... 9
2.1 Méthodes d'identification du microorganisme ... 9
2.2 Méthodes pour établir la pureté de la souche ... 9
2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du matériel fabriqué utilisé pour la production des produits formulés ... 9
2.4 Méthodes d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents ... 9
2.5 Méthodes de détermination des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué ... 9
2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de vie du microorganisme ... 10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale ... 10
3.1 Sommaire des données relatives à la toxicité et à l'infectivité ... 10
3.1.1 Essais ... 10
3.1.2 Renseignements supplémentaires ... 10
3.1.3 Rapports d'incidents liés à la santé humaine et animale ... 11
3.1.4 Analyse des dangers ... 11
3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel et à l'exposition occasionnelle ... 12
3.2.1 Exposition et risques pendant et après l'application ... 12
3.3 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes ... 13
3.3.1 Aliments ... 13
3.3.2 Eau potable ... 13
3.3.3 Risques aigus et chroniques associés à l'exposition par le régime alimentaire des sous-populations sensibles ... 14
3.3.4 Exposition globale et risques connexes ... 14
3.3.5 Limites maximales de résidus ... 15

3.4 Évaluation cumulative ..... 15
4.0 Effets sur l'environnement ..... 15
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement ..... 15
4.2 Effets sur les espèces non ciblées ..... 16
4.2.1 Effets sur les organismes terrestres et aquatiques ..... 17
4.3 Rapports d'incident liés à l'environnement ..... 19
5.0 Valeur ..... 19
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires ..... 20
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques ..... 20
6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement ..... 20
7.0 Décision réglementaire proposée ..... 21
Liste des abréviations ..... 22
Annexe I Tableaux et figures ..... 23
Tableau 1 Liste des utilisations acceptées ..... 23
Références ..... 24

# Aperçu

## Projet de décision d'homologation concernant le virus atténué de la marbrure du concombre, souche ON-BM3; Al-Bio10

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 du virus atténué de la marbrure du concombre (CGMMV), souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et de Cuc-GUARD, qui contient comme principe actif de qualité technique le CGMMV, souche ON-BM3; Al-Bio10, dans le but de protéger les plants de concombre des formes virulentes du CGMMV.

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

Le présent Aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'Évaluation scientifique qui suit fournit des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et l'environnement ainsi que sur la valeur du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 et de Cuc-GUARD.

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

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

---

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

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

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

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 et de Cuc-GUARD, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] dans lequel il présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision et sa réponse à ces commentaires.

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

## Qu'est-ce que le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10?

Le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 est une forme modifiée du CGMMV qui protège les concombres de serre des formes agressives du virus par protection croisée, un mécanisme de défense des plantes contre les infections virales.

## Considérations relatives à la santé

### Les utilisations approuvées du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 peuvent-elles nuire à la santé humaine?

**Le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 est peu susceptible d'affecter la santé si Cuc-CUARD est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.**

Une exposition au CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 peut se produire lors de la manipulation et de l'application de Cuc-GUARD. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, plusieurs facteurs importants sont pris en compte :

- 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;
- les concentrations auxquelles les gens pourraient être exposés comparativement à l'exposition à d'autres isolats du microorganisme présents naturellement dans l'environnement.

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

[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*.

Des articles scientifiques publiés ont été présentés pour justifier l'absence d'essais de toxicité et de pathogénicité. Le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et Cuc-GUARD sont considérés comme peu toxiques par voie orale, pulmonaire et cutanée, et l'agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA) n'est pas considéré comme infectieux ou pathogène. La préparation commerciale et le principe actif de qualité technique sont considérés comme des irritants pour les yeux et la peau et comme des sensibilisants potentiels.

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

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

Il est possible que des résidus du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 se trouvent sur les cultures traitées au moment de la récolte. Toutefois, le principe actif de qualité technique et la préparation commerciale sont tous deux considérés comme peu toxiques, et l'AMLA n'est pas considéré comme infectieux ou pathogène. De plus, il est peu probable que le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 contamine l'eau potable, puisque l'étiquette de Cuc-GUARD indique les mesures d'atténuation à suivre pour limiter une telle contamination découlant des utilisations proposées du produit. 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 aînés.

**Risques professionnels liés à la manipulation de Cuc-GUARD**

**Les risques professionnels sont acceptables lorsque Cuc-GUARD est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, lequel comprend des mesures de protection.**

Les travailleurs qui manipulent Cuc-GUARD peuvent entrer en contact direct avec le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 par contact direct avec la peau ou les yeux, ou par inhalation. L'étiquette du produit indique que, pour se protéger, les travailleurs doivent porter un équipement de protection individuelle (EPI), notamment une chemise à manches longues, un pantalon long, des lunettes de protection, des gants imperméables à l'eau, des chaussettes et des chaussures, ainsi qu'un appareil de protection respiratoire à masque filtrant avec filtre N, R ou P approuvé par le NIOSH. L'étiquette du produit comprend également des mesures pour restreindre l'accès à la zone traitée pendant quatre heures ou jusqu'à ce que la pulvérisation se soit déposée. Les risques en milieu professionnel sont acceptables lorsque les mises en garde figurant sur l'étiquette sont respectées.

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

**Le risque estimatif lié à l'exposition non professionnelle est acceptable.**

La seule utilisation commerciale proposée pour Cuc-GUARD est la pulvérisation à haute pression dans des serres. L'exposition résidentielle et non professionnelle à Cuc-GUARD devrait donc être faible si le produit est utilisé conformément au mode d'emploi qui figure sur l'étiquette. Par conséquent, les risques pour les résidents et le grand public sont acceptables.

## Considérations relatives à l'environnement

### Qu'arrive-t-il lorsque le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 est introduit dans l'environnement?

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

Le CGMMV est un agent phytopathogène qui provoque une maladie chez le concombre et d'autres cucurbitacées. Le virus appartient au genre *Tobamovirus* de la famille des Virgaviridae. Depuis sa première description en 1935, en Angleterre, le CGMMV s'est répandu dans le monde entier : on le trouve maintenant dans d'autres régions d'Europe, en Asie, en Australie, en Afrique et en Amérique du Nord. Les virions stables du CGMMV permettent au virus de se propager facilement par contact; il a par ailleurs été démontré qu'ils demeurent longtemps infectieux sur les surfaces contaminées.

À la suite de l'utilisation proposée du produit dans les serres, on s'attend à une exposition environnementale minimale au CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10.

Des articles scientifiques publiés ont été présentés pour justifier l'absence d'essais de toxicité et de pathogénicité chez les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les arthropodes terrestres et aquatiques, les abeilles domestiques, les invertébrés non arthropodes, les microorganismes, et les plantes terrestres et aquatiques. Bien que l'AMLA puisse être infectieux pour certaines plantes non ciblées, il ne devrait pas provoquer de maladie importante chez ces plantes. Le principe actif de qualité technique et la préparation commerciale sont considérés comme peu toxiques et non pathogènes ou infectieux pour d'autres organismes non ciblés. De plus, l'exposition à l'environnement extérieur devrait être minime puisque l'emploi est limité aux serres; par conséquent, on ne s'attend pas à ce que les organismes non ciblés subissent des effets néfastes importants.

D'après un examen critique des données et des articles scientifiques publiés présentés par le demandeur, les risques pour les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les arthropodes terrestres et aquatiques, les abeilles domestiques, les invertébrés non arthropodes, les microorganismes, et les plantes terrestres et aquatiques sont acceptables lorsque Cuc-GUARD est appliqué conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

## Considérations relatives à la valeur

### Quelle est la valeur de Cuc-GUARD?

### Cuc-GUARD protège les concombres de serre contre les souches agressives du CGMMV.

Le CGMMV est un agent pathogène qui provoque une maladie grave chez le concombre cultivé en serre. Le virus est relativement récent et se propage rapidement au Canada; il entraîne une réduction du rendement, de la qualité et de la valeur marchande des cultures.

Il n'existe actuellement aucun produit pour lutter contre cette maladie, et les producteurs comptent sur les pratiques d'assainissement des serres pour empêcher la présence du virus et prévenir l'infection des plants de concombres. Cuc-GUARD est compatible avec les pratiques actuelles de lutte intégrée contre les parasites en serre.

## Mesures de réduction des risques

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

Voici les principales mesures proposées sur l'étiquette du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et de la préparation commerciale Cuc-GUARD pour réduire les risques possibles relevés dans le cadre de l'évaluation.

### Principales mesures de réduction des risques – Santé humaine

Les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL », « ATTENTION : IRRITANT POUR LES YEUX » et « ATTENTION : IRRITANT POUR LA PEAU » apparaissent dans l'aire d'affichage principale des étiquettes. Tout travailleur qui manipule ou applique Cuc-GUARD doit porter une chemise à manches longues, un pantalon long, des lunettes de protection, des gants imperméables à l'eau, des chaussettes et des chaussures, ainsi qu'un appareil de protection respiratoire à masque filtrant avec filtre N, R ou P approuvé par le NIOSH. En outre, il est interdit aux travailleurs non protégés de pénétrer dans les sites traités au cours de l'application et pendant les quatre heures suivantes, ou jusqu'à ce que le produit pulvérisé soit sec.

### Principales mesures de réduction des risques – Environnement

L'étiquette de la préparation commerciale comporte des mises en garde qui visent à réduire le risque de contamination des systèmes aquatiques liée à l'utilisation de Cuc-GUARD.

## Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 et de Cuc-GUARD, 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 suivant sa date de parution. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées figurent en page couverture. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet de la décision proposée et sa réponse à ces commentaires.

## Autres renseignements

Une fois que Santé Canada aura pris sa décision concernant l'homologation du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 et de Cuc-GUARD, il publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'Évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités dans le présent document de consultation seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA. Pour obtenir des précisions, veuillez communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

# Évaluation scientifique

## CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 et Cuc-GUARD

## 1.0 Propriétés et utilisations du principe actif

### 1.1 Description du principe actif

| | |
|---|---|
| **Microorganisme actif** | CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 |
| **Utilité** | Lutte contre le virus de la marbrure du concombre, une maladie non parasitaire des végétaux |
| **Nom scientifique** | *Virus de la marbrure du concombre* |
| **Désignation taxonomique[1]** | |
| **Domaine** | Virus |
| **Clade** | Riboviria |
| **Règne** | Orthornavirae |
| **Phylum** | Kitrinoviricota |
| **Classe** | Alsuviricetes |
| **Ordre** | Martellivirales |
| **Famille** | Virgaviridae |
| **Genre** | *Tobamovirus* |
| **Espèce** | *Virus de la marbrure du concombre* |
| **Souche** | ON-BM3; Al-Bio10 |
| **Renseignements sur le brevet** | Brevet canadien<br>Demande de brevet : CA 3017465<br>Titre en français : Contrôle biologique du virus de la mosaïque à marbrure verte du concombre<br>Date de dépôt : 14 septembre 2018<br>Date de mise à la disposition du public : 4 mars 2020<br>Date de publication : Non encore publié<br><br>Brevet américain<br>N° de publication : US 2020/0087676 A1<br>Titre de l'invention : Biological Control of Cucumber green mottle mosaic virus<br>Date de publication : 19 mars 2020 |
| **Pureté minimale du principe actif** | Principe actif de qualité technique : minimum de $2 \times 10^{10}$ particules/ml<br>Préparation commerciale Cuc-GUARD : minimum de $2 \times 10^{8}$ particules/ml |

| | |
|---|---|
| **Nature des impuretés d'importance toxicologique ou environnementale** | Cuc-GUARD ne contient ni impureté ni microcontaminant figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST). Ce produit doit satisfaire aux normes de rejet de contaminants microbiologiques. |

[1] National Center for Biotechnology Information : explorateur de taxonomie (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy)

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

**Principe actif de qualité technique : CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10**

| Propriété | Résultat |
|---|---|
| Couleur | Vert clair à vert foncé |
| État physique | Liquide |
| Solubilité | Hydrosoluble |
| pH (1 %) | 6,9 à 7,1 |
| Densité relative | 1,008 à 1,012 g/cm$^3$, à 2 °C |

**Préparation commerciale : Cuc-GUARD**

| Propriété | Résultat |
|---|---|
| Couleur | Vert clair à vert foncé |
| État physique | Liquide |
| Solubilité | Hydrosoluble |
| pH (1 %) | 6,9 à 7,1 |
| Densité relative | 1,1 à 1,3 g/cm$^3$, à 24 °C |

## 1.3 Mode d'emploi

Cuc-GUARD est appliqué une fois par cycle de culture sur des plants de concombres âgés de deux à trois semaines. Les plants doivent être exempts du CGMMV au moment de l'application. Cuc-GUARD est appliqué par pulvérisation à haute pression, à raison de 4 à 8 L de produit par hectare. On peut s'attendre à ce que les activités d'entretien des cultures peu après l'application favorisent une inoculation plus rapide et plus uniforme du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10.

## 1.4 Mode d'action

Cuc-GUARD protège les plants de concombre grâce à une protection croisée, qui repose essentiellement sur la ressemblance entre les séquences nucléotidiques et les protéines d'enveloppe du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 et des formes plus agressives du CGMMV. L'infection des plants de concombre par le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 devrait empêcher la multiplication de l'ARN des formes agressives du virus.

## 2.0 Méthodes d'analyse

### 2.1 Méthodes d'identification du microorganisme

Les méthodes acceptables de détection, d'isolement et de dénombrement du principe actif, soit le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10, ont été présentées par le demandeur. Le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 a été entièrement caractérisé : on connaît son origine, sa présence naturelle à l'état sauvage et ses propriétés biologiques. Le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 trouve son origine en Ontario, au Canada; il a été modifié par mutagenèse dirigée ayant entraîné neuf mutations ponctuelles, qui se traduisent par neuf substitutions distinctes d'acides aminés. Le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 est un virus à ARN à brin positif qui peut être identifié au niveau de la souche par RT-PCR (transcription inverse et amplification en chaîne par la polymérase); les modifications peuvent ensuite être détectées au moyen d'une technique de RT-PCR de type ARMS (système de mutation réfractaire à l'amplification).

### 2.2 Méthodes pour établir la pureté de la souche

Un échantillon du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 a été remis à l'American Type Culture Collection et est stocké sous le numéro PTA-126903. La souche est préservée d'une manière acceptable afin d'en conserver la pureté, la viabilité et la stabilité génétique.

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

Les garanties formulées à l'égard du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale sont toutes deux exprimées en particules par millilitre. Des données représentatives pour quatre lots de principe actif de qualité technique et pour six lots de préparations commerciales ont été présentées. Les méthodes de détermination de la concentration des particules virales étaient décrites adéquatement.

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

Comme mentionné précédemment, il existe des méthodes acceptables permettant de quantifier les microorganismes et de distinguer cet AMLA d'autres souches du CGMMV.

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

Les procédures d'assurance de la qualité employées pour limiter la contamination par des microorganismes pendant la fabrication du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et de Cuc-GUARD sont acceptables. La fabrication est effectuée dans des conditions contrôlées de laboratoire, et la procédure comprend des étapes de nettoyage/désinfection de tout l'équipement.

Le dépistage des lots de Cuc-GUARD par des méthodes microbiologiques standard de détection et d'énumération des contaminants microbiens préoccupants a révélé l'absence d'agents pathogènes pour l'humain et des concentrations de microorganismes contaminants inférieures aux seuils. Tous les lots de Cuc-GUARD respectent les limites établies par le document de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sur les contaminants microbiens des produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43].

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

Des données sur la stabilité à l'entreposage de Cuc-GUARD ont été fournies. Les résultats appuient une période de conservation de 12 semaines à 4 °C.

## 3.0 Effets sur la santé humaine et animale

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

#### 3.1.1 Essais

Les exigences en matière de données d'essais de toxicité et d'infectivité ont été satisfaites par des justifications de dérogation suffisamment appuyées par des données scientifiques. Par conséquent, le demandeur n'a soumis aucune donnée d'essai sur la santé et la sécurité humaines.

#### 3.1.2 Renseignements supplémentaires

Des justifications scientifiques ont été soumises pour demander une exemption des essais d'infectivité et de toxicité aiguë par voie orale et pulmonaire et d'infectivité intrapéritonéale pour le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique. D'autres justifications ont été soumises en ce qui concerne les essais sur la toxicité cutanée aiguë et l'irritation cutanée primaire avec la préparation commerciale Cuc-GUARD. Les raisons invoquées pour déroger aux exigences relatives aux essais sur la santé et la sécurité humaines étaient fondées sur les arguments suivants :

- Il est actuellement admis qu'il existe une distinction stricte entre la gamme d'hôtes et la pathogénicité des phytovirus et celles des virus infectant les vertébrés, et que les phytovirus sont censés n'infecter que les plantes. En conséquence, les phytovirus ne sont pas considérés comme présentant une menace pathogène potentielle pour l'humain ou d'autres vertébrés, bien que certains d'entre eux puissent se répliquer dans le corps d'insectes hôtes qui servent de vecteurs de transmission.
- Contrairement aux virus de mammifères, les virus phytopathogènes ne peuvent pas se propager chez l'humain et les autres vertébrés, généralement en raison de l'absence de récepteurs spécifiques pouvant les reconnaître et les laisser pénétrer dans les cellules hôtes.
- Le phytovirus atténué est une version affaiblie de la souche virulente de type sauvage; il se développe et se propage dans la plante de la même manière que la souche virulente.

- Le CGMMV est très stable dans l'environnement, où on le trouve en abondance, notamment sur des légumes et des fruits : il peut rester infectieux pendant des années dans l'eau ou le sol. Les animaux d'élevage et les humains sont fréquemment exposés à ce virus sans qu'aucun effet néfaste ne soit signalé.
- Les ingrédients utilisés pour préparer le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et Cuc-GUARD sont considérés comme étant de faible toxicité et sont soit non irritants, soit modérément irritants pour la peau.

En outre, les virus sont incapables de se répliquer et n'ont aucun métabolisme en dehors d'un hôte approprié, ils ne sont pas eux-mêmes toxiques, et l'hôte utilisé pour produire le principe actif de qualité technique ne produit pas de toxines. Par conséquent, le principe actif de qualité technique est considéré comme peu toxique.

Une recherche effectuée par l'ARLA dans la littérature scientifique avec le moteur de recherche du National Center for Biotechnology Information, à l'aide des mots clés « Cucumber green mottle mosaic virus » (virus de la marbrure du concombre), n'a permis de trouver aucun incident, néfaste ou non, impliquant le CGMMV et des humains ou d'autres mammifères.

Les justifications ont été jugées acceptables. Par conséquent, le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et Cuc-GUARD sont considérés comme peu toxiques par voie orale, pulmonaire et cutanée, et ils ne sont pas considérés comme infectieux ou pathogènes pour les humains ou d'autres mammifères. Cependant, en l'absence de données d'essai spécifiques du produit, le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et Cuc-GUARD sont considérés comme des irritants pour la peau et les yeux.

Le demandeur a déclaré que, lors de la découverte et de la préparation du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique, aucun effet néfaste sur les travailleurs n'a été recensé. Par conséquent, on peut conclure qu'aucun incident d'hypersensibilité n'a été signalé par le demandeur.

### 3.1.3 Rapports d'incidents liés à la santé humaine et animale

Le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 est un nouveau principe actif en attente d'homologation pour une utilisation au Canada. En date du 15 mars 2022, aucun rapport d'incident n'avait été soumis à l'ARLA.

### 3.1.4 Analyse des dangers

L'ensemble de données soumis à l'appui de l'homologation du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et de Cuc-GUARD a été examiné du point de vue de la santé et de la sécurité humaines et a été jugé acceptable.

Le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique est considéré comme peu toxique par voie pulmonaire, et il n'est pas considéré comme infectieux ou pathogène. Cuc-GUARD n'est pas considéré comme toxique par voie cutanée. Étant donné que les essais d'irritation des yeux et de la peau n'ont pas été effectués, les étiquettes du principe actif de qualité technique et

de la préparation commerciale mentionneront la nécessité de porter un EPI standard pour la protection des yeux et de la peau et porteront les mentions de danger « ATTENTION : IRRITANT POUR LES YEUX » et « ATTENTION : IRRITANT POUR LA PEAU ». Le demandeur n'a signalé aucun incident d'hypersensibilité chez les travailleurs et aucune étude de sensibilisation cutanée n'a été réalisée. Cependant, tous les AMLA sont considérés comme des sensibilisants potentiels et, par conséquent, la mention de danger « SENSIBILISANT POTENTIEL » apparaîtra dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale. La mention « Peut causer une sensibilisation. Éviter le contact avec la peau, les yeux et les vêtements. » doit également figurer dans l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale, sous la rubrique « MISES EN GARDE ».

Aucune étude plus poussée sur la toxicité chronique ou subchronique n'était nécessaire étant donné que le principe actif de qualité technique et la préparation commerciale ont une faible toxicité et ne sont pas considérés comme infectieux ou pathogènes pour les humains ou tout autre mammifère.

Dans la documentation scientifique disponible, rien n'indique que le CGMMV 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 occasionnelle

### 3.2.1 Exposition et risques pendant et après l'application

Lorsqu'elles respectent le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette, les personnes qui manipulent, mélangent, chargent et appliquent le produit peuvent être exposées à celui-ci par voie cutanée, par voie oculaire et par inhalation. Puisque la peau intacte agit comme une barrière naturelle contre une invasion de l'organisme par des microorganismes, il ne pourrait y avoir d'absorption cutanée que si la peau était coupée, si les microorganismes étaient munis de mécanismes leur permettant de pénétrer la peau ou de causer une infection cutanée, ou s'il y avait production de métabolites pouvant être absorbés par la peau. Le CGMMV, y compris dans sa forme atténuée, soit la souche ON-BM3; Al-Bio10, n'est pas reconnu comme un agent pathogène provoquant des plaies cutanées, et rien n'indique qu'il peut pénétrer la peau intacte des personnes en bonne santé. En outre, le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique est considéré comme peu toxique en cas d'exposition par voie orale, pulmonaire ou cutanée, et il n'est pas considéré comme infectieux ou pathogène. L'ARLA considère que tous les microorganismes sont des irritants oculaires et cutanés légers; elle estime donc que la préparation commerciale et le principe actif de qualité technique peuvent causer une irritation des yeux et de la peau, même si aucun essai à cet effet n'a été mené. L'ARLA suppose également que tous les microbes contiennent des substances pouvant déclencher des réactions d'hypersensibilité.

Pour réduire au minimum l'exposition au produit et protéger les travailleurs qui le manipulent, le mélangent, le chargent ou l'appliquent, il est obligatoire d'utiliser des mesures d'atténuation des risques comme un EPI comprenant une chemise à manches longues, un pantalon long, des lunettes de protection, des gants imperméables à l'eau, des chaussettes et des chaussures, ainsi qu'un appareil de protection respiratoire à masque filtrant avec filtre N, R ou P approuvé par le NIOSH. De plus, il est interdit aux travailleurs non protégés de pénétrer dans les sites traités pendant les quatre heures suivant l'application de Cuc-GUARD, ou jusqu'à ce que le produit pulvérisé se soit déposé.

Les mises en garde, les restrictions et les mesures d'atténuation des risques qui figurent sur l'étiquette sont adéquates pour protéger les utilisateurs de Cuc-GUARD. 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 en milieu résidentiel, exposition occasionnelle et risques connexes

Il est proposé d'utiliser Cuc-GUARD en serre uniquement. Cette utilisation ne devrait pas entraîner une exposition importante des non-utilisateurs et des personnes vivant en milieu résidentiel en raison de la dérive. Par ailleurs, le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique est considéré comme peu toxique, et l'AMLA, à savoir le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10, n'est pas considéré comme infectieux ou pathogène. 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

Bien que le profil d'emploi proposé puisse entraîner une exposition par le régime alimentaire à des résidus potentiels dans les produits agricoles, les risques liés à la consommation de cultures vivrières traitées par Cuc-GUARD sont acceptables, car ce produit, qui contient le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10, est considéré comme peu toxique et non pathogène ou infectieux pour l'humain ou d'autres mammifères.

Il n'existe donc aucun risque pour la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, ni pour la santé des animaux.

### 3.3.2 Eau potable

L'exposition par le régime alimentaire associée à l'eau potable devrait être faible, puisque l'étiquette présente les mesures d'atténuation nécessaires pour réduire au minimum la contamination de l'eau potable découlant des utilisations proposées de Cuc-GUARD dans les serres. L'étiquette indiquera aux utilisateurs de ne pas contaminer les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation ou en eau potable, de même que la faune ou la flore aquatique, lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination des déchets, et de ne pas laisser les effluents ou les eaux de ruissellement en provenance des serres d'atteindre des plans ou des

cours d'eau s'ils contiennent le produit. Le traitement de l'eau potable par les municipalités devrait aussi contribuer à réduire le transfert de résidus à l'eau potable. En outre, le CGMMV est considéré comme peu toxique et non pathogène ou infectieux pour l'humain ou d'autres mammifères. Par conséquent, les risques pour la santé liés aux résidus du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 dans l'eau potable sont acceptables.

### 3.3.3 Risques aigus et chroniques associés à l'exposition par le régime alimentaire des sous-populations sensibles

Il n'est généralement pas possible de calculer les doses aiguës de référence et les doses journalières admissibles qui permettraient de prévoir les effets aigus et à long terme des agents microbiens dans la population générale ou les sous-groupes de la population qui pourraient y être sensibles, en particulier les nourrissons et les enfants. La méthode fondée sur la dose unique (danger maximal) est suffisante pour effectuer une évaluation générale raisonnable des risques associés à un AMLA si aucun effet nocif important (c'est-à-dire aucun critère d'effet préoccupant du point de vue de la toxicité aiguë, de l'infectivité ou de la pathogénicité) n'est relevé dans les essais sur la toxicité et l'infectivité aiguës. D'après tous les renseignements et toutes les données relatives aux dangers dont dispose l'ARLA, celle-ci a conclu que le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 est de faible toxicité par voie orale, qu'il n'est ni pathogène ni infectieux pour les mammifères, et que les nourrissons et les enfants ne lui sont probablement pas plus sensibles que la population générale. Par conséquent, il n'y a pas d'effet de seuil préoccupant et il n'est donc pas nécessaire d'exiger des essais définitifs (portant sur de multiples doses) ou d'avoir recours à des facteurs d'incertitude afin de tenir compte de la variabilité intra- et interspécifique, à des facteurs de sécurité ou à des marges d'exposition. Enfin, les études suivantes sont inutiles pour cet AMLA : analyse détaillée des profils de consommation alimentaire des nourrissons et des enfants; étude de la vulnérabilité particulière des nourrissons et des enfants aux effets de cet AMLA, y compris les effets neurologiques de l'exposition prénatale ou postnatale; et étude des effets cumulatifs de l'AMLA et d'autres microorganismes homologués ayant le même mécanisme de toxicité. En conséquence, l'ARLA n'a pas utilisé de marge d'exposition (marge de sécurité) dans son évaluation des risques pour la santé humaine associés au CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10.

### 3.3.4 Exposition globale et risques connexes

Par « exposition globale », on entend l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable à l'ingestion d'aliments et d'eau potable, aux utilisations en milieu résidentiel, aux sources d'exposition autres que professionnelles, et à toutes les voies d'exposition connues ou possibles (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 à partir de voies qui partagent des critères d'effet toxicologiques communs peuvent être combinées.

Cuc-GUARD est considéré comme faiblement toxique par voie orale, pulmonaire et cutanée. La préparation commerciale ne sera pas appliquée à proximité de sources d'eau potable ni sur de telles sources. Lorsque la préparation commerciale est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, il existe une certitude raisonnable que l'exposition globale aux résidus du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 n'aura aucun effet néfaste.

### 3.3.5 Limites maximales de résidus

Dans le cadre du processus d'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit déterminer si la consommation d'une quantité maximale de résidus qui demeurera vraisemblablement sur un produit alimentaire lorsqu'un pesticide est utilisé conformément aux instructions de l'étiquette est une source de préoccupation pour la santé humaine. Cette quantité de résidus prévue est alors fixée aux termes de la loi sous forme de limite maximale de résidus (LMR) en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* aux fins des dispositions sur la falsification des aliments de la *Loi sur les aliments et drogues*. Santé Canada fixe les LMR en s'appuyant sur des données scientifiques, pour s'assurer que les aliments consommés par les Canadiens sont sans danger.

Des résidus du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 peuvent être présents sur les cultures vivrières au moment de la récolte. Les risques alimentaires pour les humains découlant de l'utilisation proposée de Cuc-GUARD sont acceptables, puisque le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 a un faible profil de toxicité. De plus, la probabilité que des résidus contaminent les réserves d'eau potable est négligeable, voire nulle. L'ARLA a donc déterminé que l'établissement d'une LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'est pas nécessaire dans le cas du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10.

### 3.4 Évaluation cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte de l'exposition cumulative des pesticides présentant un mécanisme commun de toxicité. Pour ce faire, l'ARLA prend en compte à la fois la taxonomie des AMLA et la production de tout métabolite potentiellement toxique. En ce qui concerne la présente évaluation, l'ARLA a déterminé que le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 ne présente pas le même mécanisme de toxicité que d'autres AMLA. Par conséquent, aucune évaluation cumulative des risques pour la santé n'est requise pour le moment.

## 4.0 Effets sur l'environnement

### 4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Aucune étude n'a été soumise sur le devenir et le comportement dans l'environnement du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10. Cependant, les données sur le devenir dans l'environnement (études de niveau II/III) ne sont normalement pas requises au niveau I et sont jugées nécessaires uniquement si des effets toxicologiques importants sur des organismes non ciblés sont observés dans les essais de niveau I.

Le CGMMV est un agent phytopathogène qui provoque une maladie chez le concombre et d'autres cucurbitacées. Le virus appartient au genre *Tobamovirus* de la famille des Virgaviridae. Depuis sa première description en 1935, en Angleterre, le CGMMV s'est répandu dans le monde entier : on le trouve maintenant dans d'autres régions d'Europe, en Asie, en Australie, en Afrique et en Amérique du Nord. Les virions stables du CGMMV permettent au virus de se propager facilement par contact; il a par ailleurs été démontré qu'ils demeurent longtemps infectieux sur les surfaces contaminées.

L'utilisation proposée de Cuc-GUARD est limitée aux serres. Le traitement prévu est une application foliaire. Bien que les produits soient utilisés en serre et que cela empêche toute exposition à l'environnement extérieur, il est possible qu'une exposition au CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 ait lieu par l'entremise de l'activité humaine, comme le compostage des déchets végétaux et les pratiques de gestion de l'eau. Par la suite, la dispersion du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 devrait se limiter au déplacement de matériel végétal traité, aux vecteurs naturels (par exemple, les insectes) et, dans une moindre mesure, au ruissellement.

Si le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 atteignait l'environnement à l'extérieur des serres, l'organisme devrait se comporter comme il le fait dans la nature. Les données indiquent que le CGMMV est stable dans l'environnement et que des particules infectieuses peuvent être trouvées dans les environnements terrestres et aquatiques. Cependant, il ne devrait pas y avoir de hausse du nombre de ces particules infectieuses étant donné que Cuc-GUARD ne serait utilisé que dans des serres, ce qui en limiterait l'exposition à l'environnement extérieur, et que le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 est moins virulent chez les plantes hôtes.

Dans l'ensemble, l'utilisation proposée de Cuc-GUARD en serre ne devrait pas augmenter de manière significative les populations naturelles du CGMMV dans les environnements terrestres ou aquatiques extérieurs.

### 4.2 Effets sur les espèces non ciblées

L'ARLA utilise une méthode 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. Les 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 et aquatiques

Des articles scientifiques publiés ont été présentés pour justifier l'absence d'essais de niveau I sur les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les arthropodes terrestres et aquatiques, y compris les abeilles domestiques, les invertébrés non arthropodes, les plantes terrestres et aquatiques et les microorganismes non ciblés par le produit; cette documentation a été jugée acceptable.

Les justifications s'appuient sur les éléments suivants :

- La préparation du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 par mutagenèse dirigée ne devrait pas faire en sorte que l'AMLA diffère de la souche sauvage virulente en ce qui concerne son activité dans l'environnement.
- Le profil d'emploi proposé pour Cuc-GUARD concerne uniquement les concombres de serre. Par conséquent, le produit ne sera pas appliqué dans un environnement extérieur à une serre.
- Le CGMMV est omniprésent dans l'environnement, y compris dans les rivières et les systèmes d'irrigation, sans que l'on ait signalé d'effets néfastes chez les organismes non ciblés autres que les plantes. Les phytovirus, dont le CGMMV, sont couramment consommés et transmis par le tube digestif des animaux sauvages dans l'environnement sans que l'on ait pu observer d'impact sur la santé de ces animaux.
- Les phytovirus, comme les membres du genre *Tobamovirus*, sont facilement transmis par les insectes, par leurs pièces buccales ou par les pattes qui touchent les plantes infectées et se posent sur des plantes saines, sans que cela ait un effet néfaste apparent pour les insectes.
- Lors d'une étude de la propagation du CGMMV par la pollinisation dans des conditions de culture protégée, on a observé des abeilles domestiques et leur réponse à l'exposition au CGMMV se trouvant dans le pollen. L'étude a révélé que le CGMMV peut être transmis par les abeilles domestiques sans que cela entraîne d'effet nocif pour elles.
- La majorité des espèces végétales infectées par le CGMMV appartiennent à la famille des Cucurbitaceae. Le CGMMV peut se répliquer dans des plantes non ciblées sans provoquer de symptômes d'infection. Ces plantes non symptomatiques contiennent cependant un inoculum du CGMMV qui peut infecter une plante hôte sensible.
- Le principal risque associé à la protection croisée est la mutation inverse des souches bénignes, qui pourraient alors devenir virulentes. Une solution pour réduire ce risque consiste à créer des souches bénignes comportant deux mutations ou plus. Le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique a été créé à l'aide de neuf mutations ponctuelles qui se traduisent par neuf substitutions distinctes d'acides aminés.

En outre, les virus sont incapables de se répliquer et n'ont aucun métabolisme en dehors d'un hôte approprié, ils ne sont pas eux-mêmes toxiques, et l'hôte utilisé pour produire le principe actif de qualité technique ne produit pas de toxines. Par conséquent, le principe actif de qualité technique est considéré comme peu toxique.

Comme énoncé plus haut, il est actuellement admis qu'il existe une distinction stricte entre la gamme d'hôtes et la pathogénicité des phytovirus et celles des virus infectant les vertébrés, et que les phytovirus sont censés n'infecter que les plantes. En conséquence, les phytovirus ne sont pas considérés comme présentant une menace pathogène potentielle pour l'humain ou d'autres vertébrés, bien que certains d'entre eux puissent se répliquer dans le corps d'insectes hôtes qui servent de vecteurs de transmission.

Une recherche effectuée par l'ARLA dans la littérature scientifique avec le moteur de recherche du National Center for Biotechnology Information, à l'aide des mots clés « Cucumber green mottle mosaic virus » (virus de la marbrure du concombre), n'a permis de trouver aucun incident, néfaste ou non, impliquant le CGMMV et des oiseaux, des mammifères sauvages, des arthropodes terrestres, des abeilles domestiques ou des microorganismes.

D'après l'ensemble des données et renseignements disponibles concernant les effets du CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique sur les organismes terrestres non ciblés, il existe une certitude raisonnable que l'utilisation de Cuc-GUARD sur les concombres de serre ne causera aucun effet nocif chez les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les arthropodes terrestres et aquatiques, y compris les abeilles domestiques, les invertébrés non arthropodes, les plantes terrestres et aquatiques et les microorganismes.

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

Le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 est un nouveau principe actif en attente d'homologation pour une utilisation au Canada. En date du 15 mars 2022, aucun rapport d'incident n'avait été soumis à l'ARLA.

## 5.0 Valeur

Le CGMMV a été découvert au Canada en 2013 et se propage rapidement dans les zones de production de concombres en serre. Actuellement, les principaux moyens de réduire le risque d'infection par le CGMMV agressif sont les procédures de nettoyage et de désinfection complets de la serre après chaque culture et l'utilisation de semences et de transplants exempts du CGMMV. Cuc-GUARD est le premier produit antiparasitaire à être utilisé pour lutter contre le CGMMV.

L'information sur la valeur générée par les études en serre a démontré que Cuc-GUARD, appliqué par pulvérisation à haute pression à raison de 4 à 8 L de produit par hectare, est efficace pour protéger les plants de concombres contre les souches agressives du CGMMV. Les plantules de concombre traitées avec Cuc-GUARD étaient plus vigoureuses et ne présentaient pas de symptômes caractéristiques du CGMMV, ou les symptômes n'étaient que faiblement détectables. Le traitement par Cuc-GUARD a entraîné une augmentation notable de la proportion de concombres de la qualité commerciale la plus élevée tout en réduisant considérablement la proportion de concombres non commercialisables. Ce changement dans la qualité des fruits était plus prononcé à la dose d'application la plus élevée, soit 8 L de produit par hectare. Lorsqu'il est appliqué conformément au mode d'emploi, on peut s'attendre à ce que Cuc-GUARD protège les plants de concombres contre les souches agressives du CGMMV.

Une stratégie de lutte contre le CGMMV est une priorité pour les producteurs canadiens de concombres de serre en raison de la menace importante que ce virus représente pour la production de cette culture de grande valeur. Cuc-GUARD sera la première option utilisable en cours de culture pour lutter contre cette maladie qui entraîne des pertes économiques importantes.

# 6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

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

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

Dans le cadre de l'examen, le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et Cuc-GUARD 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 le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et Cuc-GUARD ne répondent pas aux critères de la voie 1, car le principe actif est un organisme biologique et n'est donc pas assujetti aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et les propriétés toxiques des produits antiparasitaires chimiques.

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

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit de qualité technique ainsi que les formulants et contaminants présents dans la préparation commerciale 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, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment la Politique de gestion des substances toxiques et la Politique sur les produits de formulation[8] et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

---

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

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

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

- Le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et sa préparation commerciale, Cuc-GUARD, ne contiennent aucun des formulants ou des 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

L'ARLA de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, propose d'homologuer pour la vente et l'utilisation le CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10 technique et Cuc-GUARD, qui contient le principe actif de qualité technique CGMMV atténué, souche ON-BM3; Al-Bio10, dans le but de protéger les plants de concombre des formes virulentes du CGMMV.

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

# Liste des abréviations

| | |
|---|---|
| °C | degré Celsius |
| $cm^3$ | centimètre cube |
| ARMS | système de mutation réfractaire à l'amplification |
| CGMMV | *Virus de la marbrure du concombre* |
| g | gramme |
| ha | hectare |
| $CL_{50}$ | concentration létale à 50 % |
| $DL_{50}$ | dose létale à 50 % |
| L | litre |
| ml | millilitre |
| AMLA | agent microbien de lutte antiparasitaire |
| LMR | limite maximale de résidus |
| NIOSH | National Institute for Occupational Safety and Health |
| OCDE | Organisation de coopération et de développement économiques |
| ARLA | Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire |
| EPI | équipement de protection individuelle |
| ARN | acide ribonucléique |
| NP | niveau préoccupant |
| QR | quotient de risque |
| RT-PCR | transcription inverse et amplification en chaîne par la polymérase |
| PGST | Politique de gestion des substances toxiques |

# Annexe I Tableaux et figures

## Tableau 1 Liste des utilisations acceptées

| | |
|---|---|
| Culture | Concombres de serre |
| Organisme nuisible | *Virus de la marbrure du concombre* (CGMMV) |
| Dose d'application | 4 à 8 L de produit/ha |
| Volume de pulvérisation | 160 à 300 L/ha |
| Méthode d'application | Pulvérisation à haute pression (552 à 827 kPa) au moyen d'un robot pulvérisateur couramment utilisé dans la production de concombres en serre ou au moyen de pulvérisateurs portatifs pour serres. |
| Calendrier d'application | Lorsque les plantules ont 2 à 3 semaines |
| Nombre d'applications | Une par cycle de culture |
| Autres directives | Les semis à traiter avec Cuc-GUARD doivent être cultivés à partir de semences exemptes du CGMMV. En cas d'incertitude, des échantillons de plantes doivent être envoyés à un laboratoire aux fins d'analyse afin que l'absence du virus puisse être confirmée avant le traitement avec Cuc-GUARD. |

# Références

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

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

**Nº de l'ARLA Référence**


3183174 2020, DACO M2 - Product Characterization and Analysis / Product Analysis Test Guidelines, DACO: M2.1, M2.10, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11, M2.12, M2.14, 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

3183178 Michael J. Adams, John F. Antoniw, Jan Kreuze, 2009, Virgaviridae: a new family of rod-shaped plant viruses, Arch Virol 154, 1967-1972 (2009). https://doi.org/10.1007/s00705-009-0506-6, DACO: M2.7.1

3183184 Hildburg Beier, Miroslava Barciszewska, Guido Krupp, Rita Mitnacht, Hans J. Gross, 1984, UAG readthrough during TMV RNA translation: isolation and sequence of two tRNAs(Tyr) with suppressor activity from tobacco plants, EMBO J. 1984 Feb;3(2):351-6. doi: 10.1002/j.1460-2075.1984.tb01810.x. PMID: 16453503; PMCID: PMC557348, DACO: M2.14

3183186 CABI, 2019, Invasive Species Compendium: Cucumber green mottle mosaic virus, https://www.cabi.org/isc/datasheetreport/16951, DACO: M12.7, M2.14, M2.7.1, M2.7.2, M4.3.2, M9.1, M9.2, M9.2.1, M9.3, M9.4, M9.4.1, M9.5.1, M9.8.1

3183187 Bin Chen, 2016, Molecular Characterization of Viruses Infecting Greenhouse Vegetables in Ontario, (2016). Electronic Thesis and Dissertation Repository. 4222, DACO: M2.7.1

3183191 Aviv Dombrovsky, Lucy T.T. Tran-Nguyen, Roger A.C. Jones, 2017, Cucumber green mottle mosaic virus: Rapidly Increasing Global Distribution, Etiology, Epidemiology, and Management, Annu Rev Phytopathol. 2017 Aug 4;55:231-256. doi: 10.1146/annurev-phyto-080516-035349. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28590876, DACO: M12.7, M2.14, M2.7.1, M2.7.2

3183208 K.S. Ling, R. Li, W. Zhang, 2014, First Report of Cucumber green mottle mosaic virus Infecting Greenhouse Cucumber in Canada, Plant Dis. 2014 May; 98(5):701. doi: 10.1094/PDIS-09-13-0996-PDN. PMID: 30708523, DACO: M2.7.1

3183210 1988, Control of virus diseases by attenuated virus strains, comparison between attenuated strains of Cucumber green mottle mosaic virus and tobacco mosaic virus, DACO: M2.7.1, M2.7.2

3183213 Masamichi Nishiguchi, Kappei Kobayashi, 2011, Attenuated plant viruses: preventing virus diseases and understanding the molecular mechanism, J Gen Plant Pathol 77, 221-229 (2011). https://doi.org/10.1007/s10327-011-0318-x, DACO: M2.7.1

3183214 Katrin Pechinger, Kar Mun Chooi, Robin M. MacDiarmid, Scott J. Harper, Heiko Ziebell, 2019, A New Era for Mild Strain Cross-Protection, Viruses. 2019 Jul 23;11(7):670. doi: 10.3390/v11070670. PMID: 31340444; PMCID: PMC6669575, DACO: M2.14, M2.7.1, M2.7.2, M4.9

3183217 V. Reingold, O. Lachman, A. Koren, A. Dombrovsky, 2013, First report of Cucumber green mottle mosaic virus (CGMMV) symptoms in watermelon used for the discrimination of non-marketable fruits in Israeli commercial fields, New Disease Reports. 11. 10.5197/j.2044-0588.2013.028.011, DACO: M2.7.1

3183218 V. Reingold, O. Lachman, E. Belausov, A. Koren, N. Mor, A. Dombrovsky, 2015, Epidemiological study of Cucumber green mottle mosaic virus in greenhouses enables reduction of disease damage in cucurbit production, Annals of Applied Biology. 168. 10.1111/aab.12238, DACO: M2.7.1

3183220 Anna A. Slavokhotova, Ekaterina A. Istomina, Emma N. Andreeva, Tatyana V. Korostyleva, Vitalij A. Pukhalskij, Alexander N. Shijan, Tatyana I Odinstova, 2016, An Attenuated Strain of Cucumber Green Mottle Mosaic Virus as a Biological Control Agent against Pathogenic Viral Strains, American Journal of Plant Sciences. 07. 724-732. 10.4236/ajps.2016.75066, DACO: M2.7.2

3183228 Keri Wang, George Lazarovits, Yibin Liu, Magda Konopka, Greg Patterson (A&L Canada Laboratories Inc.), 2020, Biological control of Cucumber green mottle mosaic virus (US Patent 2020/0087676 A1), DACO: M2.14, M2.6

3183246 2020, DACO M2 - Product Characterization and Analysis / Product Analysis Test Guidelines, DACO: M2.0, M2.1, M2.10, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11, M2.12, M2.14, 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

3263878 J. Burgyan and R Gaborjanyi, 1984, Cross-Protection and Multiplication of Mild and Severe Strains of TMV in Tomato Plants, Virology, Volume 78, Issue 1, 1977, Pages 253-260, ISSN 0042-6822, https://doi.org/10.1016/0042-6822(77)90096-4, DACO: M2.14

3263879 M. Fuchs, 2008, Plant Resistance to Viruses: Engineered Resistance, In Encyclopedia of Virology (pp. 164-170). Elsevier Ltd, DACO: M2.7.1

3263880 Chen Hongyun, Zhao Wenjun, Gu Qinsheng, Chen Qing, Lin Shiming and Zhu Shuifang, 2008, Real time TaqMan RT-PCR assay for the detection of Cucumber green mottle mosaic virus, J Virol Methods. 2008 May;149(2):326-9. doi: 10.1016/j.jviromet.2008.02.006. Epub 2008 Mar 24. PMID: 18359519, DACO: M2.7.1

3263881 Kazuhiro Ishibashi and Masayuki Ishikawa, 2016, Replication of Tobamovirus RNA, Annu Rev Phytopathol. 2016 Aug 4;54:55-78. doi: 10.1146/annurev-phyto-080615-100217. Epub 2016 May 25. PMID: 27296148, DACO: M2.14

3263882 Jun-Xiang Li, Shan-Shan Liu and Qin-Sheng Gu, 2016, Transmission Efficiency of Cucumber green mottle mosaic virus via Seeds, Soil, Pruning and Irrigation Water, Journal of Phytopathology. 164. n/a-n/a. 10.1111/jph.12457, DACO: M2.7.1

3263883 Martijn F. Schenk, Roel Hamelink, Rene A.A. van der Vlugt, Adriaan M.W. Vermunt, Ruud C. Kaarsenmaker and Ineke C.C.M.M. Stijger, 2010, The use of attenuated isolates of Pepino mosaic virus for cross-protection, European Journal of Plant Pathology. 127. 249-261. 10.1007/s10658-010-9590-4, DACO: M2.14

3263884 Fusao Motoyoshi and Masamichi Nishiguchi, 1988, Control of Virus Diseases by Attenuated Virus Strains: Comparison Between Attenuated Strains of Cucumber Green Mottle Mosaic Virus and Tobacco Mosaic Virus, Gamma Field Symposia. No. 27 91-109, DACO: M2.7.1, M2.7.2

3263885 Gert B. Orlob and Peter R. Lorenz, 1968, Survival of Tobacco Mosaic Virus in Space, Phytopathology. 1968 Jul;58(7):955-6. PMID: 5729093, DACO: M10.4.4, M2.7.1

3263887 V. Reingold, O. Lachman, E. Balausov, A. Koren, N. Mor and A. Dombrovsky, 2015, Epidemiological study of Cucumber green mottle mosaic virus in greenhouses enables reduction of disease damage in cucurbit production, Annals of Applied Biology. 168. 10.1111/aab.12238, DACO: M2.7.1

3263888 Rugang Li, Yi Zheng, Zhangjun Fei and Kai-Shu Ling, 2015, First Complete Genome Sequence of an Emerging Cucumber Green Mottle Mosaic Virus Isolate in North America, Genome Announc. 2015;3(3):e00452-15. Published 2015 May 7. doi:10.1128/genomeA.00452-15, DACO: M2.7.1

3263889 Masamichi Nishiguchi, 2007, Basic studies on attenuated viruses, J Gen Plant Pathol 73, 418-420 (2007). https://doi.org/10.1007/s10327-007-0055-3, DACO: M2.7.1

3263890 Siang-Hee Tan, Masamichi Nishiguchi, Wataru Sakamoto, Yutaka Ogura, Minoru Murata, Masashi Ugaki, Masmitsu Tomiyama and Fusao Motoyoshi (1997), 2003, Molecular Analysis of the Genome of an Attenuated Strain of Cucumber Green Mottle Mosaic Virus, Japanese Journal of Phytopathology, 63(6), 470-474, DACO: M2.7.1

3263891 M. Ugaki, M. Tomiyama, T. Kakutani, S. Hidaka, T. Kiguchi, R. Nagata, T. Sato, F. Motoyoshi and M. Nishiguchi, 1991, The complete nucleotide sequence of Cucumber green mottle mosaic virus (SH strain) genomic RNA, J Gen Virol. 1991 Jul;72 (Pt 7):1487-95. doi: 10.1099/0022-1317-72-7-1487. PMID: 1856687, DACO: M2.7.1

3275289 2021, Deficiency Response - DACO M2, M2.7.1, M2.8, M2.10.1 - Submission No. 2020-5932, DACO: M2.0, M2.10.1, M2.7.1, M2.8

3263906 2021, DACO M2 Product Characterization and Analysis - Deficiency Response, DACO: M2.10.2

3263907 2021, Certificate of Analysis - Staphylococcus aureus, Cuc-GUARD (2020-5933), DACO: M2.10.2

3263908 2021, Certificate of Analysis - Aerobic Colony Count, Cuc-GUARD (2020-5933), DACO: M2.10.2

## 2.0 Santé humaine et animale

**Nº de l'ARLA Référence**

3183175 2020, DACO M4 - Human Health and Safety / Toxicology Testing, DACO: M4.0, M4.1, M4.2, M4.2.1, M4.2.2, M4.2.3, M4.3, M4.3.1, M4.3.2, M4.4, M4.6, M4.8, M4.9

3183181 Yarenci Aguado-Garcia, Blanca Taboada, Partricia Moran, Xaira Rivera-Gutierrez, Angelica Serrano-Vazquez, Pavel Isa, Liliana Rojas-Velazquez, Horacio Perez-Juarez, Susana Lopez, Javier Torres, Cecilia Ximenez, Carlos F. Arias, 2020, Tobamoviruses can be frequently present in the oropharynx and gut of infants during their first year of life, Sci Rep 10, 13595 (2020). https://doi.org/10.1038/s41598-020-70684-w, DACO: M4.3.2

3183182 Claudio Bachofen, 2018, Selected Viruses Detected on and in our Food, Curr Clin Microbiol Rep. 2018;5(2):143-153. doi: 10.1007/s40588-018-0087-9. Epub 2018 Mar 21. PMID: 32226717; PMCID: PMC7100512, DACO: M4.3.2

3183183 Fanny Balique, Herve Lecoq, Didier Raoult, Phillipe Colson, 2015, Can Plant Viruses Cross the Kingdom Border and Be Pathogenic to Humans, Viruses, 7(4), 2074-2098. https://doi.org/10.3390/v7042074, DACO: M4.2

3183189 Philippe Colson, Herve Richet, Christelle Desnues, Fanny Balique, Valerie Moal, Jean-Jaques Grob, Philippe Berbis, Herve Lecoq, Jean-Robert Harle, Yvon Berland, Didier Raoult, 2010, Pepper Mild Mottle Virus, a Plant Virus Associated with Specific Immune Responses, Fever, Abdominal Pains, and Pruritus in Humans, PloS one, 5(4), e10041. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010041, DACO: M4.2

3183205 Jun-Seob Kim, Sung-Jin Yoon, Young-Jun Park, Seon-Yeong Kim, Choong-Min Ryu, 2020, Crossing the kingdom border: Human diseases caused by plant pathogens, Environmental Microbiology. 22. 10.1111/1462-2920.15028, DACO: M4.2, M4.3.2

3183207 Ruolan Liu, Radhika A. Vaishnav, Andrew M. Roberts, Robert P. Friedland, 2013, Humans Have Antibodies against a Plant Virus: Evidence from Tobacco Mosaic Virus, PLoS One. 2013;8(4):e60621. doi: 10.1371/journal.pone.0060621. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23573274; PMCID: PMC3615994, DACO: M4.2

3183209 Bikash Mandal, R.K. Jain, 2010, Can Plant Virus Infect Human Being? Indian journal of virology : an official organ of Indian Virological Society. 21. 92-3. 10.1007/s13337-010-0014-z, DACO: M4.2, M4.3.2

3183211 2020, *Cucumber green mottle mosaic virus* search results, DACO: M12.7, M4.2.3, M4.3.2

3183212 N.A. Nikitin, E.A. Trifanova, O.V. Karpova, J.G. Atabekov, 2016, Biosafety of Plant Viruses for Humans and Animals, Moscow Univ. Biol.Sci. Bull. 71, 128-134 (2016), DACO: M4.2, M4.3.2

3183221 Elisheva Smith, Aviv Dombrovsky, 2019, Aspects in Tobamovirus Management in Intensive Agriculture, Plant Diseases - Current Threats and Management Trends. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.87101, DACO: M4.3.2

3183222 John F.C. Steele, Hadrien Peyret, Keith Saunders, Roger Castells-Graells, Johanna Marsian, Yulia Meschcheriakova, George P. Lomonosoff, 2017, Synthetic plant virology for nanobiotechnology and nanomedicine, Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology, 9(4), e1447. https://doi.org/10.1002/wnan.1447, DACO: M4.3.2

3183223 Hong Hanh Tran, Bin Chen, Hui Chen, Rima Menassa, Xiuming Hao, Mark Bernards, Norman P.A. Huner, Aiming Wang, 2019, Development of a *Cucumber green mottle mosaic virus*-based expression vector for the production in cucumber of neutralizing epitopes against a devastating animal virus, J Virol Methods. 2019 Jul;269:18-25. doi: 10.1016/j.jviromet.2019.04.006. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30954462, DACO: M4.3.2

3263875 2021, DACO M4 Human Health and Safety Testing - Deficiency Response, DACO: M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2

3263893 Sujatha Thankeswaran Parvathy, 2020, Engineering Plants as Platforms for Production of Vaccines, American Journal of Plant Sciences. 11. 707-735. 10.4236/ajps.2020.115052, DACO: M4.2.2

3263894 Erum Shoeb and Kathleen Hefferon, 2019, Future of cancer immunotherapy using plant virus-based nanoparticles, Future science OA, 5(7), FSO401. https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0001, DACO: M4.2.2

3263896 Fabio Pasin, Wulf Menzel and Jose-Antomio Daros, 2019, Harnessed viruses in the age of metagenomics and synthetic biology: an update on infectious clone assembly and biotechnologies of plant viruses, Plant Biotechnol J. 2019 Jun;17(6):1010-1026. doi: 10.1111/pbi.13084. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30677208; PMCID: PMC6523588, DACO: M4.3.2

3275293 2021, Deficiency Response - DACO M4.4, 4.5.2 - Submission No. 2020-5933, DACO: M4.4,M4.5.2

## 3.0 Environnement

**Nº de l'ARLA Référence**

3183176 2020, DACO M9 - Environmental Toxicology / Non-Target Organism Testing, DACO: M9.0, M9.1, M9.2, M9.2.1, M9.2.2, M9.3, M9.4, M9.4.1, M9.4.2, M9.5, M9.5.1, M9.5.2, M9.6, M9.7, M9.8, M9.8.1, M9.9

3183190 E. Darzi, E. Smith, D. Shargil, O. Lachman, L. Ganot, A. Dombrovsky, 2018, The honeybee Apis mellifera contributes to Cucumber green mottle mosaic virus spread via pollination, Plant Pathology. 67. 10.1111/ppa.12702, DACO: M9.5.1

3183194 W. Ellouze, V. Mishra, R.J. Howared, K.-S. Ling, W. Zhang, 2020, Control of *Cucumber green mottle mosaic virus* in commercial greenhouse production with agricultural disinfectants and resistant cucumber varieties, Agronomy 2020, 10, 1879. https://doi.org/10.3390/agronomy10121879, DACO: M9.5.1

3183204 Roger A.C. Jones, 2018, Plant and Insect Viruses in Managed and Natural Environments: Novel and Neglected Transmission Pathways, Adv Virus Res. 2018;101:149-187. doi: 10.1016/bs.aivir.2018.02.006. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29908589, DACO: M9.4, M9.5.1, M9.5.2

3263876 2021, DACO M9 Environmental Toxicology - Deficiency Response, DACO: M9.2.1, M9.4.1, M9.5.1, M9.5.2, M9.8.1, M9.8.2

3263897 Rafael Sanjuan, 2010, Mutational fitness effects in RNA and single-stranded DNA viruses: common patterns revealed by site-directed mutagenesis studies, Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 365(1548), 1975-1982. https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0063, DACO: M9.0

3263898 Q.Q. Cong, Y. Wang, J. Liu, Y.F. Lan, Z.K. Guo, J.G. Yang, X.-D. Li and Y.P. Tian, 2019, Evaluation of Potato virus X mild mutants for cross protection against severe infection in China, Virol J 16, 36 (2019). https://doi.org/10.1186/s12985-019-1143-7, DACO: M9.8.1

## 4.0 Valeur

**Nº de l'ARLA Référence**

3183266 2020, Cuc-GUARD - Discovery trial 2017 four strains (MS Word File), DACO: 10.2,M10.2.2

3331178 2022, DACO M10.2.2 Small Scale Trials (Field, Greenhouse) 2020-5933, DACO: M10.2.2

3331181 2022, Small scale greenhouse research trial Spain 2020-5933, DACO: M10.2.2

3331182 2022, Small scale greenhouse research trial - trial 1 2020-5933, DACO: M10.2.2

3331183 2022, Small scale greenhouse research trial - trial 2 2020-5933, DACO: M10.2.2

3331184 2022, Small scale greenhouse research trial - trial 3 2020-5933, DACO: M10.2.2

3345758 2022, Clarification Response Sub. No. 2020-5933, DACO: 10.2