



Agence
de réglementation
de la lutte
antiparasitaire

Document d'orientation sur l'homologation des agents microbiens de lutte antiparasitaire et de leurs produits

Aperçu des exigences liées à l'homologation
d'agents microbiens de lutte antiparasitaire et
de leurs produits proposés pour la lutte
antiparasitaire au Canada

Document d'orientation de l'ARLA

*Protéger la santé des Canadiens
et l'environnement*

*Protecting the health and
environment of Canadians*

17 novembre 2021

Also available in English under the title:

Guidance for the Registration of Microbial Pest Control Agents and Products

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

Section des publications

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Courriel : pmra.publications-arla@hc-sc.gc.ca

Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire

1-800-267-6315 ou 613-736-3799
Courriel : pmra.info-arla@hc-sc.gc.ca

Internet : canada.ca/les-pesticides

© 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.

Historique du document (révisions/mises à jour)

Date	Mise à jour/justification
17 novembre 2021	Révision pour mettre à jour le contenu et le libellé afin que ceux-ci reflètent les exigences actuelles relatives à l'homologation des agents microbiens de lutte antiparasitaire et de leurs produits. Le présent document remplace la DIR2001-02, <i>Directive sur l'homologation des agents antiparasitaires microbiens et de leurs produits</i> .
Mars 2001	Publication du document original : DIR2001-02, <i>Directive sur l'homologation des agents antiparasitaires microbiens et de leurs produits</i> .

Avertissement

Le présent document ne constitue par une partie de la *Loi sur les produits antiparasitaires* ou de ses règlements. En cas de contradiction ou d'incompatibilité entre la Loi ou les règlements et le présent document, la Loi ou les règlements auront préséance. Le présent document est un document administratif destiné à aider les parties réglementées à se conformer à la Loi, aux règlements et aux politiques administratives applicables.

Table des matières

1.0	But	1
2.0	Portée	1
3.0	Introduction	1
4.0	Consultations préalables à la demande d'homologation portant sur les exigences en matière de données	2
5.0	Organisation et présentation d'une demande d'homologation complète pour les produits antiparasitaires microbiens	3
5.1	Mode de présentation des données justificatives.....	4
6.0	Données à présenter pour l'homologation d'agents microbiens de lutte antiparasitaire et de leurs produits	6
Annexe I	Glossaire	84
Annexe II	Codes de données (CODO) pour les produits antiparasitaires microbiens	87
Annexe III	Éléments d'une demande complète d'homologation, de modification d'une homologation ou de permis de recherche sur un produit antiparasitaire microbien	99
Annexe IV	Directives relatives à la création d'un index des données	101
Annexe V	Directives pour la composition d'un modèle d'étiquette pour un produit antiparasitaire microbien	102
Annexe VI	Exigences en matière d'essais de santé humaine et de sécurité	113
Annexe VII	Écozones des pesticides microbiens au Canada.....	114
Annexe VIII	Niveaux pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement	115
Annexe IX	Exigences pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement en fonction du profil d'emploi	116
Annexe X	Sommaire des essais toxicologiques sur des organismes non ciblés.....	119
Annexe XI	Taxons suggérés en vue du choix d'arthropodes non ciblés (CODO M9.5.1).....	120
Annexe XII	Taxons suggérés en vue de la sélection d'espèces végétales non ciblées (CODO M9.8).....	121
Annexe XIII	Liste de publications pertinentes.....	122

1.0 But

Le présent document d'orientation donne un aperçu des exigences liées à l'homologation d'agents microbiens de lutte antiparasitaire (AMLA) et de leurs préparations commerciales actuellement proposées pour la lutte antiparasitaire au Canada. Les AMLA sont des microorganismes d'origine naturelle ou génétiquement modifiés; ils comprennent des bactéries, des algues, des champignons, des protozoaires, des virus, des mycoplasmes, des rickettsies et des organismes apparentés.

2.0 Portée

Le présent document d'orientation vise à faciliter l'homologation des AMLA pouvant constituer des solutions de rechange en matière de lutte antiparasitaire, en présentant les exigences sur les données élaborées expressément pour ces types de principes actifs.

Le présent document appuie des moyens de lutte antiparasitaire qui sont efficaces et durables, ainsi que l'introduction de nouvelles technologies dans ce domaine, éléments fondamentaux du programme global de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) qui vise à réduire les risques pour les humains et l'environnement.

3.0 Introduction

Le présent document vise à fournir une orientation sur les renseignements scientifiques et techniques nécessaires à l'homologation d'AMLA et de produits antiparasitaires connexes. Les renseignements présentés concernant les AMLA et les préparations commerciales doivent être considérés comme des données à l'appui de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et du *Règlement sur les produits antiparasitaires*. Les demandeurs devraient examiner attentivement le présent document et consulter l'ARLA avant de présenter une demande d'homologation.

Les exigences en matière d'homologation présentées ici visent à aborder l'évaluation des risques pour la santé humaine et l'environnement ainsi que la valeur des préparations commerciales qui contiennent des bactéries, des algues, des champignons, des protozoaires, des virus, des mycoplasmes, des rickettsies ou des organismes apparentés, d'origine naturelle et génétiquement modifiés, comme principe actif. En raison de la nature particulière de ces principes actifs, l'évaluation de l'ARLA de ces produits comprend une évaluation des aspects comme la caractérisation, la fabrication et le contrôle de la qualité des produits, aspects différents de ceux des produits antiparasitaires classiques. Autrement dit, l'ordre de présentation des renseignements respecte celui des produits antiparasitaires classiques tout en tenant compte des aspects uniques de ces types de principes actifs, comme leurs propriétés biologiques, leur gamme d'hôtes, leur pouvoir pathogène potentiel, leur pouvoir infectieux et leur capacité de persister, de se multiplier et de se disséminer dans l'environnement.

Comme les AMLA sont issus de groupes différents de microorganismes, l'ARLA ne peut pas demander la tenue des mêmes études ou la collecte des mêmes données pour tous

ces groupes. Au moment de déterminer quels protocoles appliquer et quelles données amasser, le demandeur doit tenir compte des caractéristiques propres au microorganisme à homologuer; il est invité à consulter l'ARLA avant de mener ses essais. De plus, il peut demander des exemptions pour certaines parties des données à présenter, pourvu que la justification scientifique avancée à cet effet soit solidement étayée.

L'ARLA de Santé Canada et l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis se sont engagées à procéder régulièrement à des examens conjoints et au partage des tâches en ce qui concerne les évaluations de pesticides microbiens. Ces deux organisations ont donc établi un processus d'examen conjoint de produits antiparasitaires microbiens dont le profil d'emploi est identique dans les deux pays. La pratique d'examens conjoints rend plus efficace le processus d'homologation, simplifie l'homologation simultanée de produits au Canada et aux États-Unis, et donne un meilleur accès à de nouveaux moyens de lutte antiparasitaire dans les deux pays. Le partage efficace des tâches passe par une compréhension commune des responsabilités de chaque organisation, des procédures communes et des échéanciers. Pour obtenir de plus amples renseignements, le lecteur est invité à consulter le document *Groupe de travail technique de l'ALENA sur les pesticides : examens conjoints des agents microbiens et des écomones*, qu'il trouvera à la [section sur les pesticides](#) du site Canada.ca.

En ce qui concerne la recherche effectuée sur des produits antiparasitaires microbiens, il est conseillé aux chercheurs de consulter le projet de directive PRO93-05, *Lignes directrices pour les permis de recherche sur les antiparasitaires microbiens* lors de la planification de la recherche, pour déterminer les données nécessaires à l'obtention d'une approbation réglementaire.

4.0 Consultations préalables à la demande d'homologation portant sur les exigences en matière de données

Le présent document d'orientation contient des renseignements sur les données exigées pour toute une gamme d'AMLA et de préparations commerciales. Puisque les données exigées en vue de l'homologation sont fonction de l'identité et des propriétés biologiques de l'AMLA, de la nature du produit et du profil d'emploi proposé, le demandeur est invité à consulter le tableau des codes de données (CODO) à l'annexe II pendant la phase de développement de son produit, afin de comprendre l'étendue des données requises à l'appui de sa demande d'homologation. Après avoir préparé une stratégie, le demandeur peut demander la tenue d'une consultation préalable à la demande d'homologation pour traiter de questions portant sur l'AMLA en particulier. Pour savoir à quelles personnes-ressources s'adresser en vue d'une consultation préalable, les demandeurs doivent communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire (pmra.info-arla@hc-sc.gc.ca).

Avant de consulter l'ARLA, le demandeur doit avoir bien pris connaissance du présent document d'orientation et être en mesure de soumettre des renseignements et des données estimés conformes aux exigences mentionnées.

Si l'on demande une consultation préalable à la demande d'homologation, l'information doit être transmise au moyen du Système électronique de réglementation des pesticides (SERP) (voir l'annexe IV). Le demandeur doit présenter une lettre d'accompagnement demandant une rencontre préparatoire, fournir une liste des questions à aborder, et présenter au minimum les renseignements demandés à la section 6, partie M1, Étiquette, profil du produit, profils d'emploi proposés et statut réglementaire à l'étranger, et à la section 6, partie M2.7, Caractérisation des AMLA, du présent document. Le demandeur peut aussi fournir de courts sommaires des renseignements disponibles sur l'efficacité, les procédés de fabrication, les caractéristiques du produit, son innocuité sur le plan de la santé humaine et de l'environnement, ainsi que la justification scientifique d'exemptions concernant la présentation de données, selon le stade atteint de développement du produit. Le cas échéant, les protocoles de recherche envisagés doivent aussi être présentés.

À l'annexe II du présent document, on trouvera sous forme de tableau une liste des CODO correspondant à toutes les données susceptibles d'être demandées en vue de l'homologation d'un produit microbien. Le demandeur doit constituer son dossier de données à l'aide du tableau de CODO et indiquer, dans la colonne de droite, quels renseignements il inclut en vue de la rencontre préparatoire. Lors des consultations pour des produits rendus à un stade plus avancé de développement, on peut aussi se servir de cette colonne pour indiquer quelles études sont disponibles ou pour quelles parties des données des exemptions seront demandées. À la suite de la rencontre préparatoire, l'ARLA préparera un tableau modifié de CODO indiquant quelles données seront exigées pour le produit faisant l'objet de la demande d'homologation et pour son profil d'emploi; un exemplaire sera remis au demandeur. Un exemplaire de ce tableau doit accompagner la demande d'homologation.

5.0 Organisation et présentation d'une demande d'homologation complète pour les produits antiparasitaires microbiens

Vérification de la demande d'homologation

Dans les sept jours suivant leur réception, on effectue une vérification des demandes pour s'assurer que les frais de service, les formulaires, les étiquettes et les renseignements nécessaires ont été fournis (voir la [Politique sur la gestion des demandes d'homologation](#)). S'il y a des lacunes, les demandes sont retournées au demandeur. Le demandeur dont la demande est vérifiée reçoit un accusé de réception où figure le numéro de la demande. Celui-ci doit être mentionné dans toute la correspondance traitant de la demande. Une fois vérifiées, les demandes sont soumises à un examen préliminaire.

Examens préliminaires

Toute demande d'homologation concernant un nouvel AMLA ou un nouvel usage important pour une préparation commerciale homologuée sera vérifiée dans un délai de 45 jours à compter de la date où la Section de l'examen préliminaire la reçoit. Si la Section ne relève aucune lacune, la demande est acceptée et transmise aux divisions scientifiques concernées en vue de son examen officiel. Si l'agent responsable observe des lacunes, il les signale brièvement par écrit au demandeur, lequel dispose alors de 45 jours pour régler tous les problèmes. En l'absence d'une réponse, ou si les corrections apportées sont insuffisantes ou incomplètes, la demande est annulée, les documents sont retournés au demandeur et le numéro de demande cesse d'être valide. Le demandeur peut présenter le dossier de renseignements à nouveau, mais en faisant une nouvelle demande d'homologation.

Éléments d'un dossier complet de renseignements accompagnant une demande d'homologation

L'ARLA ne tiendra compte que des demandes complètes. Une demande comprend normalement une lettre d'accompagnement, un formulaire de demande, les frais de service à verser, le Formulaire de déclaration des spécifications du produit, diverses lettres d'attestation et d'autorisation, le projet d'étiquette, une synthèse des études ou des données scientifiques citées, ainsi que les données en question. Les divers éléments sont requis (R) ou requis à titre conditionnel (RC) selon l'objet de la demande. Le lecteur trouvera à l'annexe III une liste des données requises ou requises à titre conditionnel pour une demande.

Le demandeur doit réunir toutes les données exigées (et les données « conditionnellement requises » pertinentes) dont il est déterminé, lors de la consultation préalable pour un produit précis, qu'elles sont « requises », en s'appuyant sur les renseignements ou études appropriés, en fournissant les références à des données présentées auparavant ou en présentant des demandes d'exemption. Le demandeur doit aussi fournir un exemplaire du tableau des CODO indiquant quelles données sont requises (voir la section 5.0, Consultations préalables à la demande d'homologation portant sur les exigences en matière de données, pour d'autres renseignements).

5.1 Mode de présentation des données justificatives

Les données justificatives qui accompagnent une demande d'homologation de produits microbiens doivent être divisées en dix grandes parties (voir ci-après). La numérotation est analogue à celle employée pour les pesticides chimiques classiques, la lettre « M » désignant les principes actifs et produits microbiens. Si certaines parties ne figurent pas dans le document (parties 3, 6 et 11), c'est que les données correspondantes ne sont pas exigées pour les AMLA. Chaque grande partie se divise en sous-parties, comme indiqué dans le présent document et dans la liste des CODO à l'annexe II.

Partie 0	Index
Partie 1	Étiquette, profil du produit, profils d'emploi proposés et statut réglementaire à l'étranger
Partie 2	Caractérisation et analyse du produit
Partie 4	Études de la santé humaine et de la sécurité
Partie 5	Évaluation de l'exposition
Partie 7	Études sur les résidus dans les aliments destinés aux humains et ceux destinés aux animaux
Partie 8	Devenir dans l'environnement
Partie 9	Écotoxicologie
Partie 10	Détermination de la valeur
Partie 12	Sommaires exhaustifs des données

Demandes d'exemption concernant la présentation des données exigées

Lorsque les données exigées ne sont pas présentées, le demandeur doit adresser une demande d'exemption relative à leur production ou à leur présentation. Ces demandes doivent figurer dans l'index et être fondées sur des données ou une justification scientifique qui se substitue aux données exigées. Le champ réservé aux commentaires dans l'index doit servir à indiquer la nature de l'information, par exemple, « demande d'exemption concernant la toxicité et l'infectivité aiguës par voie orale ».

Emploi de mêmes études ou renseignements pour plus d'un CODO

Si des données servent pour plus d'un CODO, il suffit de les inscrire sous un seul CODO et d'y faire référence sous les autres CODO. Dans ce cas, il importe que le champ de l'index réservé aux commentaires indique tous les CODO auxquels les données se rapportent. Par exemple, « demande d'exemption concernant l'infectivité et la toxicité aiguës par voie orale; l'infectivité et la toxicité aiguës par inhalation ».

Emploi de la documentation pour fournir des données exigées

Il faut fournir des copies lisibles des documents pertinents à l'ARLA au moyen du SERP. Chaque rapport doit être fourni sous le CODO approprié et être indexé conformément à l'annexe IV, Directives relatives à la création d'un index des données. Il faut remplir le champ réservé aux commentaires dans l'index et indiquer qu'il s'agit d'études « publiées ».

Une explication des raisons pour lesquelles les documents justificatifs ont été soumis doit être fournie dans un document séparé contenant une liste exhaustive de références qui énumère les documents publiés; ce document doit être fourni sous le CODO approprié.

Données additionnelles

Lorsqu'une étude à présenter ne correspond à aucun CODO précis, le demandeur l'inscrit sous le CODO Autres études/données, dans la partie appropriée. Par exemple, une procédure opérationnelle normalisée à faire paraître dans la partie M4, Études de la santé humaine et de la sécurité, serait inscrite sous le CODO M4.9, Autres études/données.

Les **examens réalisés dans d'autres pays** doivent être inscrits sous le CODO M12.5, comme indiqué à l'annexe II, Codes de données (CODO) pour les produits antiparasitaires microbiens et être codés selon la partie appropriée. Par exemple, un examen de données portant sur la toxicologie réalisé dans un autre pays (partie M4) serait codé sous le CODO M12.5.4 (voir à la section 6, partie M12.5 du présent document).

6.0 Données à présenter pour l'homologation d'agents microbiens de lutte antiparasitaire et de leurs produits

Les éléments d'une demande doivent être organisés de la façon suivante. Il faut présenter des dossiers distincts pour chaque produit à examiner, c'est-à-dire pour chaque principe actif de qualité technique, concentré de fabrication ou préparation commerciale. Chaque dossier doit comprendre une lettre d'accompagnement, un formulaire de demande, un Formulaire de déclaration des spécifications du produit, un formulaire pour les frais de service, le paiement des frais de service, les documents justificatifs, l'étiquette et l'index. Les données pertinentes doivent accompagner chaque demande, sauf lorsque le concentré de fabrication ou le principe actif de qualité technique est identique à la préparation commerciale. Dans ce cas, un seul ensemble de données pertinentes peut être présenté avec des demandes apparentées.

Chaque produit devant être homologué, c'est-à-dire chaque principe actif de qualité technique ou concentré de fabrication et chaque préparation commerciale, sera associé à son propre dossier de données et à sa propre demande. Cependant, les préparations commerciales obtenues au moyen d'un procédé intégré de formulation, dans lequel le concentré de fabrication ou le principe actif de qualité technique est identique à la préparation commerciale, seront associées à un seul dossier de données, mais sous des demandes d'homologation distinctes.

Partie M0 Index

Le demandeur doit présenter l'index sous forme électronique au moyen du SERP. Il faut bien indexer toutes les études et données scientifiques présentées. Le demandeur doit aussi indexer les examens réalisés dans d'autres pays, les protocoles d'étude, les sommaires exhaustifs et les demandes d'exemption accompagnant des données ou s'y substituant, ainsi que leur justification scientifique ou des données de remplacement; il

doit aussi les indiquer dans le champ des commentaires. En outre, il doit fournir des références complètes dans l'index lorsque des données présentées auparavant sont utilisées une nouvelle fois pour étayer une nouvelle demande d'homologation, et il doit indiquer, dans le champ réservé aux commentaires, quand les données avaient été présentées et pour quelle demande. Il doit aussi fournir les numéros de demande et d'homologation.

Chaque demande, c'est-à-dire celle pour le principe actif de qualité technique, le concentré de fabrication et chaque préparation commerciale, doit avoir son propre index, sauf si le produit est fabriqué au moyen d'un procédé intégré de formulation. Voir l'annexe IV pour savoir comment préparer les index sous forme électronique.

Les documents rédigés par l'ARLA et qui sont accessibles au public (les PRVD et les PRD, par exemple) ne doivent pas être soumis avec le dossier de données.

Partie M1 Étiquette, profil du produit, profils d'emploi proposés et statut réglementaire à l'étranger

Partie M1.1 Étiquette

Des renseignements propres aux produits antiparasitaires microbiens figurent également à l'annexe V, Directives pour la composition d'un modèle d'étiquette pour un produit antiparasitaire microbien. Les demandeurs sont priés de s'adresser à la Direction des homologations de l'ARLA pour obtenir des éclaircissements.

En général, les mises en garde concernant la santé humaine et l'environnement doivent refléter les résultats des essais d'évaluation des dangers. Les recommandations figurant sur l'étiquette relatives aux doses, au calendrier d'application, au matériel et aux méthodes d'application, ainsi qu'aux températures d'entreposage et à la durée de vie, doivent être appuyées par des données valides sur l'efficacité et la stabilité à l'entreposage. La garantie du produit doit être exprimée en unités appropriées, comme on l'indique dans le présent document à la section 6, partie M2.9, Divulgarion des constituants.

On s'attend à ce que les produits microbiens puissent constituer un élément important des stratégies de lutte antiparasitaire intégrée et de gestion intégrée de la résistance. Les recommandations concernant l'utilisation des produits pour la lutte antiparasitaire intégrée et la gestion intégrée de la résistance peuvent figurer sur les étiquettes, pourvu que l'on fournisse des données valides pour étayer les allégations. Voir la section 6, partie M10, Détermination de la valeur.

Partie M1.2 Profil du produit et profils d'emploi proposés

Le demandeur doit fournir une brève description de l'AMLA ou de la préparation commerciale ainsi qu'un résumé du ou des profils d'emploi proposés, notamment :

- (i) une désignation taxonomique;
- (ii) une courte description de l'AMLA : caractéristiques biologiques et antiparasitaires pertinentes, comme l'origine de l'AMLA; la gamme d'hôtes; le mode d'action, y compris la production de métabolites secondaires liés à l'activité pesticide; le pouvoir pathogène ou génotoxique potentiel; etc.;
- (iii) la gamme de concentrations (c'est-à-dire les concentrations minimale et maximale) de l'AMLA dans le principe actif de qualité technique et la ou les préparations commerciales, exprimées en unités appropriées;
- (iv) le type de produit (par exemple, bioinsecticide, biofongicide, etc.);
- (v) la catégorie de produit (par exemple, à usage restreint, domestique, commercial, etc.);
- (vi) le type de formulation (par exemple, suspension aqueuse, granulés, etc.), comprenant un renvoi aux diluants, mouillants et adhésifs recommandés, selon le cas;
- (vii) les organismes nuisibles ou maladies que le produit permet de réprimer ou de supprimer, etc.;
- (viii) les lieux d'application prévus (par exemple, forêts, serres, zones résidentielles, systèmes aquatiques, etc.);
- (ix) les cultures traitées, le cas échéant;
- (x) les doses d'application proposées, dont la dose et le volume de la formulation;
- (xi) la fréquence et le calendrier d'application devraient être présentés selon la phénologie de l'hôte ou de l'organisme nuisible, les considérations en matière de lutte antiparasitaire intégrée et de gestion intégrée de la résistance, les utilisations destinées aux aliments pour humains et animaux, et le moment de la récolte;
- (xii) les méthodes et l'équipement d'application (description des méthodes d'application spécialisées ou uniques ou de l'équipement);

- (xiii) la probabilité d'exposition professionnelle et occasionnelle, avec mention des mesures de protection, le cas échéant;
- (xiv) la probabilité d'exposition d'organismes vulnérables non ciblés ayant une valeur écologique ou économique ou la probabilité d'exposition d'écosystèmes particuliers (par exemple, aquatiques, marins, etc.), avec mention des mesures d'atténuation des risques, selon le cas.

Partie M1.3 Statut réglementaire à l'étranger de l'AMLA et de la préparation commerciale

Le statut réglementaire à l'étranger de l'AMLA proposé aux fins d'homologation et des préparations commerciales apparentées doit être indiqué, notamment :

- (i) les pays où l'AMLA a été homologué;
- (ii) les dates d'homologation (ou état de l'examen);
- (iii) une mention indiquant si des examens réglementaires réalisés par l'EPA, l'Union européenne ou l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) existent ou sont présentés (ces examens doivent être associés à un code indiquant qu'ils concernent la partie M12, Sommaires exhaustifs des données, et doivent être ajoutés à la fin de la partie appropriée; voir la section 4.1, Mode de présentation des données justificatives, pour en savoir davantage);
- (iv) le ou les profils d'emploi homologués;
- (v) les noms commerciaux (s'ils diffèrent de ceux figurant dans la demande canadienne).

Partie M2 Caractérisation et analyse du produit

a) Introduction

La présente partie explique la nature et l'importance des renseignements et des données nécessaires pour caractériser correctement l'AMLA et montrer qu'il est possible de fabriquer un produit sûr, stable et biologiquement actif de façon soutenue. Cette partie peut également fournir une orientation à l'égard des données requises dans les parties portant sur la santé humaine, l'environnement et la détermination de la valeur. Les renseignements fournis doivent être clairs, précis et assez détaillés pour que l'agent d'évaluation puisse vérifier les caractéristiques de l'AMLA et la qualité de la préparation commerciale mise en marché. L'importance des renseignements relatifs à la caractérisation, à la fabrication et à l'assurance de la qualité requis dans la présente partie peut varier selon la nature de l'AMLA, les méthodes de production et le type de produit.

Il est vivement recommandé au demandeur de communiquer au tout début du processus avec les agents responsables de la réglementation pour déterminer quelles sont les exigences s'appliquant spécifiquement à son cas.

Il faut rappeler que les exigences en matière de données applicables à la partie M4, Études de la santé humaine et de la sécurité; à la partie M5, Évaluation de l'exposition; à la partie M7, Études sur les résidus dans les aliments destinés aux humains et ceux destinés aux animaux; à la partie M8, Devenir dans l'environnement; et à la partie M9, Écotoxicologie, se fondent sur la condition préalable selon laquelle l'AMLA dont l'homologation est proposée est bien caractérisé et selon laquelle suffisamment de données ont été fournies à la partie M2 pour soutenir la caractérisation. Le rapport détaillé sur la caractérisation de l'AMLA influera donc énormément sur la nature et l'importance des données requises pour procéder à l'évaluation des dangers qu'il peut présenter pour la santé humaine et l'environnement, surtout lorsque le demandeur réclame une exemption à certaines exigences.

L'information pertinente ayant trait à la caractérisation et à la quantification de l'AMLA ainsi qu'à l'analyse du produit devrait être établie avant la réalisation de nouvelles études sur la sécurité aux parties M4 et M9.

Dans tous les cas, l'information et les données présentées doivent prouver de façon raisonnable que le produit microbien vendu est identique à celui qui est caractérisé à la partie M2, et dont on a évalué la sécurité.

b) Renseignements exigés

Partie M2.1 Nom et adresse du demandeur

Partie M2.2 Nom et adresse du fabricant

Partie M2.3 Nom et adresse du fabricant de la formulation (s'il diffère de celui qui précède)

Partie M2.4 Nom commercial

Partie M2.5 Nom scientifique (AMLA)

Partie M2.6 Brevet canadien : numéro, date de délivrance et date d'expiration, s'il y a lieu

Partie M2.7 Caractérisation des AMLA

Les données exigées à la section 6, partie M2.7.1, Origine, obtention et identification des AMLA, et à la section 6, partie M2.7.2, Caractéristiques biologiques des AMLA,

s'appliquent à tous les AMLA. À la section 6, partie M2.7.3, Caractérisation des AMLA obtenus par recombinaison de l'acide nucléique, on mentionne d'autres exigences relatives à la caractérisation des AMLA obtenus par recombinaison de l'acide nucléique.

Tout renseignement fourni doit être justifié par des données pertinentes ou des ouvrages scientifiques dont on donnera la référence bibliographique. Lorsqu'on fait référence à des ouvrages scientifiques, il faut fournir des exemplaires de l'article. Lorsque les données relatives à la caractérisation sont tirées en grande partie de publications scientifiques, il convient de bien décrire la parenté entre la souche que l'on désire homologuer et celles auxquelles on fait référence. Les données complémentaires qui illustrent les liens entre les deux souches sont acceptables.

Il faut indiquer la date où les travaux de caractérisation ont débuté et la durée de ces derniers. Les renseignements sur les caractères phénotypiques et génotypiques pertinents devraient se rapporter à l'AMLA tel qu'on le retrouve dans la préparation commerciale.

Partie M2.7.1 Origine, obtention et identification des AMLA

L'identification précise de l'AMLA est un élément essentiel de l'évaluation de la sécurité. Il convient de fournir l'information suivante sur l'origine, l'obtention et l'identification du microorganisme :

- (i) Désignation taxonomique jusqu'à la souche, dans la mesure du possible. S'il n'est pas possible de fournir cette information, fournir la désignation taxonomique jusqu'à l'espèce ou une autre unité taxonomique montrant la parenté ou permettant de distinguer l'AMLA d'autres microorganismes apparentés et décrivant sa relation avec des agents pathogènes connus. Cette désignation devrait reposer sur les normes internationales en vigueur et être accompagnée de données techniques justificatives (dont les méthodes d'essai, les justifications, les critères d'identification et les résultats des essais). Puisque la précision de la désignation taxonomique varie selon le type de microorganisme, les méthodes utilisées pour identifier et classer les microorganismes doivent être fondées sur les meilleures techniques et méthodes connues pour le groupe précis de microorganismes dont il est question.
- (ii) Origine de tous les autres noms associés au microorganisme (équivalents, synonymes, noms désuets).
- (iii) Numéro de souche, numéro d'entrée à une banque de cultures et codes de l'entreprise, le cas échéant.
- (iv) Origine de la souche, par exemple, isolat environnemental (sol agricole, rhizosphère d'une plante, racine d'une plante), isolat clinique, isolat alimentaire; banque de cultures; description de la technique d'isolement, y compris l'origine géographique exacte de l'isolat de l'AMLA (par exemple, ville et pays); historique du développement de la souche.

- (v) Techniques de conservation et de maintien de la souche durant le développement du produit.
- (vi) Si l'AMLA a été obtenu par les méthodes classiques de mutagenèse ou de transfert naturel de gènes homologues (par exemple, par conjugaison ou transduction), il convient de fournir les renseignements suivants :
- données taxonomiques de base sur les organismes parents utilisés pour obtenir l'AMLA [description semblable à celle demandée en (i) ci-dessus];
 - description complète des méthodes utilisées pour obtenir l'AMLA;
 - description des nouveaux traits ou caractéristiques acquis et exprimés;
 - comparaison du phénotype et du génotype avec ceux des organismes parents et des donneurs de type sauvage, selon le cas;
 - précisions sur le taux de mutation ou la fréquence de transfert des gènes;
 - stabilité génétique (par exemple, tendance à la réversion, taux de perte des plasmides) de l'entité chromosomique modifiée ou extrachromosomique.

Partie M2.7.2 Caractéristiques biologiques des AMLA

Pour faciliter l'évaluation d'un AMLA, on fournira aussi précisément que possible d'autres renseignements concernant les propriétés biologiques de l'AMLA. Pour certains microorganismes, on peut déjà retrouver une grande partie de cette information dans les publications scientifiques. Lorsque c'est le cas, une bibliographie détaillée peut constituer une proportion importante des données présentées. L'acceptabilité des données publiées dépendra de la précision de la description de la parenté entre l'AMLA dont l'homologation est proposée et les microorganismes mentionnés dans les documents accessibles. Il faut consulter l'ARLA afin d'établir si les informations publiées doivent être accompagnées des résultats d'essais sur l'AMLA en question.

Il convient de fournir les informations suivantes sur les caractéristiques biologiques de l'AMLA :

- (i) Présence du microorganisme dans la nature, y compris son aire de distribution, ses hôtes de prédilection ou obligatoires, les habitats, les niches écologiques et sa fréquence naturelle dans l'environnement;
- (ii) Organismes ciblés (tels qu'ils figurent sur l'étiquette du produit et conformément à l'information fournie à la partie M10) : pathogénicité, type d'antagonisme face aux hôtes ciblés, dose infectieuse ou toxique, transmissibilité et renseignements sur le mode d'action, si possible, entre autres sur les composés particuliers responsables de l'activité sur les plantes ciblées;
- (iii) Gamme des hôtes de l'organisme nuisible ciblé (indiquer les effets possibles sur les espèces qui leur sont le plus étroitement apparentées);
- (iv) Description du cycle vital de l'AMLA, notamment les différentes formes qu'il peut prendre, toute variation importante des propriétés antiparasitaires, pathogènes ou toxigènes des diverses formes, le cas échéant;

- (v) Description de tout plasmide ou autre élément extrachromosomique du génome participant à l'activité antiparasitaire, pathogène, toxique, etc.;
- (vi) Propriétés physiologiques pertinentes, notamment des caractéristiques de croissance (par exemple, température minimale, maximale et optimale de croissance), potentiel d'oxydation-réduction (Eh), pH, dépendance envers certains nutriments et sensibilité aux facteurs du milieu comme l'ensoleillement et le dessèchement; inclure aussi le profil antimicrobien de l'AMLA pour démontrer la sensibilité ou la tolérance aux agents antimicrobiens utilisés en médecine humaine/vétérinaire;
- (vii) Description de toute particularité inhabituelle du microorganisme en ce qui concerne sa morphologie, sa physiologie, sa biochimie, son action antiparasitaire ou sa résistance (si elles diffèrent de celles données dans la description classique de l'espèce ou du microorganisme);
- (viii) Antécédents de l'utilisation de l'AMLA et des souches ou espèces étroitement apparentées;
- (ix) Parenté avec des agents pathogènes connus des plantes, des vertébrés, des invertébrés ou d'autres organismes;
- (x) Analyse détaillée de l'historique et des degrés de parenté de l'AMLA avec tout dermatophyte connu de l'humain, afin de préparer une demande d'exemption concernant des essais d'infectivité cutanée qui pourraient être exigés à la partie M4.2, Infectivité et toxicité;
- (xi) Preuve qu'il n'y a pas production de toxines ayant une action sur des mammifères ou qu'elles n'existent pas dans les préparations commerciales, si l'AMLA est étroitement apparenté à un agent pathogène toxigène de l'humain. Expliquer en détail les méthodes et techniques utilisées pour déterminer la présence ou l'absence de toxines à la partie M2.10.3;
- (xii) Pour ce qui est des actinomycètes et des champignons, données sur la caractérisation, dont une analyse de la production possible de génotoxines fondée sur la parenté entre l'AMLA et les genres et espèces d'organismes connus pour produire des génotoxines. Lorsque des génotoxines sont produites par des champignons ou actinomycètes apparentés, il faut utiliser des techniques sensibles d'analyse convenant au métabolite en question dans le cadre de la caractérisation de l'AMLA pour évaluer les possibilités de production de telles génotoxines par l'AMLA. Soumettre les données d'analyse à la partie M2.10.3 et la discussion à la partie M2.7.2;
- (xiii) Renseignements sur les effets nocifs de l'AMLA associés à une exposition humaine. La recherche de tels effets doit s'appuyer sur un dépouillement soigné des articles scientifiques parus. Le rapport doit inclure la description exhaustive des bases de données étudiées, des mots-clés utilisés et des autres critères qui ont permis l'exécution de la recherche.

Partie M2.7.3 Caractérisation des AMLA obtenus par recombinaison de l'acide nucléique

Cette partie présente des exigences supplémentaires relatives à la caractérisation des microorganismes génétiquement modifiés (MGM), c'est-à-dire les AMLA obtenus par recombinaison de l'acide nucléique. Une caractérisation moléculaire détaillée et la comparaison des caractères phénotypiques pertinents avec ceux de l'hôte et du donneur non modifiés sont importantes pour la détermination des risques associés à tout organisme modifié.

Il est recommandé de prendre en considération les points suivants au moment de concevoir et de développer des microorganismes obtenus par recombinaison génétique destinés à être utilisés dans des pesticides commerciaux :

- (i) Éviter de recourir à la résistance aux antibiotiques ou à d'autres marqueurs d'importance clinique ou vétérinaire. Leur utilisation peut toutefois être acceptable après un examen au cas par cas.
- (ii) Le matériel génétique inséré ou modifié ne doit pas être situé sur un élément génétique mobilisable, surtout si la gamme d'hôtes est importante.
- (iii) Les microorganismes hôtes doivent être bien caractérisés et ne doivent pas être étroitement apparentés à un microorganisme reconnu comme un agent pathogène.
- (iv) Le matériel génétique inséré ou modifié doit, dans la mesure du possible, se limiter à celui requis pour l'usage prévu.
- (v) Il faut mettre au point des techniques qui permettent la sélection de l'AMLA recombinant dans une population du même microorganisme non modifié et de microorganismes apparentés, selon l'AMLA en question.

Il convient d'examiner les aspects suivants qui portent sur la caractérisation de la manipulation génétique. Les données et l'information fournies doivent être suffisamment détaillées sur le plan technique pour permettre la confirmation absolue de la nature et de l'expression du produit génétique.

Partie M2.7.3.1 Taxonomie et caractérisation de l'hôte et du donneur

Il faut confirmer la désignation taxonomique des microorganismes qui servent d'hôte et de donneur conformément aux indications de la section 6, partie M2.7.1, Origine, obtention et identification des AMLA. Des renseignements équivalents à ceux mentionnés à la section 6, partie M2.7.2, Caractéristiques biologiques de l'AMLA, doivent être présentés pour la caractérisation du microorganisme hôte non modifié.

Pour le donneur, la caractérisation doit se rapporter, le cas échéant, à l'information génétique qui a été transférée.

Pour les microorganismes bien caractérisés ou couramment utilisés, la désignation taxonomique des organismes hôte et donneur devrait suffire. On recommande de communiquer avec les agents de l'ARLA afin de déterminer l'importance des renseignements exigés.

Partie M2.7.3.2 Création du recombinant

Il est essentiel de fournir une description précise de toutes les méthodes et manipulations qui ont servi à la création du recombinant. Le cas échéant, il s'agit notamment des éléments suivants :

- (i) une description détaillée des manipulations ou modifications apportées au matériel génétique étranger, au matériel génétique du vecteur et au matériel génétique de l'hôte;
- (ii) une description et une caractérisation des vecteurs utilisés;
- (iii) la méthode et les sites d'insertion, de délétion, de mutation ou de restructuration du matériel génétique;
- (iv) des précisions sur la manipulation du matériel cellulaire.

Partie M2.7.3.3 Nature et expression du matériel génétique étranger ou modifié

Les données énumérées ci-dessous peuvent être exigées, selon la nature du matériel génétique étranger ou modifié et selon que les modifications prévues sont susceptibles d'augmenter considérablement les risques pour la santé humaine et la sécurité ou l'environnement. Le demandeur doit consulter les agents de l'ARLA concernant le degré de caractérisation requis pour l'AMLA visé.

L'origine, l'identité et l'utilité du matériel génétique étranger doivent être bien établies. Selon la nature de la modification génétique, il peut falloir fournir des cartes de restriction et des données sur la séquence des constituants du matériel génétique modifié ou étranger et des zones contiguës (du recombinant). S'il y a lieu, les données sur le séquençage doivent comprendre une analyse de la structure des informations génétiques, dont les zones de régulation et leurs particularités (par exemple, séquences consensus, promoteurs, terminateurs de transcription), les cadres de lecture ouverts potentiels, les propriétés structurales inhabituelles, etc. Lorsque la modification comprend des délétions, des restructurations ou une mutagenèse dirigée in vitro, il est essentiel d'indiquer la séquence de gènes de la région avant et après modification. S'il y a lieu, on précisera l'emplacement, l'orientation et le numéro de la copie du matériel génétique étranger ou modifié.

Il est recommandé que la description textuelle ci-dessus soit accompagnée d'un schéma indiquant les principaux éléments du recombinant final.

Il faut fournir des précisions sur l'expression phénotypique du matériel génétique étranger ou modifié. Les allégations à cet égard (ou relatives à l'absence d'expression des gènes) doivent être bien étayées par les meilleures techniques existantes. Il faut aussi établir les possibilités d'expression du matériel génétique résiduel du donneur, du vecteur ou des segments contigus du génome de l'hôte (sans lien direct avec l'effet voulu).

Lorsque les manipulations génétiques ont pour but de modifier la régulation de gènes naturels, il convient de comparer les caractéristiques et le degré d'expression des gènes à ceux des gènes de l'organisme parent non modifié.

Les manipulations génétiques qui comprennent l'insertion d'un gène dans le nouveau génome ou qui modifient sensiblement un gène naturel pourraient nécessiter la présentation de données sur la séquence des acides aminés, au minimum pour la région N-terminale des produits protéiques, surtout s'il faut justifier clairement la modification et ses conséquences génétiques. Il faut bien caractériser les produits protéiques du matériel génétique original et du matériel modifié en fonction des propriétés biochimiques habituelles des protéines. Il convient aussi de donner des précisions sur l'expression de la protéine chez le microorganisme d'origine et le nouvel hôte.

Enfin, il faut indiquer les renseignements concernant les modifications génétiques qui ont pour but d'inactiver, d'affaiblir ou d'invalidier le matériel génétique d'une souche.

Partie M2.7.3.4 Caractérisation phénotypique du microorganisme modifié

Le phénotype du microorganisme modifié doit être indiqué. Il faut notamment le comparer au phénotype du microorganisme d'origine ou non modifié selon le cas. Une attention particulière doit être accordée à la spécificité de l'hôte et aux caractères physiologiques appropriés.

Partie M2.8 Procédés de fabrication et assurance de la qualité

Il faut décrire suffisamment en détail le procédé de fabrication et les programmes d'assurance de la qualité afin de valider les allégations concernant l'intégrité de l'AMLA et les spécifications du produit, notamment l'activité, les quantités maximales des constituants et le degré de contamination acceptable, et ce, avant l'homologation du produit et pendant la fabrication des produits destinés à un usage commercial.

a) Conservation et maintien de la souche de production

Il est obligatoire de préparer et de garder des quantités suffisantes de la souche de production de l'AMLA homologué (c'est-à-dire la souche mère), comme moyen de garantir la pureté et l'uniformité de l'AMLA homologué au cours des années. Pour cela, il faut prélever un nombre de parties aliquotes de la souche mère et les garder pour s'en servir comme cultures de départ pour les lots fabriqués par la suite. La souche mère et la souche de travail doivent être bien caractérisées, de manière à refléter les propriétés de l'AMLA décrites à la section 6, partie M2.7, Caractérisation des AMLA.

Il faut expliquer en détail la méthode de conservation et montrer de façon claire qu'elle permet effectivement d'assurer l'intégrité et l'uniformité de la souche de production de l'AMLA. Il faut indiquer les critères utilisés pour définir l'intégrité et l'uniformité propres à l'AMLA visé. Il faut également décrire les contrôles de qualité (par exemple, activité biologique, caractères phénotypiques, caractères génotypiques) effectués sur la souche mère et la souche de travail, y compris les critères qui détermineront si on peut l'utiliser pour la production.

Il est reconnu que certains AMLA ne peuvent pas être conservés par des méthodes classiques. Il peut être nécessaire, par exemple, de conserver ou de repiquer les souches de production dans un hôte ou un tissu vivant. Cette méthode est acceptable, pourvu que les critères assurant l'uniformité et l'intégrité de l'AMLA soient élaborés et indiqués.

On recommande également qu'un échantillon de l'AMLA homologué soit déposé dans une banque de cultures reconnue à l'échelle internationale.

b) Procédés de fabrication

Il faut fournir des renseignements sur les procédés de fabrication des principes actifs de qualité technique et des préparations commerciales. Il faut indiquer clairement chaque étape de la fabrication, en insistant surtout sur les étapes de fabrication critiques et les mesures prises pour obtenir une qualité constante et limiter la contamination par des substances étrangères (chimiques ou biologiques). Ces étapes comprendront la préparation des milieux de culture et des inoculums, la mise à l'échelle de la culture jusqu'au volume de production, la culture à l'échelle pilote ou commerciale, l'extraction et la concentration du principe actif, la transformation de la culture finale, la formulation, l'emballage et l'entreposage.

La description des méthodes de production doit aussi inclure une description détaillée des installations, notamment l'approche relative à l'assainissement de l'unité de fabrication, du matériel et des appareils, les méthodes de nettoyage et de stérilisation du matériel, les cuves de production, les conduites de transfert, etc., et la durée de chaque étape.

c) Assurance de la qualité

Puisque l'assurance de la qualité fait partie intégrante du procédé de fabrication, il faut décrire le programme d'assurance de la qualité. Ce programme devrait normalement comprendre des éléments comme un contrôle de la qualité (CQ) approprié des matières premières et des constituants, des contrôles efficaces du procédé pendant la fabrication afin de limiter l'introduction d'organismes étrangers et de substances nocives, et une méthode valide et fiable pour surveiller l'intégrité du principe actif pendant la production et assurer une qualité uniforme et la sécurité du produit final.

Le demandeur devra fournir un tableau résumant les épreuves critiques de CQ et les critères (c'est-à-dire les normes de commercialisation du produit) qui détermineront si un lot de principe actif de qualité technique, de concentré de fabrication ou de

préparation commerciale se prête à un usage commercial. La description du programme d'assurance de la qualité devra aussi comprendre des détails sur les programmes d'échantillonnage, dont les procédés utilisés et le nombre d'échantillons, l'étape de fabrication, la fréquence des prélèvements et la validité statistique. Il faudra indiquer les mesures à prendre lorsque survient un écart par rapport aux normes de commercialisation.

Les épreuves de CQ doivent porter, entre autres, sur l'intégrité de l'AMLA, la garantie du produit, le dépistage de contaminants, le dépistage d'agents pathogènes et d'autres épreuves pertinentes, selon la nature du produit. Il faut également présenter à la partie M2.10.2 les données représentatives du CQ sur cinq lots de production du principe actif de qualité technique. Les données sur les lots de production à l'échelle pilote peuvent être acceptées.

Les données sur le CQ de lots commerciaux du principe actif de qualité technique produits après l'homologation doivent être conservées et présentées à l'ARLA sur demande. Tout écart important par rapport aux spécifications relatives à la commercialisation et toute contamination doivent être signalés immédiatement.

Pour faciliter l'examen, il faut que la description du procédé de fabrication et de l'assurance de la qualité soit accompagnée d'un diagramme de processus indiquant les étapes de la production, les éléments critiques du procédé et les mesures du CQ.

Partie M2.9 Divulcation des constituants

Partie M2.9.1 Spécifications du produit

Chaque formulaire de demande d'homologation ou de modification de l'homologation du principe actif de qualité technique et d'une préparation commerciale doit être accompagné d'un formulaire de déclaration des spécifications du produit (FDSP) complet et exact.

À la partie M2.9.1, il faut mentionner les FDSP ayant été soumis pour le principe actif de qualité technique et les préparations commerciales et faire état des spécifications du produit. Ces spécifications comprennent la composition garantie du principe actif ainsi que le type de formulation, le nom et l'adresse du ou des fabricants du principe actif de qualité technique et de la ou des préparations commerciales, ainsi qu'une explication générale de la raison pour laquelle chacun des constituants est utilisé dans la formulation. Si les caractéristiques toxicologiques d'un constituant de la formulation laissent entendre qu'il y aurait un danger pour la santé humaine ou l'environnement, il faut fournir une justification dans le CODO à la partie M2.9.1 expliquant pourquoi on ne considère pas que son utilisation dans la formulation représente un risque important.

Puisque la production d'AMLA est par définition un procédé variable, il faut indiquer les variations de la concentration de principe actif en pourcentage, de la composition garantie du principe actif et des autres constituants de la formulation.

Le demandeur doit fournir la fiche de données de sécurité ou les spécifications du fabricant ainsi que l'information technique sur tous les constituants délibérément ajoutés et indiqués sur le FDSP, comme les émulsifiants, les diluants, les stabilisants ou les agents de conservation.

Partie M2.9.2 Estimation de l'activité et garantie du produit

Indiquer la composition garantie minimale du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale, exprimée en unités reconnues d'activité (par exemple, spores/ml; unités formatrices de colonies [CFU]/kg) ou en d'autres unités reflétant l'activité biologique par unité de poids ou de volume, comme les unités toxiques internationales (UTI)/mg.

Dans le cas d'AMLA pour lesquels les unités d'activité sont sans objet (par exemple, des antagonistes de maladies des végétaux), la concentration de principe actif peut s'exprimer en unités d'AMLA par unité de poids ou de volume, selon l'AMLA. Il faut démontrer la corrélation entre la concentration de l'AMLA et l'activité biologique (par exemple, pourcentage de germination ou d'inhibition). Une garantie exprimée sur l'étiquette en matière de viabilité ou de pourcentage de germination est acceptable pourvu qu'elle soit liée d'une façon valable à l'activité du produit ou à son efficacité. En principe, cela pourrait inclure une corrélation entre les unités ou la concentration de l'AMLA et les résultats d'essais sur le terrain ou les résultats d'épreuves de laboratoire biologiques réalisées sur des hôtes cibles ou substituts.

Si des unités d'activité reconnues n'ont pas été définies, si elles ne conviennent pas ou si le titulaire propose de nouvelles approches à la mesure de l'activité ou de la garantie, il faut fournir des explications relatives à l'épreuve et valider ladite épreuve. L'élaboration et l'application de normes, la reproductibilité de l'épreuve et son lien avec l'activité biologique doivent être bien établis dans le cas d'une nouvelle épreuve.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'utiliser plus d'une méthode pour bien exprimer la garantie du produit et la concentration de l'AMLA. Par exemple, la garantie des produits renfermant le microorganisme *Bacillus thuringiensis* exprimée seulement en fonction de la concentration de protéine à action insecticide ne suffirait pas; il faudrait aussi mentionner la corrélation avec l'activité biologique. De la même façon, dans les garanties concernant des produits renfermant un baculovirus, il devrait y avoir une corrélation entre le nombre de corps d'inclusion et l'activité biologique du produit au moyen, par exemple, de rapports d'activité obtenus dans le cadre de bioessais.

Partie M2.9.3 Constituants indirects

Il faut inclure une analyse concernant la formation ou la présence de constituants indirects susceptibles de se trouver dans la préparation de l'AMLA concerné. Les constituants indirects désignent les impuretés, contaminants ou corps étrangers qui pourraient se retrouver dans les produits microbiens. Il peut s'agir de contaminants microbiens, de toxines microbiennes, d'allergènes et d'autres produits métaboliques; d'impuretés dans les matières utilisées pour la fabrication; de sous-produits issus de

réactions chimiques survenant pendant la fabrication; de résidus de fermentation; de résidus étrangers provenant d'hôtes infectés par des parasites intracellulaires de cultures cellulaires, d'animaux ou d'autres organismes vivants; ou de mutants ou d'autres formes de l'AMLA. La nature et les conséquences de la contamination seront fonction du type d'AMLA, des méthodes de production et du milieu de production.

L'effet de ces constituants sur la qualité du produit, en particulier sur l'intégrité du principe actif, l'activité biologique et les effets possibles sur la santé humaine et l'environnement, doit être examiné en fonction de la nature de l'AMLA et des détails du scénario de production. Il revient toujours au fabricant de valider les allégations selon lesquelles la présence et la concentration de constituants indirects ne nuiront pas à la qualité du produit, à sa sécurité ou à son efficacité.

Lorsque des impuretés, contaminants ou corps étrangers reconnus comme présentant un danger pour l'humain ou d'autres organismes non ciblés risquent d'être présents dans les préparations commerciales, ou pendant tout stade intermédiaire de production de la préparation, il faut fournir des données aux parties M2.10.2 et M2.10.3 montrant que ces substances ne sont pas présentes, ou le sont à des concentrations beaucoup trop faibles pour constituer un risque dans la production commerciale de l'AMLA.

Il faut décrire en détail l'approche, les méthodes et les justifications concernant la détection et la mesure des contaminants préoccupants précisés. Les informations fournies ici peuvent être utilisées comme base pour déterminer la nature et l'importance des procédés de détection des contaminants que l'on juge nécessaire d'utiliser de façon courante pendant la fabrication de la préparation commerciale (parties M2.10.2 et M2.10.3).

Les méthodes conçues pour garantir la pureté ou réduire au minimum la contamination doivent être indiquées à la partie M2.8, Procédés de fabrication et assurance de la qualité (section 6, partie M2.8). Il est possible d'établir des limites acceptables pour certains contaminants en accord avec les agents de l'ARLA. Il faudra alors fournir, dans cette section, les justifications et autres renseignements pertinents pour l'établissement des limites de contamination.

Partie M2.10 Données et méthodes d'analyse

Il pourrait être nécessaire de présenter des méthodes détaillées et des données validées sur la détection, l'identification, la numération ou le dosage du principe actif, des métabolites apparentés, des impuretés, des contaminants ou d'autres constituants. Le demandeur devrait communiquer avec l'ARLA pour connaître les épreuves précises susceptibles d'être exigées pour certains types d'AMLA et de produits.

Partie M2.10.1 Principe actif ou AMLA

Il doit y avoir des méthodes appropriées pour dénombrer et mesurer les microorganismes entiers, ou des fragments de ceux-ci, afin d'assurer la composition garantie du principe actif (c'est-à-dire son activité). Les méthodes doivent être décrites en détail, dont la normalisation, la sensibilité, la reproductibilité et la validité statistique.

Il faut fournir des données représentatives sur l'activité de cinq lots de production du principe actif de qualité technique et de cinq lots de production de la préparation commerciale (et les exprimer en unités d'activité reconnues) pour confirmer la composition garantie à la partie M2.9.1 et sur le ou les FDSP.

Selon la nature du microorganisme, il pourrait être nécessaire de présenter des méthodes appropriées de détection et d'isolement permettant de différencier l'AMLA d'autres souches étroitement apparentées. Dans certains cas, d'autres méthodes pourraient aussi être nécessaires, comme le contrôle du principe actif durant la production, la quantification des doses pour les épreuves d'infectivité et de toxicité, ou la numération des formes viables de l'AMLA dans les tissus.

Il est à noter que les méthodes de quantification ou de contrôle des métabolites, ou de composants chimiques précis, doivent figurer à la partie M2.10.3 plutôt qu'à la partie M2.10.1.

Dans le cas des AMLA dont le génome modifié est bien caractérisé, il faudra mentionner des techniques d'immunologie ou de biologie moléculaire précises pour identifier et différencier la souche modifiée de celles qui lui sont étroitement apparentées, des révertants, etc.

Partie M2.10.2 Analyse des contaminants microbiens

La concentration de microorganismes étrangers dans le principe actif de qualité technique ne doit pas dépasser les concentrations associées à la sécurité et à l'efficacité du produit, tel qu'il est indiqué à la section 6, partie M2.9.3 du présent document. Il faut systématiquement surveiller la présence de microorganismes indicateurs appropriés dans des échantillons de production pour évaluer la salubrité des installations et la sécurité du procédé. Le demandeur devrait évaluer les dangers de contamination microbienne potentielle au moyen de méthodes et de critères correspondant aux normes internationales applicables aux aliments ou aux produits microbiens connexes (par exemple, suppléments et probiotiques).

Tous les lots de principe actif de qualité technique doivent être conformes aux limites établies par le document de l'OCDE sur les contaminants microbiens des produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43]. Selon les renseignements fournis à la partie M2.9.3, Constituants indirects, il pourrait être nécessaire d'établir des limites pour d'autres contaminants microbiens.

Les allégations relatives à la nature et à la concentration des contaminants microbiens doivent être étayées par les données provenant de cinq lots de production du principe actif de qualité technique. Puisque les données sur les contaminants sont propres à chaque site, il faut fournir des données représentatives des lots provenant de chaque site de fabrication proposé pour le principe actif de qualité technique.

Il convient de fournir des détails et des données de validation concernant les méthodes utilisées pour établir le degré de contamination microbienne. Puisque la détection d'une possible contamination microbienne est particulièrement difficile dans le cas des principes actifs de qualité technique qui sont eux-mêmes des microorganismes, il est important d'indiquer la validité, la spécificité, la sensibilité et la fiabilité de la méthode de détection utilisée.

Partie M2.10.3 Détection d'autres constituants indirects

Lorsqu'on soupçonne la présence d'un métabolite toxique connu ou d'une substance dangereuse connue dans un principe actif de qualité technique ou une préparation commerciale, des méthodes précises et détaillées devront permettre l'identification et l'analyse du composé en question.

Si la discussion à la partie M2.9.3 et/ou des tests menés auprès d'animaux sont à l'origine du soupçon, il faut soumettre les méthodes et les résultats des examens concernant tout autre constituant indirect potentiellement toxique, comme les métabolites secondaires et les toxines. Il faut également inclure les témoins positifs lorsque des analyses de métabolites secondaires sont requises.

Si l'on prévoit que des constituants indirects seront produits en quantité suffisante pour représenter un risque pour la santé ou l'environnement, il faut proposer des limites acceptables de métabolites/contaminants/impuretés. Consulter le document de l'OCDE sur les contaminants microbiens des produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43] pour obtenir des indications supplémentaires.

Partie M2.11 Stabilité à l'entreposage

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, il faut vérifier la stabilité à l'entreposage des produits afin de s'assurer du rendement et de la sécurité de chaque principe actif de qualité technique et de chaque préparation commerciale. Ces données serviront à fixer une date de péremption appropriée pour la plupart des produits. Il faut tenir compte des facteurs suivants dans la conception des épreuves de stabilité à l'entreposage :

- (i) conservation des propriétés physiques essentielles de la formulation, s'il y a lieu (suspensibilité, mouillabilité, viscosité, etc.);
- (ii) maintien des limites certifiées d'activité biologique;

- (iii) effet des paramètres environnementaux pertinents sur la stabilité du produit, comme l'humidité, la température, la lumière et le pH, selon la nature du produit;
- (iv) les propriétés de conservation de l'agent, notamment la présence de contaminants, le cas échéant.

La préparation commerciale et le principe actif de qualité technique, s'ils sont entreposés, doivent être testés pendant une période convenable, conformément aux conditions usuelles d'entreposage et d'utilisation. Les directives de l'étiquette concernant l'entreposage et l'expédition doivent s'appuyer sur les données relatives à la stabilité d'entreposage provenant d'un nombre approprié de lots du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale (cinq lots ou plus, par exemple).

Lorsque la croissance ou l'activité métabolique de l'AMLA doit s'effectuer dans le contenant de la préparation commerciale pour que celle-ci conserve son activité biologique, il faut appliquer des méthodes de CQ appropriées pour limiter la présence de contaminants dangereux. L'ARLA peut exiger des données pour justifier les allégations relatives à la qualité pendant l'entreposage.

Partie M2.12 Sommaire des propriétés physiques et chimiques

Il faut fournir des précisions sur les propriétés physiques et chimiques suivantes des principes actifs de qualité technique et des préparations commerciales, s'il y a lieu :

- (i) état physique;
- (ii) densité, masse volumique ou masse volumique apparente;
- (iii) viscosité;
- (iv) pouvoir corrosif (action oxydante ou réductrice);
- (v) suspensibilité, mouillabilité, humidité.

Le cas échéant, il faudra mentionner les méthodes de mesure utilisées. Par exemple, la viscosité devrait être mesurée à une température correspondant à celle de l'entreposage et à celle de l'utilisation commerciale ou sur le terrain.

Partie M2.13 Exigences concernant la caractérisation et l'analyse de nouvelles préparations commerciales d'AMLA homologués

Pour les nouvelles préparations commerciales d'AMLA homologués, il faudra présenter des données de la partie M2, Caractérisation et analyse du produit, sur les aspects suivants :

- Partie M2.7 Caractérisation des AMLA, de manière à valider l'équivalence de l'AMLA par rapport au produit déjà homologué;

- Partie M2.8 Procédés de fabrication et assurance de la qualité relativement à la nouvelle préparation commerciale et au maintien de la souche, dans la mesure nécessaire pour assurer la validation;
- Partie M2.9 Divulgence des constituants, spécifications du produit, estimation de l'activité, garantie du produit et constituants indirects relatifs à la nouvelle préparation commerciale;
- Partie M2.10 Données et méthodes d'analyse relatives à la nouvelle préparation commerciale;
- Partie M2.11 Stabilité à l'entreposage de la nouvelle préparation commerciale;
- Partie M2.12 Sommaire des propriétés physiques et chimiques de la nouvelle préparation commerciale.

Si les marches à suivre, les méthodes de fabrication, le CQ, etc., sont semblables à ceux décrits dans la demande originale sur l'AMLA ou la préparation commerciale, on pourra renvoyer à la partie M2, Caractérisation et analyse du produit, de l'ensemble des données déjà présenté. Toute modification importante des méthodes de fabrication, du CQ ou des méthodes d'analyse du produit technique et de la préparation commerciale doit être signalée sous forme de supplément à la partie M2 originale.

Il faut fournir l'assurance que l'AMLA actuel ne diffère pas de l'AMLA homologué. Les données fournies à la partie M2, Caractérisation et analyse du produit, et la nature de la nouvelle formulation seront utilisées pour déterminer, le cas échéant, les autres exigences relatives à l'homologation des nouvelles préparations commerciales. Pour ce qui est des nouveaux usages, il ne sera généralement pas nécessaire de fournir de nouvelles données sur la sécurité (aux parties M4 et M9), à moins que le nouvel usage donne lieu à une augmentation importante de l'exposition. Le demandeur est encouragé à fournir des justifications relativement aux exigences réglementaires proposées pour les nouveaux usages et produits.

Il n'est pas possible de substituer des souches après l'homologation initiale sans avis préalable ni autorisation. Lorsqu'un demandeur propose des substitutions de souches ou l'homologation de nouveaux AMLA étroitement apparentés à des AMLA déjà homologués, les allégations relatives à la parenté doivent être étayées par des justifications scientifiques, comme les critères d'équivalence élaborés par le demandeur. Les données complémentaires qui illustrent l'équivalence ou la parenté entre les souches sont acceptables dans ce cas.

Puisque les critères d'équivalence ou de parenté varieront selon la nature de l'AMLA, il est recommandé de communiquer avec les agents de l'ARLA au tout début du processus.

Partie M3 **Caractéristiques chimiques à considérer pour l'homologation d'une préparation commerciale ou d'un concentré de fabrication**

(Non applicable aux préparations commerciales microbiennes.)

Partie M4 **Études de la santé humaine et de la sécurité**

a) Introduction

Il est recommandé de fournir les données exigées à la section 6, partie M2.7, Caractérisation des AMLA, avant de vérifier la sécurité du produit. Tous les constituants de la formulation doivent aussi être identifiés selon leur quantité, leur rôle et leur origine (voir la section 6.0, partie M2.9.1, Spécifications du produit). Il est essentiel d'appliquer des méthodes adéquates durant le CQ pour que chaque lot de principe actif et de formulation corresponde à celui du principe actif et de la formulation dont la sécurité a été vérifiée (section 6.0, partie M2.8, Procédés de fabrication et assurance de la qualité).

b) Objet

L'évaluation de la sécurité vise à :

- (i) évaluer le pouvoir pathogène de l'AMLA :
- (ii) déterminer l'infectivité ou le profil d'élimination de l'AMLA;
- (iii) évaluer les effets toxiques possibles de l'AMLA et de tout sous-produit connexe.

Divers types d'épreuves sont utilisées pour évaluer les effets liés au traitement par les voies d'exposition possibles. L'infectivité, la pathogénicité et la toxicité mettent en jeu un ensemble complexe d'interactions hôte-microorganisme, mais la série suivante d'épreuves, ainsi que la caractérisation de l'AMLA et du produit et leur analyse, fourniront une base pour l'évaluation de la sécurité de l'AMLA sur le plan de l'infectivité, de la pathogénicité et de la toxicité. Il est vivement recommandé au demandeur de consulter l'ARLA avant d'entreprendre les épreuves, afin que l'on puisse déterminer quelles données et quels protocoles expérimentaux sont nécessaires.

c) Approche pour les essais

Une évaluation complète du produit à l'égard de la santé humaine se basera sur les données de caractérisation (partie M2) et les données générées par les études de la santé humaine et de la sécurité (partie M4). Il faut soumettre l'ensemble des données sur la sécurité du produit. Après examen des données présentées, cependant, des données supplémentaires pourraient être exigées.

Si les résultats des épreuves relatives à la caractérisation et à la toxicité exigées ne révèlent aucun sujet de préoccupation, il ne sera pas nécessaire de mener d'autres essais à la partie M4. Dans le cas contraire, l'approche relative aux essais futurs dépendra du profil d'emploi du produit, à savoir :

- (i) Produits utilisés à des fins autres qu'alimentaires : les analyses précises à effectuer seront déterminées au cas par cas après un examen détaillé des données soumises;
- (ii) Produits utilisés dans les aliments ou à proximité : si les résultats des essais de caractérisation et de toxicité révèlent un danger d'effets toxiques chez les mammifères exposés par voie orale, une tolérance nulle sera la position initiale et l'homologation sera refusée.

Si le demandeur décide de maintenir sa demande d'homologation, le produit devra alors être considéré comme semblable à un produit chimique classique de lutte antiparasitaire. Il lui sera alors demandé de mener des études appropriées pour fixer une limite maximale de résidus (LMR).

La justification des données choisies pour les essais se rapportant à la partie M4, les recommandations relatives au protocole et les exigences minimales en matière de données sont résumées dans les sections qui suivent. Il est vivement recommandé au demandeur de communiquer avec l'ARLA avant d'entreprendre les essais, pour bien s'assurer que les protocoles retenus sont acceptables.

Les nouveaux usages et les nouvelles formulations d'AMLA homologués devraient s'appuyer le plus possible sur les données existantes obtenues conformément au présent document d'orientation. Il faut donner l'assurance que l'AMLA est essentiellement le même que celui qui est actuellement homologué (voir la section 6.0, partie M2.13, Exigences concernant la caractérisation et l'analyse de nouvelles préparations commerciales d'AMLA homologués).

d) Substance à examiner

Il est nécessaire de déterminer la forme et le degré de pureté de l'AMLA dans la substance à examiner. En général :

- (i) L'AMLA utilisé dans les études mentionnées dans la présente partie doit être identique ou équivalent, dans sa forme et par son stade de croissance ainsi que par ses caractéristiques phénotypiques et génotypiques, au produit à homologuer et à tester à toutes les étapes du processus d'homologation.
- (ii) La substance à l'essai doit provenir du même lot pour toute la durée des essais. Si ce n'est pas possible, les lots doivent être le plus similaires possible.

- (iii) Si la contamination est probable, il faut vérifier la composition de chaque lot d'échantillons prélevés; il faut identifier les contaminants microbiens et autres, et déterminer leurs limites avant de passer aux essais.
- (iv) On trouvera à l'annexe VI le type de substance à l'essai qu'il faut utiliser dans chaque épreuve.

e) Dose

La dose appropriée de la substance à l'essai à utiliser est établie selon divers facteurs, notamment les caractéristiques de l'organisme évalué, le mode d'administration utilisé, l'activité et la concentration du produit ainsi que la concentration maximale d'exposition.

f) Conditions générales pour les études de la santé humaine et de la sécurité

Les études menées à la partie M4 doivent suivre des lignes directrices établies sur les essais de principes actifs microbiens, comme celles énoncées dans la [série 885 de l'OCSPP de l'EPA](#) (en anglais seulement).

Les critères suivants doivent être pris en compte lorsqu'il faut tester des AMLA. Il faut indiquer le degré de viabilité ou d'activité de la substance à l'essai avant la réalisation de l'essai. Il faut aussi identifier et quantifier les contaminants microbiens, en indiquant leur concentration de la façon la plus détaillée possible. La période d'observation postérieure à l'administration de la dose doit durer au moins 21 jours. Elle peut varier selon le type de microorganisme évalué et le profil d'élimination du produit chez l'animal de laboratoire utilisé. Dans le cas des essais sur l'inféctivité, il faut souligner qu'il n'est pas nécessaire de démontrer que l'élimination est absolue, mais bien de montrer que le nombre d'organismes présents chez le sujet expérimental baisse de façon régulière (profil d'élimination). Il faut un nombre suffisant d'animaux pour pouvoir constituer un groupe témoin adéquat et sacrifier le nombre requis de sujets en cours d'épreuve pour l'évaluation de l'inféctivité. Il faut aussi prendre les précautions nécessaires pour limiter le plus possible les risques de contamination directe ou croisée.

Les essais doivent comprendre notamment :

- (i) Un examen clinique détaillé de tous les animaux, au moins une fois par jour;
- (ii) Le poids corporel de chaque sujet mesuré juste avant l'administration du produit, puis chaque semaine. Il faut peser chaque animal à sa mort, qu'elle soit prévue ou non;

- (iii) Une autopsie avec examen macroscopique de tous les sujets à leur mort, que celle-ci soit prévue ou non. Tous les cas de changements pathologiques observables à l'œil nu doivent être consignés. Il faut envisager l'examen microscopique des organes ciblés ou de ceux présentant des manifestations pathologiques observables à l'œil nu puisqu'on peut en tirer des renseignements utiles;
- (iv) Dans le cas de l'évaluation de l'infectivité, une estimation de l'infectivité ou de la persistance au moyen d'une méthode assez sensible pour qu'il soit possible de déceler la présence de l'AMLA dans les tissus, les organes et les liquides corporels. Indiquer le pourcentage de récupération et la sensibilité de la méthode de détection;
- (v) Le profil d'élimination dans toutes les études sur l'infectivité. Il faut dénombrer les microorganismes dans les tissus suivants des animaux sacrifiés à intervalles appropriés : foie, rate, reins, cœur, cerveau, sang, tractus gastro-intestinal, poumons, ganglions mésentériques et du médiastin, liquide intrapéritonéal et, s'il y a lieu, tissus des lésions et du point d'inoculation. Il peut se révéler nécessaire d'examiner d'autres tissus, organes et liquides corporels, selon la nature des effets toxiques ou pathogènes observés. Le nombre d'animaux doit être assez élevé pour qu'il soit possible d'en sacrifier suffisamment au cours des études et de bien caractériser le profil d'élimination;
- (vi) Dans le cas de l'évaluation de l'infectivité et de la toxicité aiguë par voie orale, la collecte des matières fécales des sujets expérimentaux après l'administration de la dose puis à intervalles réguliers, afin d'établir le profil d'élimination;
- (vii) La pesée des organes;
- (viii) Les données recueillies chez des sujets témoins ayant reçu le « véhicule » et, s'il y a lieu, les données d'archives concernant les témoins.

Toutes les études doivent se conformer aux principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Pour plus de renseignements, consulter la directive de l'ARLA intitulée [Bonnes pratiques de laboratoire](#). On peut en prendre connaissance à la [section concernant les pesticides](#) du site Web Canada.ca.

g) Demandes d'exemptions

Il ne sera pas toujours nécessaire de mener toutes les études ou de déterminer tous les critères d'effet, soit parce qu'ils ne s'appliquent pas au produit à l'essai, soit parce que la question aura déjà été traitée adéquatement dans au moins un autre protocole expérimental.

Lorsque des données ou des explications scientifiques appropriées sont disponibles, le titulaire devrait demander une exemption pour ces études ou critères d'effet. Sa demande d'exemption doit être accompagnée d'une justification et de données scientifiques solides.

h) Exigences concernant les études de la santé humaine et de la sécurité

Les exigences concernant les études de la santé humaine et de la sécurité à l'égard des AMLA et de leurs préparations commerciales sont énoncées à l'annexe II, dans le tableau de CODO pour les produits antiparasitaires microbiens. Un sommaire est également fourni à l'annexe X.

Partie M4.1 Sommaire

Partie M4.2 Infectivité et toxicité

Les tests d'infectivité et de toxicité doivent permettre de déterminer dans quelle mesure les AMLA peuvent produire des toxines (toxicité) et causer des maladies ou des lésions en envahissant les tissus humains et en s'y multipliant (infectivité).

L'infection des tissus peut se traduire par une maladie assortie de signes cliniques ou par une infection latente qui pourrait se déclarer subitement, ou encore par un état de porteur, c'est-à-dire un état où des personnes cliniquement normales portent l'organisme en elles et le répandent.

La toxicité peut être due aux toxines qui sont produites, aux produits ou sous-produits du métabolisme, ou encore aux constituants cellulaires des organismes tués et lysés.

Les tests d'infectivité sont réalisés avec l'AMLA dont l'homologation est proposée. L'évaluation de l'infectivité cutanée n'est pas exigée dans tous les cas, mais elle pourrait l'être si les données sur la caractérisation du microorganisme indiquent que celui-ci est étroitement apparenté à un dermatophyte connu.

Partie M4.2.1 Sommaire

Partie M4.2.2 Infectivité et toxicité aiguës par voie orale

Lors d'une étude d'infectivité, de toxicité et de pathogénicité aiguës par voie orale (21 jours), le principe actif de qualité technique, soit la substance à l'essai, est administré par gavage oral en une dose élevée unique d'au moins $1,0 \times 10^8$ CFU/animal. Si l'on présente une étude de toxicité aiguë par voie orale, il faut évaluer la pathogénicité de l'AMLA.

Partie M4.2.3 Infectivité et toxicité aiguës par voie pulmonaire

Lors d'une étude de toxicité et de pathogénicité aiguës par voie pulmonaire (21 jours), le principe actif de qualité technique, soit la substance à l'essai, est administré par instillation intratrachéale en une dose d'au moins $1,0 \times 10^8$ CFU/animal.

Partie M4.3 Infectivité aiguë (IV/IP)

Partie M4.3.1 Sommaire

Partie M4.3.2 Infectivité intraveineuse (bactéries ou virus seulement)

Lors d'une étude d'infectivité aiguë, une dose élevée unique de la forme la plus pure de l'AMLA (au moins $1,0 \times 10^7$ CFU/animal) est injectée par voie intraveineuse (VI).

Partie M4.3.3 Infectivité intrapéritonéale (champignons ou protozoaires seulement)

En ce qui concerne les champignons et les protozoaires lors d'une étude d'infectivité aiguë, une dose élevée unique (au moins $1,0 \times 10^7$ CFU/animal) de la forme la plus pure de l'AMLA est administrée par injection intrapéritonéale. Si les caractéristiques physiques du microorganisme permettent une administration par voie intraveineuse, il convient d'envisager le recours à cette voie en premier lieu.

Partie M4.4 Toxicité aiguë par voie cutanée

Lors d'une étude sur la toxicité de la préparation commerciale par voie cutanée, une dose élevée unique de la préparation est appliquée pendant une période de 24 heures sur environ 10 % de la surface corporelle de chaque animal. Autrement, il est également possible de mener une étude combinée de l'irritation cutanée, pourvu que la période d'exposition de 24 heures et l'évaluation de l'irritation suivent les lignes directrices standard s'appliquant à de telles études.

Partie M4.5 Irritation

Les microorganismes, leurs sous-produits métaboliques ainsi que les contaminants et les divers constituants de la formulation peuvent tous avoir des propriétés irritantes pour la peau. Ces propriétés doivent être évaluées dans le cadre d'essais portant sur l'irritation cutanée.

Il est raisonnable de s'attendre à ce que les AMLA soient légèrement, et de façon réversible, irritants pour les yeux. En général, une évaluation de l'irritation oculaire n'est pas nécessaire puisqu'on inscrit une mise en garde standard à ce sujet sur l'étiquette, en fonction des propriétés physiques et chimiques de la préparation commerciale.

Des modifications aux étiquettes pourront être envisagées uniquement à la suite d'une évaluation de l'irritation oculaire. Une étude d'irritation oculaire doit être présentée à la partie M4.9, Autres études et données.

Si le demandeur compte modifier la mise en garde standard de l'étiquette relativement à l'irritation, il devra fournir des données sur les propriétés irritantes.

Partie M4.5.1 Sommaire

Partie M4.5.2 Étude de l'irritation cutanée

Si le demandeur entend modifier la mise en garde figurant sur l'étiquette, une étude primaire de l'irritation cutanée doit être réalisée avec la préparation commerciale (ou combinée avec une étude associée à la partie M4.4/série 870.1200).

Les protocoles acceptables pour l'évaluation de l'irritation cutanée sont les suivants : les *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, n° A-404, Effet irritant/corrosif aigu sur la peau*, 1993, ainsi que les lignes directrices *Acute Dermal Toxicity/Pathology* de la série 885.3100 (pour les microorganismes) et *Acute Dermal Toxicity* de la série 870.1200 (pour les substances chimiques).

Partie M4.6 Cas d'hypersensibilité

Des évaluations de l'hypersensibilité ne seront normalement pas exigées puisque la plupart des microorganismes renferment des substances capables de provoquer une réaction d'hypersensibilité chez des animaux de laboratoire. Toutes les préparations d'AMLA seront donc considérées comme des agents possibles d'hypersensibilisation, et l'étiquette devra porter un avertissement adéquat à ce sujet.

Cependant, il faut fournir avec la demande l'information recueillie sur tous les types de réactions d'hypersensibilité observés durant la production, l'essai et la fabrication. Tout incident survenant après l'homologation du produit doit également être déclaré; la déclaration doit comprendre certains renseignements, dont une description de l'AMLA et de la formulation, la fréquence, la durée et les voies d'exposition à l'agent, les observations cliniques (y compris le type de réaction observée), ainsi que tout autre renseignement pertinent. Cette information servira à décider quelles formes de mise en garde il convient de faire figurer sur l'étiquette du produit.

Partie M4.7 Culture tissulaire (agents viraux seulement)

a) Justification

Les agents viraux peuvent être cancérogènes ou infectieux pour les cellules des mammifères. Les essais suivants visent à évaluer la mesure dans laquelle l'agent viral de lutte antiparasitaire peut causer une infection (manifeste, persistante, latente ou abortive), des transformations et des effets toxiques. Le demandeur devrait présenter des données ou des renseignements concernant tous ces critères d'effet.

b) Protocole

- (i) **Substance à examiner** : Il faut utiliser la forme la plus infectieuse du virus, c'est-à-dire celle qui produit une infection optimale dans la culture cellulaire ciblée ou chez l'organisme hôte. Il faut titrer le virus en utilisant la méthode la plus sensible et dans le système hôte le plus vulnérable (culture tissulaire ou organisme hôte).
- (ii) **Lignées cellulaires** : Aux fins des essais, on recommande l'utilisation des lignées cellulaires suivantes : une lignée cellulaire d'origine humaine (par exemple, lignée WI38); un type de cellule de première explantation (par exemple, prépuce); une lignée continue issue de cellules de primate (par exemple, cellules CV-1 de singe). En ce qui a trait aux essais de transformation, on recommande le système d'essai SHE/SAV7 de cellules primaires d'embryon de hamster de Syrie. La source et la stabilité génétique de chaque lignée cellulaire doivent être décrites.
- (iii) **Toxicité** : Il faut soumettre aux essais chaque lignée cellulaire et indiquer l'efficacité de la mise en culture (survie des clones), laquelle sert de mesure de la toxicité.
- (iv) **Transformation** : Il faut évaluer le potentiel oncogène de l'agent viral à l'aide du système d'essai SHE/SAV7. Il faut utiliser des témoins positifs et négatifs appropriés. La période d'observation des cultures cellulaires inoculées doit être de 21 jours. Il est possible de demander une exemption pour cet essai si l'épreuve d'infectivité démontre de façon concluante que l'acide nucléique viral n'est persistant dans aucune lignée cellulaire étudiée.
- (v) **Infectivité** : Chaque lignée cellulaire doit être exposée à un grand nombre des formes les plus infectieuses du virus. La période d'observation des effets cytopathologiques après l'inoculation doit être de 21 jours. Le titre du virus, de l'antigène viral et de l'acide nucléique dans les cellules doit être déterminé aux jours 1, 2, 5, 7, 14 et 21. Il faut chercher la présence de virus infectieux dans le liquide de culture cellulaire en utilisant un hôte sensible approprié. Il faut également employer des témoins adéquats (comme un virus inactivé en guise de témoin négatif, et une lignée cellulaire permissive ou un organisme hôte comme témoin positif).

La technique ELISA (dosage immunoenzymatique), la méthode immunoenzymatique sur filtre de nitrocellulose, la méthode du transfert de Western (protéines) ou d'autres méthodes sensibles similaires sont recommandées pour la détermination des protéines.

La méthode d'hybridation ponctuelle, l'hybridation in situ, l'hybridation de Southern et d'autres méthodes sensibles sont recommandées pour la détermination des acides nucléiques.

Il faut indiquer la sensibilité et les limites de chaque méthode et décrire tous les effets cytopathologiques et les cas de réplication virale observés dans les cultures tissulaires.

Partie M4.8 Potentiel génotoxique

Les champignons produisent parfois des toxines et sous-produits métaboliques qui peuvent être génotoxiques. Si les données ou l'information sur la caractérisation donnent à penser que le produit pourrait produire des génotoxines connues, il faut faire des analyses appropriées à l'aide de méthodes sensibles, par exemple par chromatographie liquide à haute performance (CLHP), pour établir la présence ou l'absence de ces génotoxines. Cela fait partie intégrante de la caractérisation d'un produit fongique conformément aux exigences de la section 6.0, partie M2.7.2, Caractéristiques biologiques des AMLA et partie M2.9.3, Constituants indirects. Les protocoles d'essai qui conviennent dans cette situation comprennent l'essai de mutation inverse sur bactéries, le test du micronoyau sur érythrocytes de mammifères, etc.

Partie M4.9 Autres études et données

La partie M4.9 est réservée à d'autres études de la santé humaine et de la sécurité qui ne correspondent à aucun CODO précis. Par exemple, si l'on mène une étude d'irritation oculaire et une étude de toxicité aiguë par voie orale, celles-ci seraient présentées à la partie M4.9.

En particulier, les champignons filamenteux sont souvent formulés sous forme de spores fongiques sèches (par exemple, poudre mouillable ou préparation solide). Puisqu'une exposition aiguë par inhalation de ce type de préparation présente des risques pour la santé, ces produits rendent nécessaire la réalisation d'une étude de toxicité aiguë par inhalation, qui serait présentée à la partie M4.9. Il s'agit d'une exigence particulière à certains types de préparations d'AMLA, qui s'ajoute à l'étude standard de toxicité et d'infectivité par voie pulmonaire (exposition par instillation intratrachéale) concernant l'AMLA (partie M4.2.3).

Partie M5 Évaluation de l'exposition

Les précisions sur le profil d'emploi du produit et la probabilité d'exposition des travailleurs et des tiers indiqués à la partie M1.2, Caractéristiques du produit et profils d'emploi prévus, serviront à formuler des recommandations sur les vêtements de protection et les méthodes de décontamination à utiliser. En général, il faut donner de plus amples renseignements sur l'exposition (à la partie M5) si les données fournies ne suffisent pas pour répondre de façon satisfaisante aux préoccupations potentielles.

Il est recommandé que les personnes qui seront exposées à l'AMLA pendant sa fabrication ou son application subissent un examen médical avant l'exposition, puis à intervalles réguliers. Toute observation clinique importante ayant trait à l'exposition doit être signalée.

Partie M6 Études sur le métabolisme et la toxicocinétique (ne s'applique pas aux préparations commerciales microbiennes)

Partie M7 Études sur les résidus dans les aliments pour humains et animaux

Les données sur les résidus sont utilisées pour estimer l'exposition des humains et des animaux d'élevage aux résidus potentiels des AMLA dont l'utilisation est proposée sur des cultures vivrières ou fourragères, et pour établir des LMR. 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 qui peuvent être présents sur les produits alimentaires, si les pesticides sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus est alors désignée comme étant la LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* qui concernent la falsification des aliments. Santé Canada fixe des LMR fondées sur des données scientifiques pour assurer la salubrité des aliments que consomment les Canadiens et les Canadiennes.

Si la caractérisation, c'est-à-dire les données de la partie M2, Caractérisation et analyse du produit, indique l'absence de toxines connues pouvant agir sur les mammifères et que l'essai de toxicité aiguë par voie orale, c'est-à-dire les données de la partie M4.2.2, Infectivité et toxicité aiguës par voie orale, révèle que l'AMLA ne constitue pas une source de préoccupation importante pour la santé humaine, il ne sera pas nécessaire de fixer une LMR aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Cependant, si la présence d'une toxine agissant sur les mammifères est établie dans le produit et que le demandeur souhaite tout de même obtenir l'homologation du produit à des fins précises, le produit sera assujéti aux mêmes exigences en matière de données qu'un pesticide chimique, et des données appropriées seront nécessaires pour fixer une LMR.

Le demandeur devra mener d'autres essais sur la sécurité du produit, selon le cas, s'il subsiste des préoccupations liées aux effets sur la santé de résidus dans les aliments pour humains et animaux (par exemple, données sur l'absorption, données sur le devenir et la persistance).

Partie M8 Devenir dans l'environnement

a) Objet

Les essais portant sur le devenir de la substance dans l'environnement servent à démontrer la capacité d'un AMLA de survivre ou de se répliquer dans le milieu où il est utilisé. Ces essais indiquent aussi quels organismes non ciblés peuvent être exposés à l'AMLA et donnent une idée du degré d'exposition possible.

b) Démarche

Ce sont les résultats des essais d'écotoxicologie (partie M9) pour les organismes non ciblés effectués aux niveaux I et II qui déterminent s'il faut mener des essais sur le devenir d'une substance dans l'environnement. Les exigences relatives aux études à effectuer, si elles sont nécessaires à l'homologation, sont essentiellement liées à la nature de l'AMLA, à savoir s'il s'agit d'un organisme indigène ou allogène dans l'écozone à laquelle il est destiné.

L'annexe VII présente la carte des écozones correspondant aux régions du Canada où sont normalement appliqués des pesticides microbiens.

Si les études d'écotoxicologie du premier niveau pour les AMLA allogènes et génétiquement modifiés, ou celles du deuxième niveau pour les AMLA indigènes, montrent que l'AMLA s'attaque à une gamme d'hôtes limitée (c'est-à-dire uniquement à l'organisme ciblé) ou encore qu'il a des effets nocifs sur un nombre restreint d'espèces taxonomiquement apparentées à l'organisme ciblé (mais qui n'ont pas d'importance écologique ou économique), il est conclu que le risque encouru par les organismes non ciblés et non testés est assez faible pour rendre inutiles les essais sur le devenir dans l'environnement.

En revanche, si les études du premier niveau pour les AMLA allogènes et génétiquement modifiés ou les études du deuxième niveau pour les AMLA indigènes montrent que les AMLA s'attaquent à une vaste gamme d'hôtes ou qu'ils ont des effets importants sur plusieurs espèces non ciblées, notamment des espèces ayant une importance écologique ou économique, il est conclu que le risque encouru par les organismes non ciblés est assez élevé pour justifier la réalisation d'essais sur le devenir dans l'environnement (en laboratoire ou sur le terrain).

Il est également possible que des données sur le devenir dans l'environnement soient requises parce que l'ARLA détermine qu'un AMLA est une source de préoccupations écologiques uniques. Il est donc recommandé de consulter l'ARLA à l'avance pour savoir si de tels essais sont nécessaires.

Si de tels essais sont nécessaires, les résultats doivent établir la dynamique des fluctuations de la population (les courbes de prolifération ou de survie de l'AMLA). Dans le plan expérimental, le demandeur doit tenir compte de paramètres tels que la quantité d'inoculum ou les possibilités d'un foisonnement ou d'une nouvelle prolifération, et de paramètres physiques tels que l'humidité relative, le pH et la température. Les résultats de ces essais serviront :

- (i) à juger si la concentration de l'AMLA au moment de l'application aura un effet considérable sur les organismes non ciblés;
- (ii) à déterminer si l'AMLA persistera en des concentrations supérieures à la concentration de fond longtemps après l'application, et s'il serait susceptible d'avoir des effets prolongés ou subséquents sur des organismes non ciblés.

c) Conditions générales des essais portant sur le devenir dans l'environnement

Dans le cas de tous les AMLA, un élément important à prendre en compte à l'égard des essais sur le terrain est la protection du milieu où surviendra l'exposition. C'est pour cette raison que les essais sur le terrain ne peuvent pas débiter avant que l'ARLA ait examiné les résultats des essais d'écotoxicologie et ceux obtenus au laboratoire sur le devenir dans l'environnement, le cas échéant. Ces résultats doivent indiquer un faible risque d'effet écologique important dans l'écozone où les stations d'essai sont installées [voir la section 6, partie M9, Écotoxicologie, section (e), Essais selon l'approche par niveaux, et l'annexe IX pour le calendrier]. Si les résultats des essais d'écotoxicologie et les données sur le devenir dans l'environnement produites en laboratoire indiquent qu'il faut obtenir des données sur le terrain, le demandeur devrait consulter l'ARLA avant de mener des essais sur le terrain afin d'être certain de choisir des paramètres qui lui permettront d'obtenir suffisamment de données pour évaluer le devenir de l'AMLA dans l'environnement dans des conditions d'utilisation réelles.

d) Substance à l'essai

Les renseignements exigés dans le cadre du présent document doivent porter sur l'AMLA faisant spécifiquement l'objet de la demande d'homologation. Cependant, l'on sait que les renseignements demandés pour se conformer à bon nombre des exigences relatives aux essais figurent déjà dans des articles scientifiques ou des rapports inédits. Ainsi, il est possible de présenter de telles études d'emblée au lieu de soumettre de nouvelles données avec la demande d'homologation.

Le demandeur doit voir à ce que les données présentées, qu'elles proviennent d'articles parus ou inédits, soient assez détaillées pour permettre à l'ARLA de tirer ses propres conclusions relativement à la persistance et au devenir dans l'environnement de l'AMLA. Lorsqu'il existe peu ou pas d'informations sur l'AMLA à homologuer, on peut fournir des données de remplacement sur les microorganismes étroitement apparentés à l'AMLA ou des souches parentales de l'AMLA génétiquement modifié. L'ARLA examinera ces données et jugera si elles sont acceptables.

S'il n'y a pas déjà de données appropriées, le demandeur doit mener ses propres essais pour fournir les renseignements exigés par l'ARLA. Le cas échéant, il faut que la forme de l'AMLA soit identique à celle du produit et que le stade de croissance et les caractéristiques phénotypiques et génotypiques de l'AMLA soient équivalents à ceux du produit :

- (i) caractérisé à la partie M2 – Caractérisation et analyse du produit;
- (ii) à homologuer;
- (iii) soumis aux essais exigés dans toutes les autres parties du document d'orientation.

Le choix de la substance à examiner dépend également du type d'étude à réaliser. Par exemple, il faut employer l'AMLA, c'est-à-dire le principe actif pur, pour les essais avec des souches pures en culture, mais utiliser la préparation commerciale pour les essais sur le terrain à petite et à grande échelle. D'autres formes de l'AMLA, comme le principe actif de qualité technique, peuvent aussi servir à la réalisation d'autres essais sur le devenir dans l'environnement. La forme recommandée de l'AMLA est indiquée dans les exigences suivantes relatives à la tenue des essais.

e) Essais de niveau (devenir dans l'environnement)

Si les essais sur le devenir dans l'environnement indiquent que l'AMLA peut survivre et persister dans le milieu où l'on compte l'utiliser et que, en outre, des organismes non ciblés et vulnérables seront probablement exposés, il se peut que d'autres essais soient exigés, comme indiqué à l'annexe VIII, Niveaux pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement, et à l'annexe IX, Exigences pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement en fonction du profil d'emploi.

f) Exigences relatives au devenir

Partie M8.1 Sommaire

Partie M8.2 Études au laboratoire

Les études au laboratoire servent à :

- (i) déterminer la valeur optimale et la plage des facteurs physiques (par exemple, pH, température, lumière, potentiel d'oxydation-réduction, degré d'humidité, salinité, activité de l'eau et pression osmotique) et des facteurs chimiques (par exemple concentration de carbone, d'azote et d'oxygène, composés minéraux et organiques nécessaires à la survie et à la prolifération de l'AMLA);

- (ii) déterminer la persistance, le taux de multiplication et la dispersion de l'AMLA dans diverses conditions environnementales et dans les différents milieux où l'on compte l'utiliser (milieux terrestres, marins/estuariens et d'eau douce, par exemple);
- (iii) déterminer, le cas échéant, la possibilité que le matériel génétique d'un MGM (c'est-à-dire un AMLA génétiquement modifié) soit transféré à d'autres organismes ou persiste dans l'environnement.

Ces exigences de base permettent d'amasser les renseignements requis pour prévoir l'exposition possible à l'AMLA des organismes non ciblés dans des conditions réelles d'utilisation. Ces renseignements contribuent à définir les paramètres environnementaux exigés si des essais supplémentaires doivent être menés sur le terrain.

L'ARLA est consciente du fait que, dans certaines situations, il est difficile ou peu commode d'évaluer le devenir d'un AMLA dans l'environnement en menant des travaux dans un laboratoire, par exemple s'il faut créer des conditions inhabituelles pour reproduire le milieu dans lequel le produit serait employé ou dans lequel surviendrait l'exposition. Dans de tels cas, il pourrait être nécessaire de consulter l'ARLA de manière à choisir une démarche appropriée en vue des essais à mener sur l'AMLA en question.

Les études sur le devenir des MGM et des AMLA allogènes dans l'environnement menées au laboratoire doivent se dérouler dans des installations de recherche offrant des conditions de confinement adéquates et qui emploient des méthodes d'élimination sûres.

Les chercheurs doivent consulter les *Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire* (2^e édition, 1996, Santé Canada, Ottawa [Ontario], ISBN 0-662-24214-9) pour prendre connaissance des orientations en matière de sécurité au laboratoire.

Deux types d'études en laboratoire sont présentés dans les sections suivantes.

Partie M8.2.1 Essais sur des souches pures en culture

Des essais in vitro ou sur des souches pures sont requis pour définir les différents facteurs physiques et chimiques qui sont nécessaires à la survie et à la prolifération de l'AMLA. Les études faites à partir de souches pures peuvent ne pas fournir une image tout à fait exacte de ces deux phénomènes dans l'environnement, mais il demeure qu'elles contribuent à en fixer les limites. Il faut normalement recueillir la majeure partie de ces renseignements en vue de la production commerciale de l'AMLA, et le demandeur devrait pouvoir se les procurer facilement. Cependant, lorsqu'elles ne sont pas disponibles, il devra produire lui-même les données appropriées.

S'il est établi que la survie, la prolifération ou la réplique de l'AMLA sont limitées par certains facteurs physiques ou chimiques, le demandeur doit également fournir ce renseignement à l'ARLA.

Partie M8.2.2 Essais en microcosme

Les essais en microcosme permettent d'évaluer les interactions biotiques et abiotiques de l'AMLA dans le milieu où il est appliqué. On détermine ainsi la capacité de l'AMLA de proliférer et de persister dans un milieu plus représentatif de celui où il sera libéré.

En outre, ces études peuvent donner une estimation de la possibilité que le matériel génétique introduit dans un AMLA soit transféré dans d'autres organismes ou qu'il persiste *ex vivo* dans l'environnement.

Afin d'étudier les effets possibles de produits ajoutés à une préparation commerciale sur le devenir de l'AMLA, il faut mener des essais en microcosme avec la préparation. S'il est possible d'établir que les produits destinés à être ajoutés à la préparation commerciale n'altéreront probablement pas le devenir de l'AMLA dans l'environnement, le demandeur peut alors réaliser les essais en microcosme en utilisant la forme la plus commode de l'AMLA. Toutefois, si une forme de l'AMLA autre que la préparation commerciale est utilisée pour ces essais, il faut justifier ce choix.

Les essais au laboratoire doivent être des simulations d'essais sur le terrain visant à évaluer le devenir de l'AMLA dans différents milieux, comme les sols, la végétation, la litière de feuilles, l'eau et les sédiments. Le choix des milieux et des compartiments appropriés à tester (c'est-à-dire terrestres, marins/estuariens ou d'eau douce) dépend du profil d'emploi prévu et de la mobilité de l'AMLA. Par exemple, l'application foliaire d'un AMLA pourrait exiger la tenue d'études portant sur la végétation, le sol, la litière de feuilles, l'eau et les sédiments, tandis que l'application directe de l'AMLA sur un sol dénudé pourrait n'exiger que la tenue d'études portant sur le sol ou portant sur le sol, l'eau et les sédiments.

Les milieux utilisés pour les essais sur le devenir doivent provenir de chaque écozone de pesticides à laquelle le produit testé est destiné (jusqu'à un maximum de cinq). Les échantillons de milieux prélevés doivent être identiques à ceux des milieux utilisés pour les essais d'écotoxicologie. En outre, l'ARLA recommande de prélever et de manipuler ces milieux en faisant attention de les perturber le moins possible, en particulier dans le cas de la fraction organique viable.

Différents facteurs environnementaux externes exercent une influence marquée sur le devenir d'un AMLA ou du matériel génétique introduit dans un MGM. Certains de ces facteurs sont prédéterminés par le milieu (type de sol, pH, dureté de l'eau, salinité, etc.), alors que d'autres facteurs peuvent être contrôlés ou gérés (température, humidité du sol, taux d'humidité, intensité et quantité de lumière, concentration de l'oxygène, vitesse d'écoulement de l'eau, etc.). Tous les facteurs doivent être ajustés ou modifiés pour recréer le plus possible les conditions moyennes observées *in situ* dans l'écozone où le produit doit être employé.

Dans la mesure du possible, il faut distribuer uniformément l'AMLA dans le sol ou l'eau à une concentration (ou à une concentration maximale de provocation) équivalant à :

- (i) 10^6 unités actives de l'AMLA par gramme de sol ou d'eau;
- (ii) 1 000 fois la concentration de l'AMLA estimée dans l'environnement (CEE) immédiatement après l'application directe à la dose maximale figurant sur l'étiquette, à une profondeur de sol ou d'eau de 15 cm.

Remarque : Pour les deux valeurs, il faut utiliser la valeur la plus élevée qu'il soit possible d'obtenir. S'il est impossible de distribuer uniformément l'AMLA, il faut l'appliquer à la surface du milieu à une concentration équivalente à celles indiquées ci-dessus.

Partie M8.3 Études en serre

Pour faire le lien entre les essais menés au laboratoire et ceux menés sur le terrain, le demandeur peut souhaiter mener des essais dans des conditions reproduisant les conditions extérieures, c'est-à-dire en serre, pour avoir une meilleure idée du devenir de l'AMLA dans l'environnement.

La conception et l'exploitation des serres étant très variables, il arrivera, dans certaines circonstances, que des études en serre soient considérées comme l'équivalent d'essais à petite échelle sur le terrain; le cas échéant, des données environnementales pourront être exigées en vue de l'octroi d'un permis de recherche.

L'ARLA déterminera dans chaque cas si ces données sont exigées; elle fondera sa décision sur le degré prévu d'exposition environnementale associé à la serre, selon que l'AMLA est un organisme indigène ou non dans l'écozone où la serre est installée. Des données environnementales ne sont pas exigées pour des études en serre avec des AMLA indigènes. Le demandeur est invité à se reporter à la partie M8.4, Études sur le terrain, pour prendre connaissance des exigences relatives aux données pour les essais à petite échelle sur le terrain, et à consulter les *Lignes directrices pour les permis de recherche sur les antiparasitaires microbiens* (ou le document réglementaire le plus à jour) pour prendre connaissance des types de renseignements qui peuvent être exigés.

Partie M8.4 Études sur le terrain

Comme mentionné précédemment, il peut être nécessaire de mener des essais sur le terrain dans le cas d'AMLA qui s'attaquent à une vaste gamme d'hôtes, c'est-à-dire qui s'attaquent aussi à des hôtes non ciblés, ou encore qui ont d'importants effets nocifs sur bon nombre d'espèces non ciblées d'importance écologique ou économique.

Les études sur le terrain qui portent sur le devenir de l'AMLA dans l'environnement, y compris sur le devenir du matériel génétique modifié dans le cas d'un MGM, doivent être réalisées avec la préparation commerciale. Elles doivent porter sur les aspects suivants du devenir dans l'environnement :

- (i) la prolifération ou la perte d'activité (jusqu'à des concentrations acceptables sur le plan environnemental);
- (ii) la persistance;
- (iii) la dispersion;
- (iv) le transfert et la persistance du matériel génétique modifié, le cas échéant.

Les études à petite échelle sur le terrain doivent être circonscrites à de petites parcelles dont la superficie totale est inférieure à 10 ha par écozone. Afin d'évaluer le devenir de l'AMLA dans des conditions réelles d'utilisation, il faut réaliser ces études dans les écozones où l'AMLA doit être utilisé. Il peut se révéler nécessaire de passer à des études à plus grande échelle, mais pas avant que l'ARLA ait examiné les résultats des études à petite échelle sur le devenir et ceux des études d'écotoxicologie.

Il est à noter qu'il faut souvent se procurer des permis de recherche pour la tenue d'études sur le terrain avec des AMLA. Les chercheurs doivent consulter les *Lignes directrices pour les permis de recherche sur les antiparasitaires microbiens* (ou le document réglementaire le plus à jour) pour prendre connaissance des données susceptibles d'être exigées au moment de demander un permis de recherche. Des données environnementales sont souvent exigées pour l'octroi de permis de recherche portant sur des AMLA allogènes ou génétiquement modifiés; toutefois, dans le cas des AMLA indigènes à l'écozone à laquelle ils sont destinés, ces données sont exigées seulement lorsqu'on prévoit appliquer l'AMLA par aéronef ou à grande échelle.

Partie M9 Écotoxicologie

a) Objet

La partie M9 énonce les données exigées en vue de l'estimation des dangers pour l'environnement que peut présenter un microorganisme ayant des propriétés antiparasitaires qui est soumis au processus d'homologation. Plus précisément, l'ARLA exige la tenue d'essais écotoxicologiques afin de découvrir l'existence de possibles effets nocifs des AMLA et des constituants ajoutés aux préparations commerciales (c'est-à-dire des formulants) sur de grands groupes d'organismes non ciblés, comme les oiseaux, les mammifères, les poissons, les arthropodes, les invertébrés autres que les arthropodes, les microorganismes et les végétaux. Ces effets nocifs peuvent être décrits sur le plan de l'infectivité, du pouvoir pathogène ou toxique et de l'hypersensibilité. L'infectivité décrit la capacité d'un AMLA d'envahir un organisme, de s'y maintenir à l'état viable ou d'y proliférer, avec ou sans manifestation pathologique.

Le pouvoir pathogène ou toxique est défini en fonction des lésions directes, de nature aiguë, subaiguë ou chronique, qui sont subies par les organismes et qui sont attribuables à l'action de l'AMLA ou de ses toxines. Quant à la notion d'hypersensibilité, elle renvoie à la possibilité pour un AMLA de causer de graves lésions tissulaires localisées à la suite d'une réaction immunitaire provoquée par l'exposition à l'AMLA.

b) Approche adoptée pour les essais

Une démarche à quatre niveaux pour les essais à caractère environnemental des pesticides microbiens est l'une des caractéristiques de l'ensemble des exigences contenues dans le présent document, qui porte sur l'écotoxicologie et les essais sur le devenir dans l'environnement. Cette approche est présentée en détail à la section e), et le plan d'essais par niveaux est décrit à l'annexe VIII, Niveaux pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement.

La portée des exigences relatives aux essais écotoxicologiques à chaque niveau dépend de ce que l'AMLA est un organisme indigène ou allogène dans l'écozone à laquelle il est destiné. Le territoire canadien a été découpé en cinq écozones distinctes qui correspondent aux grandes régions agricoles et forestières où des pesticides microbiens sont les plus susceptibles d'être appliqués (voir l'annexe VII, Écozones des pesticides microbiens au Canada). Ces écozones sont essentiellement déterminées par la diversité naturelle; elles ne respectent pas les limites des provinces et des territoires et elles s'étendent jusque dans le nord des États-Unis. L'ARLA considère que leurs limites constituent des zones de transition plutôt que des lignes de démarcation distinctes. L'ARLA emploie les écozones pour déterminer l'importance et la nature des essais à caractère environnemental exigés en vue de l'homologation et de travaux expérimentaux sur le terrain. Par exemple, on juge qu'un microorganisme est indigène s'il a été isolé dans les écozones où l'on entend l'employer ou si sa présence y est confirmée. À l'inverse, on juge qu'un microorganisme est allogène s'il n'a pas été isolé dans les écozones où l'on entend l'employer ou si sa présence n'y est pas confirmée.

Les MGM comprennent ceux qui ont fait l'objet de manipulations génétiques in vitro. L'ARLA les classe généralement avec les microorganismes allogènes.

La première demande d'homologation présentée par le demandeur doit répondre à toutes les exigences relatives aux essais qui sont prévues au niveau I. Il faut donc mener des essais de toxicité aiguë sur de grands groupes taxonomiques auxquels appartiennent les organismes non ciblés (sept au maximum). Au niveau II, ce sont des essais sur le devenir dans l'environnement (persistance et dispersion) ainsi que des essais additionnels de toxicité aiguë avec les AMLA. Au niveau III, il faut réaliser des essais de toxicité chronique, c'est-à-dire portant sur l'ensemble du cycle de vie, et des essais de toxicité définitive visant à déterminer les seuils de toxicité (par exemple, CL₅₀, DL₅₀).

Au niveau IV, il faut mener des essais sur la toxicité et le devenir dans l'environnement sur le terrain. Lorsque des résultats préoccupants sont observés au premier niveau, il est possible que des renseignements appropriés soient exigés au niveau II, et ainsi de suite.

En général, lorsque d'importants effets nocifs ayant pour origine un AMLA allogène dans l'écozone où l'on entend l'employer sont observés sur des organismes non ciblés au premier niveau, il faut procéder à des essais sur l'écotoxicologie et le devenir de l'AMLA dans l'environnement au deuxième niveau.

Les données du niveau II servent à déterminer les effets de l'AMLA sur des espèces vulnérables non ciblées, qui y sont exposées à des concentrations moins élevées que celles employées au niveau I, et à déterminer le devenir de l'AMLA au laboratoire ou dans des conditions réelles d'utilisation.

Pour les AMLA indigènes qui ont d'importants effets nocifs au premier niveau sur des organismes non ciblés, il faut procéder, au deuxième niveau, à des essais sur l'écotoxicologie de l'AMLA, mais pas à des essais sur son devenir dans l'environnement. Des essais sur le devenir dans l'environnement menés sur le terrain ou dans des conditions réelles d'utilisation sont exigés uniquement lorsque d'importants effets nocifs sont observés sur des organismes non ciblés lors des essais sur la toxicité au deuxième niveau.

Dès qu'un AMLA a d'importants effets nocifs sur des organismes non ciblés au deuxième niveau, il faut mener les essais d'écotoxicologie du niveau IV pour déterminer si les effets observés se manifestent aussi dans les conditions réelles d'utilisation.

Les essais de toxicité du niveau III (par exemple, les essais de toxicité définitive ou chronique) sont uniquement réservés aux AMLA allogènes qui ont d'importants effets nocifs sur des organismes non ciblés au deuxième niveau.

c) Facteurs à considérer pour déterminer la portée des essais écotoxicologiques

Lorsqu'un AMLA est appliqué, il est souvent répandu en abondance sur les constituants biotiques et abiotiques de la zone ou du milieu ciblés. Il est logique de penser qu'il sera disséminé aussi hors de la cible, dans des milieux avoisinants, durant l'application et après celle-ci, soit par dérive de pulvérisation, soit par entraînement dans l'eau de ruissellement, et possiblement par lessivage. Il s'ensuit que l'exposition d'organismes non ciblés à l'AMLA risque d'être supérieure à ce qu'elle serait dans des conditions naturelles, sur le plan du nombre d'organismes non ciblés et d'espèces différentes qui y sont exposés, et sur le plan de la concentration de l'AMLA auquel les organismes non ciblés, pris individuellement, sont exposés.

La portée des essais écotoxicologiques exigés au premier niveau dans le cas des AMLA dépendra principalement de la zone d'application prévue et de la probabilité que certains organismes non ciblés soient exposés à l'AMLA.

On tient compte aussi du profil d'emploi de l'AMLA dans le choix des espèces et groupes non ciblés à tester, mais on fait peu de distinction entre les applications terrestres et aquatiques quant à la probabilité d'exposition, car certaines utilisations terrestres risquent de nuire aux écosystèmes aquatiques par dérive de pulvérisation, ruissellement ou lessivage.

Par conséquent, il faudra faire preuve de beaucoup de jugement si l'on utilise le profil d'emploi proposé comme critère pour déterminer l'ampleur des essais écotoxicologiques à réaliser. Par exemple, de nombreux profils d'emploi entraînent manifestement l'application directe du produit sur des écosystèmes aquatiques, par exemple pour lutter contre les moustiques ou certains poissons nuisibles, ou encore pour éliminer certaines plantes aquatiques. Il existe cependant des cas d'applications terrestres moins clairs ou limites qui peuvent aussi être considérés comme des applications en milieu aquatique. Il peut notamment s'agir d'applications en milieu forestier, dans des fossés de drainage, sur des berges et sur des cultures en partie aquatiques. L'application à grande échelle à des cultures importantes pourrait aussi justifier l'adoption d'un protocole d'essais plus complets si les cultures poussent à proximité de plans d'eau. Dans les cas limites, la distinction entre les applications terrestres et aquatiques se fait au cas par cas.

d) Renseignements généraux

- (i) **Microorganismes génétiquement modifiés (MGM)** : Les exigences en matière de données toxicologiques environnementales à produire pour les préparations commerciales contenant des MGM sont semblables à celles qui sont requises pour les AMLA contenant des microorganismes non indigènes, selon la définition figurant à la partie M8, Devenir dans l'environnement.
- (ii) **Sélection d'organismes non ciblés en vue des essais** : Les organismes non ciblés sont choisis pour les essais principalement en fonction de caractéristiques connues, de la spécificité, c'est-à-dire de la gamme des hôtes, et du profil proposé d'emploi de l'AMLA. C'est pourquoi l'ARLA n'est pas en mesure d'indiquer des espèces précises et de donner des nombres précis d'organismes non ciblés à soumettre aux essais pour chacun des AMLA.

L'annexe X, Sommaire des essais toxicologiques sur des organismes non ciblés, fournit des directives sur la sélection d'organismes non ciblés à des fins d'essais écotoxicologiques, conjointement avec les annexes XI et XII, qui fournissent des renseignements sur les arthropodes et les végétaux non ciblés, respectivement.

Le demandeur est invité à préparer une stratégie à l'égard des essais d'organismes non ciblés qui se base sur ces renseignements et qui concorde avec les conseils donnés dans le tableau de CODO de l'annexe II concernant les produits antiparasitaires microbiens. Lorsqu'une stratégie est élaborée, une consultation préalable à la demande d'homologation peut être organisée pour aborder des préoccupations et des questions précises.

Le demandeur doit tenir compte des critères de sélection suivants avant la consultation. Cela devrait le guider dans le choix de groupes d'organismes non ciblés auxquels il pourrait devoir faire appel en vue de l'évaluation des dangers toxicologiques associés à l'AMLA.

D'abord, il faut se pencher sur les caractéristiques de l'AMLA et tous ses effets nocifs connus. Par exemple, lorsqu'on sait ou suspecte que l'AMLA produit des toxines ou est pathogène, il faut se tourner vers les espèces qui sont les plus susceptibles d'être des hôtes. Si rien ne laisse présager qu'un AMLA est pathogène, mais que cet organisme est étroitement apparenté à d'autres espèces, possiblement du même genre, qui sont connues pour être pathogènes, il faut aussi se tourner vers les espèces qui sont les plus susceptibles d'être des hôtes.

Dans le choix de celles-ci, il faut adopter une approche de sélection taxonomique « centrifuge » de manière à identifier les espèces canadiennes à tester qui sont les plus étroitement apparentées à un hôte connu. De cette façon, les premiers organismes non ciblés à choisir sont ceux qui ont une étroite parenté phénétique (c'est-à-dire phénotypique ou génotypique) ou phylogénétique (c'est-à-dire un lien évolutif avec l'organisme nuisible ou l'hôte), puis les organismes qui ont un degré de parenté plus ténu. Par exemple, les premiers organismes non ciblés qui sont choisis en vue des essais pourraient être des espèces appartenant au même genre que l'organisme ciblé; puis, on pourrait élargir les essais à des espèces non ciblées provenant de la même famille et du même ordre que l'organisme ciblé.

Dans certains cas, il se peut que les études visant à déterminer la gamme d'hôtes que mène le demandeur pour satisfaire aux exigences relatives aux données sur l'efficacité de la partie M10, Détermination de la valeur (voir la section 6, partie M10), répondent aux exigences relatives aux essais initiaux sur des organismes non ciblés.

Dans le cas des MGM, c'est-à-dire des AMLA modifiés au moyen de techniques génétiques classiques comme la mutagenèse provoquée par un agent chimique, la conjugaison ou la transduction, ou modifiés in vitro ou par manipulation génétique, le choix des espèces retenues pour les essais doit reposer sur des caractéristiques des microorganismes parentaux et sur le matériel génétique modifié.

Parmi les organismes non ciblés choisis pour les essais, il faut une représentation des espèces taxonomiquement apparentées qui répondent à au moins un des critères généraux suivants.

Ce sont des organismes :

- que l'on suspecte ou sait être susceptibles d'être infectés par l'AMLA;
- qui sont vulnérables à des agents pathogènes étroitement apparentés à l'AMLA sur le plan taxonomique;
- qui sont semblables à l'organisme ciblé sur le plan morphologique, physiologique ou biochimique, c'est-à-dire possédant des traits reconnus pour leur importance dans le choix ou l'acceptation de l'hôte.

S'il n'y a pas de raison de suspecter que l'AMLA ou ses proches parents sont pathogènes ou susceptibles de produire des toxines, les espèces à tester doivent être choisies selon la zone où l'AMLA doit être utilisé et selon le profil d'emploi. Il faut accorder une attention particulière aux espèces non ciblées étroitement apparentées à l'hôte ciblé et dont on sait ou croit qu'elles peuvent être présentes dans les écozones où l'AMLA est destiné à être appliqué (voir l'annexe VII, Écozones des pesticides microbiens au Canada). S'il existe des espèces non ciblées qui seront manifestement exposées à de fortes concentrations de l'AMLA, par exemple parce qu'elles se nourrissent de l'hôte ciblé qui serait infecté par l'AMLA, il faut envisager de les soumettre à des essais.

Enfin, il peut falloir tester l'AMLA sur des espèces représentatives d'une partie ou de la totalité des sept grands groupes d'organismes dont il est question à la section f) Essais sur des organismes non ciblés. La plupart des organismes recommandés appartenant aux sept groupes sont en général répandus partout au Canada; ils ont une importance écologique ou économique et ont servi à estimer les effets de différents stress environnementaux. Au lieu de données produites à partir de l'AMLA, l'ARLA pourra accepter des données existantes ou des données de remplacement ainsi que des demandes d'exemption fondées sur de solides principes scientifiques. Le demandeur est invité à consulter les sections (xii) Données existantes et données de remplacement et (xiii) Exemptions, ci-dessous, pour plus de renseignements.

- (iii) **Méthodes d'essai :** La conception de méthodes d'essai appropriées dépend des caractéristiques de l'AMLA et du profil d'emploi prévu. Il faut traiter un nombre d'organismes d'essai suffisant pour constituer des groupes témoins, pour l'analyse statistique et l'interprétation des résultats, ainsi que pour permettre le sacrifice du nombre requis de sujets à différents intervalles afin de déterminer l'infectivité de l'AMLA, le cas échéant. Le nombre d'organismes composant chaque groupe d'essai dépend de l'espèce à soumettre aux essais, de la durée prévue de l'étude, du niveau, et du fait qu'un groupe ou de multiples groupes doivent être traités. Par exemple, les essais au niveau I sur un groupe unique ou visant à déterminer le danger maximal pour des arthropodes aquatiques, par exemple *Daphnia magna*, nécessitent normalement 50 arthropodes, tandis que les essais au niveau III sur de multiples groupes ou les essais de toxicité définitive n'en nécessitent qu'une vingtaine par groupe.

Dans le cas des AMLA pathogènes, le demandeur peut s'inspirer des méthodes de détermination de la pathogénicité existante pour recueillir les données d'essai. Le choix précis de la méthode applicable doit correspondre aux conditions d'infectivité pour l'agent pathogène et pour l'hôte, et la méthode doit permettre la détection des signes d'infection et des symptômes de maladies. Lorsque l'AMLA est non pathogène, le demandeur peut s'inspirer des méthodes normalisées de détermination de la toxicité destinées aux produits antiparasitaires chimiques pour recueillir les données d'essai.

Les conditions créées en vue de l'application de la méthode d'essai doivent optimiser la probabilité de détecter un effet nocif, conformément à la notion de détermination du danger maximal.

Les pratiques de laboratoire appliquées à la production des données doivent être conformes aux *Bonnes pratiques de laboratoire* de l'ARLA.

- (iv) **Substance à l'essai** : Les AMLA pouvant se présenter sous plusieurs formes, il faut tenir compte de la forme et de la pureté la plus appropriée de l'AMLA à tester. En général :
- L'AMLA dont il faut tester les effets sur des organismes non ciblés doit être identique dans la forme, équivalent par son stade évolutif et équivalent phénotypiquement et génotypiquement au produit présenté pour homologation et caractérisé dans la partie M2, Caractérisation et analyse du produit, et il doit être testé dans toutes les autres parties du présent document d'orientation.
 - La substance à l'essai doit provenir d'un même lot pendant toute la durée des études. Si cela est impossible, tous les lots de la substance à examiner doivent être le plus parfaitement identiques possible.
 - En outre, la forme de l'AMLA à tester dépend en partie du niveau de l'essai. En général, la préparation commerciale est la substance à employer de préférence pour tous les niveaux où la toxicité est examinée. Cependant, des doses ou des concentrations de provocation élevées sont recommandées aux niveaux I et II, et à un moindre degré au niveau III, et l'ARLA reconnaît qu'il n'est pas toujours possible d'employer la préparation commerciale. Par conséquent, le principe actif de qualité technique de l'AMLA peut être employé pour les essais prévus aux niveaux I, II et III. En outre, toute substance, comme des adjuvants et des formulants, utilisée pour accroître la virulence ou la toxicité de l'AMLA doit être testée en même temps que le principe actif de qualité technique. Il faut utiliser uniquement la préparation commerciale pour les essais du niveau IV qui sont réalisés sur le terrain ou ceux qui simulent de tels essais. Lorsque le principe actif de qualité technique de l'AMLA et la préparation commerciale sont identiques, on peut cependant mener les essais du niveau IV en utilisant le principe actif de qualité technique de l'AMLA.
- (v) **Âge des organismes soumis aux essais** : Afin d'optimiser la probabilité de détecter un effet nocif, il faut utiliser, pour les essais, des sujets au stade le plus vulnérable de leur cycle de vie. Dans le cas des oiseaux, des mammifères et des poissons, il y a des différences physiologiques et immunologiques assez marquées entre les sujets jeunes et les sujets mûrs pour conclure que les jeunes animaux sont plus sujets aux infections et peut-être plus sensibles aux effets des toxines produites par un AMLA. Par conséquent, conformément à l'approche fondée sur le danger maximal appliquée aux essais du niveau I, il est recommandé d'employer de jeunes oiseaux, mammifères et poissons.

Dans le cas des arthropodes, des invertébrés autres que des arthropodes et des végétaux, le choix de sujets aux stades évolutifs les plus susceptibles d'être exposés ou d'être les plus vulnérables à l'AMLA est préférable à un stade évolutif désigné arbitrairement. Par conséquent, il faut traiter les espèces testées appartenant à des groupes non ciblés au stade auquel elles risquent le plus d'être exposées, sur le terrain, ou au stade auquel elles risquent le plus d'être vulnérables.

- (vi) **Méthodes de détection de l'AMLA :** On peut avoir recours à différentes méthodes pour détecter l'AMLA. La méthode choisie doit être adaptée à l'organisme (par exemple, bactéries, champignons) et au mode d'action de l'AMLA. Le calcul de la mortalité peut être utile pour les essais de toxicité, tandis que, pour les essais d'infectivité, il faut souvent faire appel à des méthodes d'évaluation perfectionnées si l'on veut détecter des effets pathogènes sublétaux. Il faut parfois appliquer des méthodes sérologiques ou fondées sur l'examen des acides nucléiques.
- (vii) **Concentrations maximales de provocation :** À la suite d'une application, la concentration des AMLA et de leurs toxines peut augmenter dans l'environnement en raison de la multiplication des AMLA. Leur concentration peut aussi augmenter dans les hôtes et les organismes non ciblés et vulnérables, sous l'effet de la prédation et des mécanismes de l'infection. Au niveau I, les organismes servant aux essais doivent être exposés à une concentration de danger maximal ou à une concentration maximale de provocation (CMP) de l'AMLA. Généralement, afin de tester la toxicité sur la plupart des organismes non ciblés, et pour déterminer la CMP, on multiplie par un certain facteur de sécurité la quantité de l'AMLA ou de sa toxine que l'on estime être présente à la suite de l'application de la dose maximale recommandée sur l'étiquette. Cependant, pour mesurer la toxicité chez l'oiseau, la CMP est fonction d'un certain facteur de sécurité déterminé en partie par la voie d'administration et par la concentration de l'AMLA dans le principe actif de qualité technique (pour plus de détails, voir la section M9.2, partie ii).

On prévoit toutefois que, dans la plupart des cas, il devrait être suffisant de n'employer qu'une seule concentration d'essai, c'est-à-dire la CMP, pour évaluer les effets nocifs. Lorsqu'aucun effet nocif n'est observé à la CMP (niveau I), il est généralement inutile de mener des essais à des concentrations inférieures (niveau II).

Dans tous les cas, il faut justifier le choix des concentrations appliquées.

- (viii) **Voies d'exposition** : Les voies d'exposition sont précisées dans les lignes directrices relatives à chaque essai. Lorsque le pesticide est infectieux, il faut traiter les organismes non ciblés et servant aux essais en empruntant la voie d'exposition la plus susceptible de provoquer l'infection.

Autrement, il faut traiter ces organismes par les mêmes voies d'exposition que celles que l'on estime être les plus importantes dans l'environnement. Par exemple, pour choisir la voie d'exposition la plus appropriée dans le cas des oiseaux, il faut envisager l'ingestion et l'inhalation.

- (ix) **Durée des essais** : La durée de la période d'observation suivant l'exposition d'un organisme non ciblé à l'AMLA dépend de divers facteurs, notamment du mode d'action du pesticide, d'où la difficulté de fixer une durée uniforme dans des lignes directrices. Les lignes directrices prévoient que la durée générale de la plupart des essais du niveau I soit d'une trentaine de jours. Pour la plupart des AMLA, ce délai est suffisant pour l'incubation, l'infection et la manifestation des effets nocifs chez les organismes soumis aux essais.

Quant à la détermination de l'infectivité, il faut tenir compte, pour établir la durée d'observation, de la possibilité d'un délai plus long pour qu'une infection se produise et se manifeste dans l'organisme. Il est parfois difficile de faire l'élevage de certaines espèces, surtout les arthropodes; dans de tels cas, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la durée des essais en conséquence. Pour démontrer que l'AMLA n'a pas d'effet nocif, le demandeur doit choisir une période d'observation permettant d'établir clairement que les organismes d'essai ne subissent pas d'effets nocifs de l'AMLA et que, dans le cas des essais portant sur l'infectivité, le nombre d'AMLA s'abaisse de façon constante chez l'organisme testé, c'est-à-dire que l'AMLA est en voie d'être éliminé. Lorsque le demandeur peut prouver clairement que l'AMLA n'a pas d'effet, ce qui comprend la possibilité d'une infection sans signes manifestes, la période d'observation indiquée peut être réduite.

- (x) **Groupe témoins** : Pour tous les essais, il faut établir le lien entre le degré d'activité de l'AMLA et son efficacité comme pesticide en menant des essais parallèles où des organismes ciblés ou des hôtes sont exposés à l'AMLA; ce sont des témoins positifs. Ou encore, l'activité de l'AMLA, exprimée sur le plan de la viabilité, peut être évaluée par une autre technique, par exemple sa culture dans un milieu synthétique. Dans un cas comme dans l'autre, l'activité de l'AMLA à examiner dans chaque essai doit être au moins égale à celle de l'AMLA contenu dans la préparation commerciale à homologuer. S'il n'y a pas de témoins positifs, la validité des résultats négatifs sur des organismes non ciblés sera mise en doute.

Pour tous les essais, il faut créer un groupe témoin négatif, non traité, de l'organisme non ciblé, parallèlement au groupe d'essai et aux témoins positifs. Des témoins additionnels peuvent être requis selon le groupe non ciblé soumis aux essais. Dans le cadre des essais sur des oiseaux et des mammifères, il faut établir un groupe témoin concomitant qui est exposé au principe actif inactivé de manière à préserver l'intégrité des parois cellulaires.

Dans le cas des oiseaux auxquels le produit est administré par voie pulmonaire, il faut créer un groupe témoin de deux oiseaux non traités et exposés par contact, que l'on place dans l'enclos des sujets traités pour voir si l'AMLA est transmissible par contact. Pour les essais d'AMLA herbicides sur des végétaux non ciblés, il faut aussi constituer un groupe témoin additionnel, c'est-à-dire de l'organisme ciblé non traité.

Dans tous les cas, les organismes sont répartis aléatoirement dans les groupes d'essai ou témoins, afin d'éviter toute erreur systématique.

- (xi) **Présentation des résultats :** Il appartient au demandeur de présenter toutes les études pertinentes exigées par l'ARLA afin qu'elle puisse évaluer les dangers possibles que l'AMLA peut poser pour les organismes non ciblés. Pour chaque étude présentée, en outre, il doit fournir une description complète et précise des méthodes d'essai appliquées ainsi que toutes les données et les analyses pertinentes des résultats que l'ARLA peut utiliser pour tirer ses propres conclusions.
- (xii) **Données existantes et données de remplacement :** Pour étayer sa demande d'homologation, le demandeur peut présenter des études originales effectuées par lui ou sous sa direction qui emploient comme AMLA un microorganisme semblable ou taxonomiquement apparenté. Les AMLA peuvent être considérés comme semblables uniquement s'ils sont taxonomiquement équivalents et si leurs gammes d'hôtes sont comparables. Certaines différences concernant la gamme d'hôtes sont admissibles pourvu qu'elles soient attribuables à des facteurs de virulence plutôt qu'à la spécificité de l'hôte. Lorsqu'il présente des résultats d'essais obtenus avec un autre AMLA en vue de l'homologation, le demandeur doit faire la preuve que l'AMLA employé dans la formulation à homologuer se comporterait, quant à ses effets, de manière identique à l'AMLA employé dans l'étude présentée.

Il existe peut-être, dans des articles déjà publiés, des données sur les effets chez certains organismes non ciblés de microorganismes étroitement apparentés à l'AMLA à homologuer. Le demandeur peut présenter de telles données pour étayer sa demande d'homologation de l'AMLA. Ainsi, il n'est peut-être pas nécessaire de mener ses propres essais avec l'AMLA lorsque des études déjà publiées satisfont aux exigences fixées pour les essais. Toutefois, ces études doivent être suffisamment complètes pour permettre la tenue d'une analyse détaillée des méthodes employées et des résultats de la recherche effectuée. Le demandeur doit savoir, lorsqu'il présente des études déjà publiées, que l'ARLA peut lui demander des renseignements additionnels ou

complémentaires sur les effets de tout additif, par exemple des adjuvants ou d'autres formulants ajoutés à la préparation commerciale afin d'accroître la virulence ou la toxicité de l'AMLA. Il doit être conscient que, quels que soient les renseignements fournis à l'appui de l'homologation, l'ARLA ne considérera pas que l'absence d'études concernant une exigence précise constitue la preuve que l'AMLA n'a pas d'effet nocif sur le groupe d'organismes non ciblés en cause.

- (xiii) **Exemptions au lieu d'essais :** Les exigences en matière de données qui figurent à la section 6, partie M9, Écotoxicologie, s'appliquent à une vaste gamme d'AMLA ayant diverses propriétés biologiques comme des virus, des bactéries, des champignons, des protozoaires ou des algues. Elles peuvent donc ne pas toujours convenir à tous les AMLA. Certains d'entre eux peuvent avoir des caractéristiques inhabituelles ou être associés à un profil d'emploi atypique qui rendraient inappropriées certaines exigences en matière de données, soit parce qu'il ne serait pas possible de produire les données requises, soit parce que les données n'aideraient pas à l'évaluation des dangers associés à l'AMLA étudié. Le demandeur peut demander qu'une exigence relative à des données soit supprimée lorsqu'elle paraît non appropriée à l'évaluation de l'AMLA ou de la préparation commerciale à homologuer. Pour demander une exemption, le demandeur doit fournir une rigoureuse justification scientifique plutôt qu'une étude. Il doit indiquer spécifiquement quelle exigence relative aux données est visée par l'exemption, expliquer pourquoi il faudrait lever cette exigence, décrire les tentatives de produire les données qui se sont soldées par un échec, fournir tous les renseignements pertinents et, s'il y a lieu, proposer d'autres manières de se procurer les données exigées pour évaluer les préoccupations à l'origine de l'exigence. La justification de l'exemption doit être corroborée par des études publiées sur la toxicité/pathogénicité de l'AMLA et de tout microorganisme étroitement apparenté, qui viennent appuyer les allégations de faible risque pour le groupe non ciblé en particulier (oiseaux, poissons, etc.). Les données sur l'expression et le devenir dans l'environnement, par exemple les températures de croissance maximales et les exigences en matière de croissance, peuvent venir étayer la justification scientifique si les allégations de faible risque se fondent sur un faible degré d'exposition prévu à l'AMLA dans des conditions d'utilisation, comme durant l'application et la période suivant l'application de la préparation commerciale, ou si l'AMLA ne peut croître à la température corporelle de l'hôte. L'ARLA étudie les demandes écrites précises qui lui sont adressées et accorde les exemptions au cas par cas.
- (xiv) **Lignes directrices relatives à la biosécurité :** Les études en laboratoire ou en serre portant sur des AMLA qui sont des MGM ou qui sont allogènes dans l'écozone où est situé le laboratoire ou la serre doivent se dérouler dans des installations de recherche aux conditions de confinement adéquates qui emploient des méthodes d'élimination adéquates.

Les chercheurs doivent consulter les *Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire* (2^e édition, 1996, Santé Canada, Ottawa [Ontario], ISBN 0-662-24214-9) pour prendre connaissance des orientations en matière de sécurité au laboratoire.

e) Essais par niveau

Les essais servant à mesurer les effets sur les organismes non ciblés doivent se faire par niveaux (voir l'annexe IX, Exigences pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement en fonction du profil d'emploi, et l'annexe X, Sommaire des essais toxicologiques sur des organismes non ciblés). La section f), intitulée Essais sur des organismes non ciblés, présente la stratégie générale s'appliquant aux essais menés sur chaque grand groupe d'organismes non ciblés. Il est recommandé de consulter l'ARLA à la fin des essais demandés à chaque niveau, puisque la nécessité de mener des essais à un niveau supérieur dépend des résultats obtenus au niveau inférieur.

- (i) **Niveau I :** Pour les essais sur la toxicité au niveau I, il faut exposer les organismes non ciblés à une CMP de l'AMLA qui maximise la probabilité d'infection ou d'effets toxiques/pathogènes. La CMP de la substance à l'essai ainsi que la voie d'exposition devraient varier selon les grands groupes d'organismes non ciblés à soumettre aux essais.

Il faut assurer des observations régulières des groupes pour consigner la mortalité et relever les effets comportementaux nocifs, pathogènes ou toxiques. Il faut pratiquer une autopsie avec examen macroscopique, mener un examen histopathologique et cultiver et isoler les organismes à partir des tissus exposés et d'autres organes ou tissus manifestant des signes d'anomalies anatomiques ou physiologiques chez les sujets touchés par les essais. Lorsqu'on sait ou soupçonne que le microorganisme a une préférence pour certains tissus, il faut examiner ces tissus, que des effets anatomiques ou physiologiques soient observés ou non. À la conclusion de l'étude, il faut examiner un échantillon représentatif des organismes non ciblés qui ont survécu aux essais pour déterminer s'ils ont subi des effets nocifs de l'AMLA sans manifester de signes de tels effets.

Lorsque des effets nocifs importants sont observés au niveau I, il faut mener les essais sur l'écotoxicologie du niveau II. Lorsque l'AMLA est allogène dans les écozones auxquelles on le destine, il faut procéder, en outre, à des essais sur le devenir dans l'environnement (voir la section 6, partie M8, Devenir dans l'environnement).

En général, les essais prévus aux niveaux supérieurs ne sont pas exigés si aucun effet nocif important n'est observé au niveau I. Toutefois, d'autres essais peuvent être exigés s'il est établi qu'il existe un danger pour des espèces non ciblées et soumises aux essais malgré l'obtention de résultats négatifs au niveau I.

- (ii) **Niveau II :** En général, des essais sur la toxicité au niveau II sont exigés lorsque des AMLA s'attaquent à une vaste gamme d'hôtes ou sont à l'origine d'importants effets nocifs apparus chez des organismes non ciblés de grande importance écologique ou économique lors des essais du premier niveau. Il peut parfois suffire d'un effet nocif à ce niveau sur une seule espèce importante, comme l'abeille domestique, pour déclencher la tenue d'essais au niveau II; dans d'autres cas, par ailleurs, il peut falloir observer des effets nocifs sur un grand nombre d'espèces non ciblées, que l'on suppose de moindre importance, pour déclencher ces essais. Bref, les essais sur l'écotoxicologie au niveau II sont exigés dans certains cas seulement. Il est recommandé de consulter l'ARLA avant de passer du niveau I au niveau II.

Les essais sur l'écotoxicologie du niveau II doivent être menés sur toute espèce non ciblée ayant subi des effets nocifs de l'AMLA administré à la CMP au niveau I. Au niveau II, les exigences indiquent la concentration de l'AMLA à employer chez les organismes; dans la plupart des cas, elle est inférieure à la CMP appliquée dans les essais du niveau I. Parfois, les essais du niveau II feront appel à une voie d'exposition différente plutôt qu'à une concentration d'essai différente. Par exemple, si l'essai de toxicité du niveau I a été mené par exposition par la voie alimentaire à la CMP, les essais du niveau II peuvent se faire par injection intraveineuse ou intrapéritonéale à la CMP. Il n'est pas nécessaire de mener les essais sur l'écotoxicologie du niveau II pour les voies d'exposition où la concentration de provocation employée au niveau II devrait être la même que celle du niveau I.

Les essais sur l'écotoxicologie au niveau I déterminent en outre s'il faut mener aussi les essais sur le devenir dans l'environnement au niveau II, ainsi que leur importance, s'il y a lieu. S'il faut mener ces derniers, ils ne portent que sur les AMLA allogènes dans les écozones où l'on compte les utiliser, conformément à la partie M8, Devenir dans l'environnement, du présent document.

Le danger pour l'environnement qui est associé aux AMLA allogènes est jugé préoccupant lorsque :

- les études écotoxicologiques du niveau II indiquent l'existence d'une vaste gamme d'hôtes ou d'importants effets sur des organismes non ciblés de grande importance écologique ou économique;
- les études sur le devenir dans l'environnement (partie M8) révèlent que l'AMLA est persistant ou dispersif.

- (iii) **Niveau III :** Des essais sont exigés au niveau III dans le cas d'AMLA allogènes qui ont d'importants effets nocifs sur des organismes non ciblés soumis aux essais du niveau II. Étant donné que les AMLA qui entraînent d'importants effets nocifs au niveau II sur certaines espèces non ciblées peuvent poser un risque inacceptable, il est impératif de ne pas mener d'essais aux niveaux III et IV, à moins qu'une demande expresse ait été formulée en ce sens après l'examen initial des résultats des essais des niveaux I et II.

S'il faut mener des essais au troisième niveau, il faut choisir un nombre restreint mais représentatif d'espèces affectées par l'AMLA lors des essais du niveau II.

Les exigences fixées pour les essais au niveau III comportent deux volets : d'abord, il faut une étude sur la toxicité définitive pour déterminer la relation dose-réponse, par exemple la CL_{50} , entre l'AMLA et l'organisme soumis aux essais. Ensuite, il faut une étude chronique ou portant sur le cycle de vie qui évalue les effets à long terme d'une exposition à l'AMLA à de faibles concentrations.

Dans la première de ces études, le critère d'effet doit refléter l'activité pesticide de l'AMLA, c'est-à-dire que si l'AMLA produit une toxine et qu'il est peu ou pas infectieux, le critère d'effet approprié serait la mort des sujets. Cependant, si l'AMLA est pathogène, la symptomatologie apparente constitue un critère d'effet plus approprié. Selon le mode d'action de l'AMLA, les données produites par les essais du niveau III devraient permettre d'établir la DL_{50} ou la CL_{50} , soit la dose ou la concentration nécessaire pour tuer 50 % des organismes soumis aux essais, ou encore la DE_{50} ou la CE_{50} , soit la dose ou la concentration nécessaire pour que se manifeste une symptomatologie apparente chez 50 % des organismes soumis aux essais. L'ARLA est bien consciente de la difficulté de déterminer précisément une DL_{50} , une CL_{50} , une DE_{50} ou une CE_{50} pour la plupart des AMLA pathogènes, parce que les données produites risquent peu de se conformer à la courbe dose-réponse caractéristique des agents antiparasitaires chimiques. C'est pourquoi les données fixant la valeur de l'une de ces concentrations à un niveau supérieur à la concentration de provocation du niveau II seraient souvent adéquates aux fins de l'estimation des risques associés à des AMLA pathogènes. Toutefois, dans le cas des AMLA qui produisent une toxine pesticide, il devrait y avoir une relation dose-réponse caractéristique des agents chimiques. Il serait alors possible d'établir une DL_{50} , une CL_{50} , une DE_{50} ou une CE_{50} définitives puis de déterminer des intervalles de confiance.

Dans le cas des essais de toxicité chronique, il faut déterminer l'effet de l'AMLA sur l'ensemble du cycle de vie de l'organisme non ciblé ou à différentes étapes de ce cycle, ainsi que la mesure dans laquelle l'organisme non ciblé peut transmettre l'AMLA à sa progéniture.

Pour les essais de toxicité chronique sur certaines espèces non ciblées, il faut passer par une voie d'exposition différente de celles utilisées aux niveaux I et II. Dans le cas des oiseaux, par exemple, il convient de choisir le régime alimentaire comme voie d'exposition. En outre, la concentration d'exposition doit être inférieure à celles qui ont été employées au niveau II. Pour la plupart des essais chroniques, la concentration de provocation doit être équivalente à la concentration du résidu prévu immédiatement après l'application directe de l'AMLA à la concentration maximale indiquée sur l'étiquette.

Les AMLA indigènes sont exemptés des essais qui ont lieu au niveau III même s'ils sont à l'origine d'effets nocifs observés sur des organismes au niveau II.

- (iv) **Niveau IV** : Lorsque des effets nocifs sont observés sur des organismes non ciblés au niveau II, il faut passer aux essais sur le terrain, simulés ou réels, d'AMLA indigènes et allogènes. Les études du niveau IV doivent comprendre des essais à petite échelle sur le terrain, en milieu terrestre ou aquatique, pour voir s'il survient des effets nocifs sur des organismes non ciblés et vulnérables dans des conditions opérationnelles. Il faut utiliser la préparation commerciale, et les concentrations d'exposition doivent être équivalentes à la dose maximale recommandée sur l'étiquette du produit.

f) Essais sur des organismes non ciblés

Partie M9.1 Sommaire

Partie M9.2 Oiseaux

Les oiseaux non ciblés sont susceptibles d'être exposés à l'AMLA le plus souvent par la voie orale, par exemple s'ils se nourrissent d'aliments infectés, comme des insectes ou des graines, ou par l'appareil respiratoire par suite d'une dérive de pulvérisation ou de la dispersion en aérosol du produit. C'est pourquoi un essai par voie orale et un essai par voie pulmonaire sont exigés chez l'oiseau pour tous les pesticides microbiens.

Dans le cas des essais des niveaux I, II et III (essais de toxicité définitive), l'AMLA doit être administré dans l'appareil digestif par gavage ou intubation, et dans les voies respiratoires par instillation nasale ou trachéale.

L'exposition dans le régime alimentaire a été envisagée pour les essais des niveaux I et II, mais s'est révélée non conforme à l'approche fondée sur le danger maximal adoptée par l'ARLA. Celle-ci considère toutefois que cette forme d'exposition est appropriée aux niveaux III (cycle de vie) et IV.

(i) Espèces utilisées (oiseaux)

Les essais doivent porter sur une espèce, de préférence le colin de Virginie (*Colinus virginianus*) ou le canard colvert (*Anas platyrhynchos*), car ce sont des espèces écologiquement importantes, ce sont de bons sujets de laboratoire et elles se prêtent aux essais sur la toxicité aiguë, subaiguë et chronique. Le colin de Virginie est particulièrement recommandé dans le cas des utilisations agricoles. D'autres espèces sont cependant acceptables, surtout les espèces nidicoles. Lorsqu'on choisit une espèce différente de ces deux recommandations, il faut présenter une justification établissant une vulnérabilité accrue à l'AMLA ou se fondant sur des considérations écologiques qui rendent impossible l'utilisation des espèces recommandées.

Il faut employer des jeunes ayant environ 14 jours au début des essais sur l'écotoxicologie aux niveaux I, II et III (essais approfondis de détermination de la DL₅₀). Le plus possible, les sujets servant à un essai donné doivent avoir le même âge.

(ii) Concentration maximale de provocation (CMP) – espèces aviaires

Pour les essais du niveau I, la CMP doit être fonction de la voie d'administration et de la concentration de l'AMLA contenu dans le principe actif de qualité technique (PAQT).

C	Orale	=	concentration de l'AMLA dans le PAQT (unités AMLA/ml) × 5,0 ml/kg de poids corporel × poids de l'oiseau (kg)
C	Pulmonaire	=	concentration de l'AMLA dans le PAQT (unités AMLA/ml) × 0,2 ml/kg de poids corporel × poids de l'oiseau (kg)
C	Intraveineuse	=	concentration de l'AMLA dans le PAQT (unités AMLA/ml) × 0,5 ml/kg de poids corporel × poids de l'oiseau (kg)
C	Intrapéritonéale	=	concentration de l'AMLA dans le PAQT (unités AMLA/ml) × 2,0 ml/kg de poids corporel × poids de l'oiseau (kg)

Il faut justifier toute réduction de la dose maximale testée au premier niveau.

Lorsqu'on teste des AMLA dont il est prévu qu'ils se multiplieront beaucoup dans le milieu après leur application (par exemple, virus s'attaquant aux insectes), la dose administrée ne doit pas être inférieure à la concentration maximale possible sur le terrain; par exemple, elle peut équivaloir à la concentration mesurée chez les insectes les plus infectés.

(iii) Exigences relatives aux essais

Partie M9.2.1 Toxicité par voie orale chez l'oiseau

Au niveau I, les essais de toxicité aiguë par voie orale doivent consister en une étude de 21 jours menée avec le principe actif de qualité technique, que l'on administre par gavage à la CMP, chaque jour pendant cinq jours consécutifs.

Partie M9.2.2 Toxicité par voie pulmonaire, inhalation ou injection chez l'oiseau

Au niveau I, les essais de toxicité aiguë par voie pulmonaire doivent consister en l'instillation intratrachéale quotidienne de la CMP pendant cinq jours consécutifs.

Selon les propriétés physiques du principe actif de qualité technique soumis aux essais, on peut recourir à la pulvérisation en aérosol plutôt qu'à une exposition par voie pulmonaire, pourvu que l'on soumette à l'ARLA une justification écrite de ce choix. Dans les études par voie pulmonaire menées à l'aide de la méthode de remplacement, c'est-à-dire par pulvérisation en aérosol, les sujets doivent aussi être exposés chaque jour à la CMP pendant cinq jours consécutifs.

On peut remplacer totalement l'essai basé sur l'exposition par voie pulmonaire par un essai par injection intraveineuse ou intrapéritonéale, pourvu qu'il y ait peu de protéines exogènes ou d'autres contaminants dans la préparation microbienne de dosage qui

influeraient sur les résultats de l'essai. Cette voie d'exposition est peu réaliste dans l'environnement, mais constitue un cas de danger maximal du fait qu'elle court-circuite les mécanismes de défense primaires de l'oiseau. Lorsqu'on choisit l'administration par injection au lieu des essais par voie pulmonaire, les essais doivent consister en l'administration de la CMP en une seule dose par injection intrapéritonéale, dans le cas des champignons et des protozoaires, ou par injection intraveineuse, dans le cas des virus et des bactéries.

Essais par niveau – espèces aviaires

Au niveau II, les oiseaux doivent recevoir la CMP en une fois pour les essais de toxicité aiguë par voie orale et pulmonaire. L'utilité pour l'évaluation des effets produits par les injections intraveineuses ou intrapéritonéales sera évaluée au cas par cas; le demandeur n'a peut-être pas à reprendre ces essais au niveau II, surtout si le régime d'administration des doses est le même qu'au niveau I.

Normalement, si aucun effet nocif important n'est observé au niveau I, il est inutile de mener d'autres essais à des niveaux supérieurs. Cependant, s'il est déterminé qu'il existe un danger pour les oiseaux malgré l'obtention de résultats négatifs au premier niveau, d'autres essais peuvent être exigés. Du fait qu'un AMLA à l'origine d'importants effets nocifs lors des essais au niveau II pourrait constituer un risque inacceptable, l'ARLA n'exigera pas automatiquement la tenue d'essais aux niveaux III et IV pour une demande initiale d'homologation, mais ces essais pourraient être exigés après l'examen initial des données produites aux niveaux I et II.

Partie M9.3 Mammifères sauvages

Les données toxicologiques exigées pour l'estimation des dangers sur le plan de la santé humaine et de la sécurité (partie M4, Études de la santé humaine et de la sécurité, du présent document) suffisent habituellement pour estimer le danger chez les mammifères sauvages. Dans certaines circonstances, toutefois, elles pourraient ne pas être adéquates. Par exemple, il peut être nécessaire de mener des essais additionnels lorsque les espèces manifestent des sensibilités très différentes à l'AMLA et si l'on pense que ces mammifères sauvages seront fortement exposés à l'AMLA dans les conditions normales d'utilisation.

Si des essais sont requis sur des mammifères sauvages, il faut choisir les espèces représentatives de celles trouvées dans les écozones où le produit doit être utilisé et qui risquent d'être les plus vulnérables, compte tenu du profil d'emploi de l'AMLA. Les sujets peuvent être élevés en enclos ou capturés à l'état sauvage, et doivent être phénotypiquement indifférenciables des populations sauvages. La forme de l'AMLA à utiliser est indiquée à la partie M4, Études de la santé humaine et de la sécurité, du présent document. De plus, toutes les substances employées pour accroître la virulence ou la toxicité doivent aussi être testées.

En principe, il est possible que des pesticides microbiens perturbent l'action normale des bactéries qui vivent dans le rumen des ongulés. Il se peut que le demandeur ait à faire des essais sur la fonction ruminale des mammifères sauvages lorsque des effets sur cette fonction sont jugés probables ou que des effets de cet ordre ont été signalés chez des animaux d'élevage.

Pour ce qui est des concentrations, des voies d'exposition et des témoins à utiliser au premier niveau, le demandeur est renvoyé aux instructions fournies à la partie M4, Études de la santé humaine et de la sécurité, du présent document. S'il faut mener des essais à un niveau supérieur, il faut adopter une approche aux essais semblable à celle employée pour les oiseaux, mais adaptée aux méthodes d'essais sur les mammifères. En plus des renseignements exigés à la partie M4, Études de la santé humaine et de la sécurité, les rapports doivent contenir les mêmes renseignements que ceux exigés dans le cadre des essais par la voie pulmonaire et la voie orale chez les oiseaux, mais adaptés aux méthodes d'essais sur les mammifères.

Lorsque les essais du premier niveau (c'est-à-dire à la partie M4) ne révèlent pas d'effets nocifs importants, l'ARLA n'exige normalement pas la tenue d'autres essais à des niveaux supérieurs. Mais si la possibilité de dangers pour les mammifères sauvages est établie malgré l'obtention de résultats négatifs à la partie M4, il peut être nécessaire de mener d'autres essais. Le demandeur doit consulter l'ARLA avant de passer aux essais des niveaux supérieurs lorsque l'AMLA ou la préparation commerciale étudiée a des effets nocifs sur les mammifères sauvages.

Partie M9.4 Poissons

Lorsque le demandeur détermine les effets de l'AMLA sur des espèces de poissons non ciblées, il doit étudier deux voies d'exposition : 1) les suspensions dans l'eau employée pour les essais, c'est-à-dire l'exposition par l'eau; et/ou 2) le régime alimentaire, soit sous la forme d'organismes ciblés infectés (hôtes), soit par incorporation de l'AMLA dans de la nourriture pour poissons. L'exposition par l'eau reproduit les conditions d'exposition naturelle que l'on s'attend à trouver immédiatement après l'application directe; elle recrée aussi la voie d'exposition associée à de nombreux agents pathogènes des poissons. L'exposition par le régime alimentaire reproduit aussi certaines conditions naturelles et constitue peut-être la forme d'exposition la plus importante lorsque des hôtes normaux de l'AMLA constituent une majeure partie de l'alimentation des poissons. Cette forme d'exposition à des hôtes malades accroîtrait davantage les probabilités d'exposer les sujets à un stade de vie du microorganisme qui diffère de celui qui est associé à la préparation commerciale ou à la préparation alimentaire spéciale.

Pour les essais au laboratoire aux niveaux I, II et III (CL₅₀ et CE₅₀ définitives), il faut employer des juvéniles de trois à six mois qui s'alimentent activement plutôt que de très jeunes sujets qui ne s'alimentent pas ou ne se reproduisent pas encore activement, ou encore des adultes qui ont récemment frayé.

Il faut aussi éviter de tester des sujets à d'autres stades de leur vie adulte, car les adultes pourraient devenir porteurs de certaines maladies, et ils ne sont pas aussi vulnérables aux organismes pathogènes que les juvéniles. Tous les sujets doivent peser entre 0,5 et 5,0 g et provenir d'une même classe d'âge annuelle. Il ne faut pas que la longueur du plus long poisson excède le double de celle du plus petit.

(i) Espèces utilisées (poissons)

Concernant les poissons d'eau douce, les essais doivent porter sur une espèce d'eau froide, de préférence la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) ou un saumon comme le quinnat (*Oncorhynchus tshawytscha*), le coho (*Oncorhynchus kisutch*) ou le saumon atlantique (*Salmo salar*). Lorsque la truite arc-en-ciel est choisie, le demandeur doit savoir que, si des effets nocifs sont signalés au niveau I, la tenue d'essais sur des saumons sera aussi exigée.

Lorsqu'il est probable que l'AMLA atteindra des eaux marines ou estuariennes, il faut aussi tester la tolérance de l'AMLA à l'eau salée. S'il est déterminé que l'AMLA peut survivre dans une eau de salinité d'au moins 10 parties pour mille, les essais doivent porter sur une espèce estuarienne ou marine comme le mené tête-de-mouton (*Cyprinodon variegatus*), en plus de l'espèce d'eau douce ou de saumon.

Lorsque l'AMLA est destiné à la lutte contre un poisson nuisible, par exemple la lamproie ou l'alse noyer, l'ARLA exige la tenue d'essais sur d'autres espèces non ciblées. Pour choisir le nombre et les espèces appropriées de poissons, il faut adopter l'approche de sélection taxonomique centrifuge décrite plus haut à la partie 9, Écotoxicologie, section d) Renseignements généraux, section ii) Sélection d'organismes non ciblés pour les essais, et il faut tenir compte des espèces qui vivent dans les bassins versants compris dans les écozones où l'on compte utiliser l'AMLA. Il faut aussi tenir compte des espèces susceptibles d'être des prédateurs de l'hôte ciblé et infecté ou qui sont des nécrophages.

(ii) Concentration maximale de provocation (CMP) – espèces de poissons

Il doit exister un lien entre les concentrations appliquées dans les essais et le nombre de microorganismes auxquels les poissons peuvent être exposés dans les conditions réelles d'utilisation. Il faut utiliser la concentration la plus élevée possible pour toutes les expositions.

Dans le cas des études comprenant une exposition par l'eau, les poissons doivent être exposés à une CMP d'au moins :

- 10^6 unités viables de l'AMLA par millilitre d'eau; ou
- 1 000 fois la concentration de l'AMLA prévue dans l'environnement immédiatement après son application directe, dans une profondeur d'eau de 15 cm, à la dose maximale figurant sur l'étiquette.

Remarque : Pour les deux valeurs, il faut utiliser la valeur la plus élevée qu'il soit possible d'obtenir.

L'application d'une aussi forte concentration risque d'être limitée en raison des effets sur la qualité de l'eau, comme la baisse de la teneur en oxygène et la production de déchets métaboliques par les microorganismes. Il est donc recommandé d'adopter un taux de renouvellement de l'eau ajusté de façon que la qualité de l'eau et la concentration de l'AMLA soient conservées.

Pour les études fondées sur les régimes alimentaires, il faut que la CMP contenue dans les aliments (c'est-à-dire le nombre d'unités actives de l'AMLA par gramme d'aliments) corresponde à la concentration maximale mesurée chez l'hôte ciblé (soit le nombre d'unités actives de l'AMLA par gramme d'organismes de l'hôte ciblé). Ou encore, le demandeur peut administrer des organismes ciblés et infectés avec la dose maximale de l'AMLA. S'il choisit cette deuxième solution, l'ARLA peut lui demander des données additionnelles sur les effets des additifs de la préparation commerciale lorsque ceux-ci sont destinés à intensifier la virulence ou la toxicité de l'AMLA.

- (iii) Exigences en matière d'essais – espèces de poissons : Les exigences relatives aux essais des espèces d'eau douce ainsi que des espèces marines/estuariennes sont présentées ci-dessous.

Partie M9.4.1 Poissons d'eau douce

Au niveau I, en ce qui concerne les poissons d'eau douce, il faut mener une étude de 30 jours dans des conditions statiques avec renouvellement en utilisant le principe actif de qualité technique comme substance à l'essai. Les poissons doivent être exposés à l'AMLA à la CMP pendant toute la durée de l'étude, et il faut les examiner périodiquement afin d'y détecter l'apparition d'effets nocifs. S'il en survient, il faut immédiatement faire passer en récupération la moitié des groupes de poissons soumis aux essais répétés pour déterminer si les effets sont réversibles. Il faut aussi déterminer les taux de dissémination, de reproduction et de survie de l'AMLA dans les tissus, organes et liquides représentatifs.

Il faut utiliser une espèce d'eau froide, de préférence la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*). Lorsque cette espèce est choisie, le demandeur doit savoir que, si des effets nocifs sont signalés au niveau I, la tenue d'essais sur des saumons sera aussi exigée. Il pourrait aussi s'avérer nécessaire de mener des essais sur des crapets arlequins (*Lepomis macrochirus*) s'il existe une importante probabilité d'exposition des poissons d'eau douce.

Partie M9.4.2 Poissons estuariens ou marins

Les essais de niveau I menés sur des espèces de poissons estuariens ou marins sont requis de façon conditionnelle dans les cas où des milieux estuariens ou marins sont susceptibles d'être exposés et où l'AMLA peut survivre dans l'eau salée. Dans le cas des essais menés sur des poissons marins, la salinité de l'eau doit demeurer entre 30 et 35 parties pour mille, et dans le cas des essais menés sur des espèces estuariennes, elle doit demeurer entre 10 et 20 parties pour mille.

(iii) Essais par niveau

Si les essais du niveau I révèlent un danger pour des espèces de poissons d'eau douce ou estuarien/marins, des renseignements appropriés du niveau II pourraient être exigés. S'il faut mener des essais d'écotoxicologie au niveau II, il faut prendre les voies d'exposition ayant exercé les effets les plus marqués sur les organismes utilisés au niveau I. Au deuxième niveau, les sujets doivent être exposés à l'AMLA à la CMP pendant cinq jours dans le cas des études sur l'exposition par l'eau. Pour les études basées sur le régime alimentaire, les sujets doivent être nourris pendant cinq jours à la CMP. Il faut surveiller tous les poissons afin de détecter l'apparition des effets nocifs observés au premier niveau. Quelle que soit la voie d'exposition retenue au niveau II, les sujets doivent faire l'objet d'une surveillance de 25 jours après la fin de l'administration de la dose ou jusqu'à ce que des effets nocifs soient discernables.

Les essais du niveau III portant sur le cycle de vie sont exigés dans le cas d'AMLA allogènes qui ont exercé des effets nocifs importants sur des organismes non ciblés au niveau II. Outre ces essais, il faut mener, à ce niveau, des essais de toxicité définitive pour établir la CL₅₀ ou la CE₅₀ de l'AMLA. Les AMLA indigènes sont exemptés des essais prévus au niveau III même si des effets nocifs ont été signalés au niveau II.

Au niveau IV, qu'il s'agisse d'AMLA indigènes ou allogènes, il peut falloir mener des essais sur le terrain, réels ou simulés, pour estimer le danger associé à l'AMLA dans des conditions réelles d'utilisation, si les essais d'écotoxicologie du deuxième niveau ont indiqué l'existence de risques d'effets nocifs sur les poissons.

Partie M9.5 Arthropodes (terrestres et aquatiques)

Au niveau I, il faut soumettre à des essais les espèces terrestres et aquatiques non ciblées. Lors des essais évaluant les effets de l'AMLA sur les arthropodes aquatiques et terrestres, ceux-ci doivent être exposés à l'AMLA d'une manière équivalant à la voie d'exposition, au mode d'action de l'AMLA et aux conditions associées à la plus grande vulnérabilité des sujets observés dans des conditions naturelles. La voie d'exposition adoptée pour les essais varie principalement selon le milieu dans lequel vivent les arthropodes non ciblés (aquatique ou terrestre).

En ce qui a trait aux arthropodes terrestres, l'AMLA doit être administré :

- par application topique;
- dans le régime alimentaire; ou
- par les deux voies précédentes en combinaison.

En ce qui concerne les arthropodes aquatiques, l'AMLA doit être administré :

- en suspension dans l'eau (exposition par l'eau);
- dans le régime alimentaire; ou
- par les deux voies précédentes en combinaison.

Il faut effectuer un suivi périodique de l'AMLA dans l'eau utilisée pour les essais afin de déterminer la concentration et le potentiel d'infectivité de l'AMLA auquel les arthropodes non ciblés sont exposés.

(i) Espèces utilisées (arthropodes terrestres)

En raison du rôle essentiel qu'elles jouent dans la durabilité de l'environnement, les abeilles domestiques (*Apis mellifera* [L.]; *Hymenoptera*) sont incontournables. Les autres arthropodes non ciblés et choisis pour les essais doivent être représentatifs de groupes qui seront exposés à l'AMLA dans les conditions réelles d'utilisation et qui ont un lien important avec l'organisme ciblé. En vue du choix des espèces, le demandeur est invité à consulter la section 6, partie M9 Écotoxicologie, section d) Renseignements généraux, partie ii) Sélection d'organismes non ciblés en vue des essais.

Il faut accorder une attention particulière aux arthropodes établis dans les écozones où l'on compte utiliser l'AMLA, ainsi qu'aux espèces « utiles » ayant une grande importance écologique ou économique, comme l'abeille, les insectes employés dans la lutte biologique contre les organismes nuisibles, comme les espèces du genre *Apanteles* (*Hymenoptera*), et les acariens prédateurs trouvés dans les vergers, comme *Neoseiulus fallacis* (Garman) ou *Phytoseiulus persimilis*.

En raison de la difficulté d'élever certains arthropodes et du nombre restreint des protocoles établis pour les essais, certains taxons ont été étudiés de plus près que d'autres (c'est le cas des *Noctuidae* par rapport aux *Arctiidae* chez les lépidoptères, et des *Lepidoptera* par rapport aux *Neuroptera*). Ainsi, il faudra peut-être orienter le choix des espèces de manière à tenir compte de ces différences sur le plan de la disponibilité des protocoles. Quoiqu'il en soit, les arthropodes non ciblés et utilisés dans les essais de toxicité doivent être ceux que l'on juge être les plus vulnérables aux effets nocifs de l'AMLA.

Dans le cas des AMLA appliqués dans les milieux terrestres, et où une exposition directe par l'eau n'est pas prévue : il est recommandé, pour les essais, de choisir autant que possible des représentants d'arthropodes terrestres non ciblés qui figurent à l'annexe XI. Chaque taxon comprend des espèces importantes sur le plan écologique ou économique qu'il est possible de se procurer auprès des détenteurs canadiens de collections de cultures d'arthropodes.

En général, pour les essais de toxicité et de pathogénicité, il faut utiliser le principe actif de qualité technique sur au moins trois espèces d'arthropodes représentatifs d'au moins deux des groupes suivants : diptères parasites, hémiptères prédateurs, coléoptères prédateurs, acariens prédateurs, neuroptères prédateurs et hyménoptères parasites. Les données sur l'exposition (probabilité) ou les profils d'emploi prévus peuvent empêcher la tenue d'essais sur des insectes non ciblés, et cela dépend de l'identification adéquate de l'AMLA et de la détermination appropriée de la gamme d'hôtes.

Dans le cas des AMLA appliqués dans les milieux aquatiques ou dans les milieux terrestres où une exposition par l'eau est prévue : il faut mener des essais sur des arthropodes aquatiques non ciblés. L'annexe XI, Taxons suggérés en vue du choix d'arthropodes non ciblés, donne une liste des groupes d'arthropodes d'eau douce, marins ou estuariens parmi lesquels choisir des espèces pour les essais. Habituellement, les espèces *Daphnia magna* et *Daphnia pulex* (*Cladocera*) sont considérées comme représentatives des arthropodes aquatiques d'eau douce.

(ii) Concentration maximale de provocation (CMP) – espèces d'arthropodes

Pour les essais par exposition topique, il faut exposer les arthropodes non ciblés à l'AMLA à une concentration équivalant à 100 fois la dose maximale.

Pour les essais par exposition qui nécessitent l'application directe de l'AMLA au sol ou à l'eau, il faut exposer les arthropodes à une CMP d'au moins :

- 10⁶ unités viables de l'AMLA par gramme de sol ou d'eau; ou
- 1 000 fois la concentration de l'AMLA prévue dans le milieu immédiatement après son application directe, dans une profondeur de sol ou d'eau de 15 cm, à la dose maximale figurant sur l'étiquette;

Remarque : Pour les deux valeurs, il faut utiliser la valeur la plus élevée qu'il soit possible d'obtenir.

L'application d'une aussi forte concentration risque d'être limitée en raison des effets sur la qualité de l'eau, comme la baisse de la teneur en oxygène et la production de déchets métaboliques par les microorganismes. Il est donc recommandé d'adopter un taux de renouvellement de l'eau ajusté de façon que la qualité de l'eau et la concentration de l'AMLA soient conservées.

Pour les études fondées sur les régimes alimentaires artificiels, il faut que la CMP contenue dans les aliments (c'est-à-dire le nombre d'unités actives de l'AMLA par gramme d'aliments) corresponde à la concentration maximale mesurée chez l'hôte ciblé (soit le nombre d'unités actives de l'AMLA par gramme d'organismes de l'hôte ciblé). Ou encore, le demandeur peut administrer aux arthropodes des organismes ciblés infectés avec la dose maximale de l'AMLA. S'il a du mal à déterminer cette concentration chez l'hôte ciblé, il peut administrer un régime contenant l'AMLA à la concentration 100 fois supérieure à la dose maximale figurant sur l'étiquette. Si le demandeur choisit la solution de l'hôte infecté, l'ARLA peut exiger des données additionnelles sur les effets des additifs contenus dans la préparation commerciale lorsqu'ils sont destinés à intensifier la virulence ou la toxicité de l'AMLA.

(iii) Exigences relatives aux essais – espèces d'arthropodes

En raison du rôle essentiel qu'elles jouent dans la durabilité de l'environnement, les abeilles domestiques doivent faire l'objet d'essais de toxicité et de pathogénicité utilisant le principe actif de qualité technique. La ligne directrice 885.4380 de l'OCSPS recommande la tenue d'une période d'exposition/observation de 30 jours. Puisque les lignes directrices de l'OCDE servent à vérifier l'exposition aux pesticides chimiques et les dangers aigus qui leur sont associés, elles ne sont pas adaptées pour vérifier les dangers posés par l'AMLA aux abeilles domestiques, car elles n'incluent pas de longues périodes.

En outre, tel qu'il est expliqué plus haut, il faut aussi mener des essais de toxicité et de pathogénicité dans le cadre desquels le principe actif de qualité technique doit être utilisé sur au moins trois espèces d'arthropodes représentatifs.

Pour les essais au niveau I par exposition topique, les arthropodes non ciblés doivent être exposés quotidiennement à la CMP pendant cinq jours consécutifs et être gardés en observation pendant encore 16 jours.

Pour les essais au niveau I, les arthropodes non ciblés doivent être exposés à l'AMLA ou à la préparation commerciale à la CMP pendant au moins 21 jours ou jusqu'à ce que la mortalité du groupe témoin devienne élevée.

(iv) Essais par niveau

Si les essais du niveau I révèlent un danger pour les espèces d'arthropodes, il faudra peut-être fournir les renseignements pertinents exigés au niveau II. Pour les essais écotoxicologiques au niveau II, les arthropodes qui ont subi des effets nocifs au niveau I doivent être exposés à l'AMLA ou le recevoir dans les aliments pendant cinq jours, à la CMP, et être gardés en observation pendant la période équivalente à celle exigée avant la manifestation des effets nocifs lors des essais du niveau I. Pour les essais au niveau II par exposition topique, les arthropodes vulnérables utilisés au niveau I doivent être traités avec l'AMLA en une seule application équivalente à la dose maximale figurant sur l'étiquette du produit.

S'il faut mener des essais au niveau III, des essais de toxicité définitive devront être réalisés pour déterminer la CL₅₀ ou la CE₅₀ de l'AMLA. Même si les essais portant sur le cycle de vie au niveau III peuvent être rendus nécessaires en raison des résultats des études sur la toxicité aiguë au niveau II, l'ARLA reconnaît qu'il peut être impossible de mener des essais à des concentrations supérieures à celles employées pour la toxicité aiguë chez certains arthropodes.

Les essais de toxicité du niveau III ne sont pas requis dans le cas d'AMLA indigènes, même lorsque des effets nocifs sont observés au niveau II. Cependant, des essais sur le devenir pourraient être exigés au niveau III si les résultats des essais de toxicité du niveau II les rendent nécessaires.

Au niveau IV, qu'il s'agisse d'AMLA indigènes ou allogènes, il peut s'avérer nécessaire de mener des essais sur le terrain, réels ou simulés, sur les arthropodes non ciblés et vulnérables afin d'estimer le danger associé aux AMLA dans des conditions réelles d'utilisation lorsque les essais d'écotoxicologie du deuxième niveau ont indiqué l'existence de risques d'effets nocifs sur les arthropodes.

Partie M9.6 Invertébrés autres que des arthropodes

Les invertébrés autres que des arthropodes doivent faire l'objet d'essais au niveau I dans les cas où l'AMLA est destiné à combattre des invertébrés comme des annélides (par exemple, des lombrics, *Lumbricus terrestris*, ou des mollusques). Au moment de choisir des invertébrés non ciblés autres que des arthropodes en vue de mener des essais visant à déterminer les effets de l'AMLA sur ceux-ci, il faut adopter l'approche de sélection taxonomique centrifuge décrite à la section 6, partie M9, Écotoxicologie, section d) Renseignements généraux, ii) Sélection d'organismes non ciblés en vue des essais. Le demandeur doit aussi appliquer l'approche par niveaux prise pour les arthropodes, décrite ci-dessus et présentée à l'annexe XI, Taxons suggérés en vue du choix d'arthropodes non ciblés, afin de déterminer quels essais sont appropriés pour les invertébrés autres que les arthropodes.

Lorsque l'AMLA n'est pas destiné à combattre des invertébrés autres que des arthropodes, mais qu'il peut être étroitement apparenté à un agent pathogène connu de ce groupe d'organismes, il doit aussi être testé sur des sujets potentiellement vulnérables et susceptibles d'être exposés à l'AMLA dans les conditions normales d'utilisation de celui-ci. Même si l'AMLA ne ressemble à aucun organisme connu ou suspecté pour ses effets pathogènes sur des invertébrés autres que des arthropodes, le demandeur peut être tenu de mener des essais lorsque l'exposition constitue une source de préoccupations.

Partie M9.7 Microorganismes

Pour la plupart des AMLA, la vérification des effets sur des microorganismes non ciblés n'est pas requise. L'ARLA a toutefois établi que la tenue d'essais sur des microorganismes ou des processus peut se révéler nécessaire lorsque la biologie, l'écologie et le profil d'emploi proposé de l'AMLA pointent vers l'existence possible d'effets nocifs sur des espèces microbiennes ou des processus biogéochimiques réalisés par voie microbienne, d'importance écologique ou économique. Ce type d'essais portant sur des microorganismes ou des processus microbiens non ciblés est principalement réservé aux AMLA destinés à la lutte contre les microorganismes ou les processus microbiens nuisibles. L'ARLA détermine au cas par cas la nécessité de procéder à ces essais.

Le cas échéant, une seule voie d'exposition devrait suffire à l'évaluation des effets de l'AMLA étudié sur les microorganismes non ciblés ou les procédés microbiens. Conformément à la notion de la voie d'exposition présentant le danger maximal décrite chez d'autres organismes non ciblés, l'AMLA doit être appliqué directement dans le milieu où la population ou la communauté microbienne non ciblée doit normalement se trouver.

(i) Espèces utilisées (microorganismes)

Même si l'écologie et le profil d'emploi proposé imposent le choix de certaines espèces ou de processus réputés comme les plus susceptibles de subir les effets de l'AMLA, il demeure que, dans la plupart des cas, il est difficile d'évaluer des microorganismes précis qui seraient vulnérables à l'AMLA dans l'écozone où celui-ci est appliqué. Par conséquent, l'ARLA recommande de mener les essais sur des microorganismes non ciblés en employant un écosystème microbien « naturel » complexe, c'est-à-dire un microcosme, typique du secteur d'utilisation. Les études en microcosme doivent servir à examiner les effets sur les processus biogéochimiques microbiens appropriés comme la production de dioxyde de carbone, les transformations de l'azote, la dégradation de la cellulose, etc., plutôt qu'à examiner les changements, qualitatifs ou quantitatifs, observés dans la communauté microbienne.

(ii) Concentration maximale de provocation (CMP) – microorganismes

Il faut exposer la population ou la communauté microbienne non ciblée à l'AMLA à une CMP d'au moins :

- 10^6 unités viables de l'AMLA par gramme de sol ou d'eau; ou
- 1 000 fois la concentration de l'AMLA prévue dans le milieu immédiatement après son application directe, dans une profondeur de sol ou d'eau de 15 cm, à la dose maximale figurant sur l'étiquette;

Remarque : Pour les deux valeurs, il faut utiliser la valeur la plus élevée qu'il soit possible d'obtenir.

(iii) Exigences relatives aux essais – microorganismes

Au premier niveau, il faut mener des essais au laboratoire, dans des conditions contrôlées qui s'approchent des conditions naturelles des écozones auxquelles l'AMLA est destiné. Pour ces études, il faut appliquer la CMP de l'AMLA et mettre l'accent sur l'examen des effets nocifs sur les cycles biogéochimiques réalisés par voie microbienne. Il est difficile d'attribuer une durée aux périodes d'observation lorsqu'on cherche à mesurer les effets d'AMLA sur des microorganismes ou processus microbiens non ciblés, parce qu'elle est fortement liée au critère d'effet. Cependant, en règle générale, la période d'observation doit durer au minimum 28 jours suivant l'application de l'AMLA. Si, après 28 jours, les effets nocifs sont à l'origine d'un écart d'au moins 15 % par rapport à l'état des témoins non traités, il faut poursuivre l'échantillonnage, à des intervalles appropriés, jusqu'à ce que l'écart se soit résorbé ou jusqu'au terme d'une période maximale de 100 jours à compter du début de l'étude.

En vue de faciliter l'interprétation des résultats, il faut réaliser au besoin des études en microcosme, conformément à la partie M8, Devenir dans l'environnement, dans des conditions expérimentales analogues à celles des études d'écotoxicologie du premier niveau.

L'ARLA ne prévoit pas qu'il soit nécessaire de passer à des essais des niveaux supérieurs au niveau I pour la majorité des AMLA. Cependant, lorsque les résultats des études du premier niveau pointent vers l'existence d'effets nocifs irréversibles et à long terme sur des microorganismes non ciblés ou sur des processus d'importance écologique ou économique, il peut être justifié de procéder à d'autres essais. S'il faut passer à un niveau supérieur, le demandeur serait avisé de consulter l'ARLA afin de déterminer les méthodes et les essais adaptés à l'AMLA étudié.

Partie M9.8 Plantes

Les AMLA destinés à la lutte contre les végétaux nuisibles, c'est-à-dire les AMLA herbicides et toutes les préparations commerciales susceptibles de contenir des AMLA phytotoxiques ou phytopathogènes, doivent être testés sur des végétaux non ciblés afin qu'il soit possible de déterminer leur gamme d'hôtes. Il peut suffire de tester sur un nombre restreint de végétaux potentiellement vulnérables les AMLA taxonomiquement semblables à des organismes phytopathogènes connus ayant une gamme d'hôtes très restreinte. Cependant, dans le cas des AMLA qui sont semblables à une grande diversité d'organismes phytopathogènes connus, il peut s'avérer nécessaire de mener des essais sur un plus grand nombre de végétaux de manière à déterminer leur gamme complète d'hôtes. Le mode d'action des AMLA peut également aider à déterminer à quelle série d'essais soumettre des organismes potentiellement phytopathogènes.

Les AMLA non destinés à la lutte contre les végétaux nuisibles, c'est-à-dire les AMLA non herbicides, doivent eux aussi être soumis à des essais visant à déterminer s'ils ont des effets nocifs sur les végétaux non ciblés venant en contact avec l'AMLA dans les conditions opérationnelles d'utilisation de celui-ci. Mais en principe, les AMLA qui ne sont semblables à aucun organisme phytopathogène connu ne devraient pas être dommageables pour les végétaux; ainsi, peu d'essais sont exigés, voire aucun.

Les végétaux utilisés doivent être exposés à l'AMLA ou à la préparation commerciale par la voie d'exposition correspondant au profil d'emploi proposé. Il faut aussi utiliser d'autres voies correspondant à des modes de transmission d'agents pathogènes caractéristiques des végétaux utilisés ou, dans le cas d'AMLA herbicides, correspondant aux voies d'exposition associées à la transmission d'agents phytopathogènes semblables. Dans certains cas, il sera approprié de provoquer des lésions sur les végétaux ou de simuler l'action d'insectes. Parfois aussi, le traitement des semences, l'application sur les racines ou dans le sol, la pulvérisation foliaire ou l'application directe dans l'eau peuvent constituer la méthode d'application la plus judicieuse.

(i) Espèces utilisées (végétaux terrestres et aquatiques non ciblés)

Au moment de choisir les végétaux non ciblés à utiliser, il faut tenir compte de facteurs tels que l'usage anticipé de l'AMLA (c'est-à-dire s'il est destiné à la lutte contre les végétaux), les écozones auxquelles il est destiné, la probabilité de l'exposition des végétaux à l'AMLA (selon le profil d'emploi et les voies de dissémination dans l'environnement) et la parenté phylogénétique entre les espèces utilisées et l'espèce ciblée. Pour des renseignements supplémentaires sur le choix des végétaux non ciblés, se reporter à la section 6, partie M9 Écotoxicologie, d) Renseignements généraux, ii) Sélection d'organismes non ciblés en vue des essais. Le demandeur doit aussi s'efforcer d'inclure certaines mauvaises herbes et plantes sauvages.

En fin de compte, le choix des végétaux non ciblés dépend du mode d'application de l'AMLA, soit terrestre ou aquatique, et une attention particulière doit être accordée dans les cas d'usages forestiers.

Les considérations particulières relatives au choix de plantes terrestres et aquatiques non ciblés sont présentées ci-dessous.

Partie M9.8.1 Plantes terrestres

Il faut tenir compte des quatre scénarios suivants lors de la sélection de plantes terrestres non ciblés appropriés en vue des essais.

Lorsque l'AMLA est destiné à une application dans des milieux terrestres et qu'une exposition directe des milieux aquatiques est improbable : il est recommandé de choisir l'espèce à utiliser dans la liste de familles de plantes terrestres représentatifs figurant à l'annexe XII, Taxons suggérés en vue de la sélection d'espèces végétales non ciblées.

Les caractéristiques de l'AMLA étant, en fin de compte, les déterminants du choix des végétaux à utiliser, les familles d'espèces végétales données à l'annexe XII sont fournies à titre indicatif seulement. Elles ont été choisies parce qu'elles ont une importance écologique ou économique au Canada.

Lorsque l'AMLA est expressément destiné à une application en milieu forestier et qu'une exposition directe des milieux aquatiques est prévue : il faut inclure, comme l'indique l'annexe XII, des espèces de pinacées. Des végétaux aquatiques doivent également être choisis en vue des essais, tel qu'il est expliqué à la partie M9.8.2.

Lorsque l'AMLA n'a pas d'effet herbicide et est taxonomiquement apparenté à des microorganismes phytopathogènes connus : il y a un risque que l'AMLA ait une action phytotoxique. Dans de telles situations, il faut, comme point de départ pour l'évaluation de la phytopathogénicité de l'AMLA, choisir des végétaux vulnérables aux agents pathogènes connus. Lorsque des effets pathogènes sont notés sur n'importe laquelle de ces espèces, le demandeur doit poursuivre les essais en appliquant l'approche de sélection taxonomique centrifuge, mais en prenant l'espèce touchée comme nouveau point de départ.

Lorsque l'AMLA est destiné à une application directe dans des milieux aquatiques (c'est-à-dire qu'il doit servir à lutter contre des plantes aquatiques) et qu'une exposition directe des milieux terrestres est improbable : il est normalement inutile de vérifier les effets d'un AMLA sur des végétaux terrestres non ciblés. Cependant, si une exposition en milieu terrestre est attendue en raison du profil d'emploi en milieu aquatique, par exemple par dérive de pulvérisation lors de l'application aérienne, il sera peut-être nécessaire de tester des végétaux terrestres non ciblés.

Partie M9.8.2 Plantes aquatiques

Lorsque l'AMLA est destiné à une application dans des milieux aquatiques ou dans des milieux terrestres et qu'une exposition des milieux aquatiques est probable : il est recommandé de choisir, parmi un maximum de six familles, les végétaux utilisés pour les essais dans la liste d'espèces végétales aquatiques représentatives qui figurent à l'annexe XII, Taxons suggérés en vue de la sélection d'espèces végétales non ciblées, selon l'espèce convenant le plus au profil d'emploi prévu. Il est conseillé de recourir à l'approche de sélection taxonomique centrifuge pour choisir les espèces à utiliser avec les AMLA destinés à la lutte contre des plantes aquatiques.

L'ARLA exige en outre que des essais soient effectués sur au moins une espèce représentative de chacune des familles d'algues suivantes : chlorophycées (algues vertes), cyanophycées (algues bleu-vert) et bacillariophycées (diatomées).

L'ARLA n'exige normalement pas du demandeur qu'il mène des essais sur des plantes marines, sauf si le profil d'emploi de l'AMLA a le potentiel d'exposer des plantes marines.

Lorsque l'AMLA est destiné à une application dans des milieux forestiers et qu'une exposition des milieux aquatiques est prévue : il faudra peut-être vérifier les effets d'un AMLA sur des végétaux aquatiques non ciblés. Les essais doivent être réalisés sur des espèces végétales aquatiques choisies parmi les familles de végétaux aquatiques représentatives figurant à l'annexe XII, selon l'espèce convenant le plus au profil d'emploi prévu.

Lorsque l'AMLA est destiné à une application dans des milieux terrestres et qu'une exposition directe des milieux aquatiques est improbable, ou encore si l'AMLA ne devrait pas survivre en milieu aquatique : il est normalement inutile de vérifier les effets d'un AMLA sur des végétaux aquatiques non ciblés.

- (ii) Concentration maximale de provocation (CMP) – plantes terrestres et aquatiques non ciblés

Dans la plupart des cas, la CMP doit équivaloir à l'aspersion de la plante jusqu'au ruissellement de l'AMLA sur celle-ci, en concentration équivalente à la dose maximale figurant sur l'étiquette. En ce qui concerne les traitements de semences, celles-ci doivent être complètement imbibées de l'AMLA.

Pour les applications directes sur le sol ou dans l'eau, il faut exposer les plantes servant aux essais à une CMP d'au moins :

- 10^6 unités viables de l'AMLA par gramme de sol ou d'eau; ou
- 1 000 fois la concentration de l'AMLA prévue dans l'environnement immédiatement après son application directe, dans une profondeur de sol ou d'eau de 15 cm, à la dose maximale figurant sur l'étiquette;

Remarque : Pour les deux valeurs, il faut utiliser la valeur la plus élevée qu'il soit possible d'obtenir.

- (iii) Exigences relatives aux essais – plantes non ciblées (terrestres et aquatiques)

Au premier niveau, il faut mettre les végétaux non ciblés en présence de l'AMLA, à la CMP, au moment où ils sont probablement le plus vulnérables ou lorsqu'ils atteignent le stade de maturité où les plantes seraient normalement exposées à l'AMLA dans les conditions réelles d'emploi. Lorsque les conditions optimales de pénétration, d'infection et du développement de la maladie sont connues ou suspectées, il importe, surtout dans le cas des herbicides, de reproduire ces conditions plutôt que les conditions reconnues optimales pour la croissance et le développement des végétaux. Mais, dans bon nombre de cas, l'environnement optimal peut être similaire. Il faut examiner régulièrement les plantes exposés jusqu'à la date normale de la récolte ou jusqu'à la mort de la plante, ou encore, dans le cas des plantes vivaces, à intervalles réguliers pendant au moins le temps requis pour que des effets nocifs se manifestent sur la plante ciblée. S'il n'y a pas d'effet nocif apparent à la fin de ces périodes d'observation, il faut analyser des tissus prélevés sur les végétaux afin d'y

détecter l'AMLA en employant des méthodes spécifiques et sensibles, puisque des plantes asymptomatiques peuvent servir de sources de prolifération et permettre à l'AMLA de survivre dans l'environnement.

Les résultats obtenus au niveau I seront utilisés en association avec les renseignements disponibles sur le profil d'emploi, la gamme d'hôtes et d'autres facteurs semblables pour évaluer les effets nocifs potentiels sur des végétaux non ciblés. L'observation d'effets nocifs sur des feuilles sénescentes serait considérée comme un phénomène d'importance mineure ne justifiant pas la tenue d'essais au niveau II. Cependant, il faudrait observer les végétaux au niveau I afin de déterminer si l'infection ou les effets se propagent à des tissus sains ou s'ils sont à l'origine d'une perte de vigueur de la plante.

Les études écotoxicologiques du niveau II doivent être effectuées sur des espèces végétales non ciblées d'importance écologique ou économique, qui ont été infectées ou qui ont subi des effets nocifs au niveau I. Chez certaines plantes terrestres non ciblées, il faudra mener des essais pendant la germination des graines, c'est-à-dire à la levée et au stade d'allongement de la racine, ainsi qu'au commencement du développement végétatif, c'est-à-dire qu'il faut tester le développement végétatif et la vigueur des plantes.

Il faut exposer les plantes à une concentration de l'AMLA ou de la préparation commerciale équivalente à la dose maximale figurant sur l'étiquette du produit.

Il faut mener les essais du niveau III sur les AMLA allogènes lorsque les résultats écotoxicologiques au niveau II indiquent que des végétaux non ciblés peuvent subir des effets nocifs de l'AMLA dans les conditions opérationnelles d'utilisation. S'ils sont exigés, les essais du troisième niveau se font dans des conditions de laboratoire. Il se peut que des études sur le devenir des AMLA allogènes dans les tissus des végétaux touchés soient exigées à ce niveau.

Les essais du niveau IV doivent se dérouler sur le terrain, dans de petites parcelles. La préparation commerciale est appliquée à la concentration maximale figurant sur l'étiquette et dans des conditions optimales pour le développement de la maladie chez les végétaux. À ce niveau-ci, on ne soumet aux essais que les végétaux non ciblés et vulnérables du niveau II. Il est essentiel de constituer des groupes témoins à ce niveau, comprenant des végétaux ciblés et des végétaux non ciblés non traités, ainsi que des végétaux ciblés et traités. On peut combiner les études du niveau IV à des essais sur le terrain à petite échelle portant sur le devenir dans l'environnement et à des études sur l'efficacité. Il est inutile de mener des essais sur des plantes aquatiques non ciblées à ce niveau pour les essais terrestres à petite échelle. Cependant, puisque les effets sur ces plantes peuvent être inconnus, il faut empêcher la dissémination de l'AMLA afin d'éviter qu'il se produise des effets nocifs sur des plantes aquatiques non ciblées.

Partie M10 Détermination de la valeur (y compris l'efficacité)

a) Introduction

Conformément aux exigences de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, et au regard du mandat de l'ARLA, il faut déterminer la valeur de la préparation commerciale dans le contexte des utilisations prévues.

Aux fins du présent document d'orientation, on désigne par « détermination de la valeur » la collecte de renseignements objectifs dans les domaines suivants :

- (i) la nature et l'importance économique du problème créé par la maladie ou l'organisme nuisible au Canada;
- (ii) le rendement de la préparation commerciale, selon les allégations et les conditions figurant sur l'étiquette;
- (iii) les moyens de lutte existants (statut, avantages, problèmes);
- (iv) la contribution de la préparation commerciale à la réduction des risques et à la lutte antiparasitaire durable à l'intérieur du système déterminé de production de cultures ou de ressources.

Le but de l'évaluation de la valeur est de faciliter la prise de décisions réglementaires équilibrées qui tiennent compte des avantages possibles, uniques ou à long terme, de la préparation commerciale pour la gestion durable des cultures ou des organismes nuisibles ou pour la réduction des risques, et qui tiennent compte des inconvénients ou des désavantages. L'on s'attend à ce que les préparations commerciales présentent des caractéristiques qui conviennent aux programmes de lutte antiparasitaire intégrée ou qui sont souhaitables sur le plan de la sécurité. L'étayage officiel de la valeur des préparations commerciales constitue un important élément de la prise de décisions en matière de gestion du risque, surtout dans les cas difficiles où l'ensemble des données scientifiques présentées pour appuyer la demande d'homologation n'est pas idéal.

b) Rendement du produit

On désigne par « rendement du produit » la mesure dans laquelle la préparation commerciale est conforme aux allégations figurant sur le projet d'étiquette. Ce terme englobe la nature et le degré de gestion ou de lutte de l'organisme nuisible ou de la maladie ainsi que les effets bénéfiques ou nocifs sur la culture où il est appliqué et sur le système de production de récoltes.

Les données relatives au rendement du produit doivent renseigner sur la gamme des hôtes de l'AMLA, le délai jusqu'à sa mort et la dose minimale exigée pour atteindre la norme souhaitée ou alléguée de rendement, selon le scénario détaillé d'utilisation proposé. Ces renseignements sont réunis pour établir la validité des allégations relatives au rendement qui figurent sur l'étiquette et la validité du mode d'emploi recommandé; ils servent aussi à l'évaluation de la sécurité du produit pour les organismes non ciblés.

Le cas échéant, les données sur le rendement servent aussi à confirmer l'utilité de la préparation commerciale dans le cadre de la mise au point de pratiques durables de lutte antiparasitaire, notamment des stratégies de lutte antiparasitaire intégrée, de gestion de la résistance et de réduction des risques.

c) Conditions générales

Dans la mesure du possible, les ensembles de données sur le rendement doivent être constitués de données originales obtenues au Canada. On peut utiliser des données obtenues à l'étranger dans des conditions d'utilisation comparables aux conditions prévues au Canada pour étayer une demande d'homologation canadienne. Les promoteurs de tels AMLA doivent consulter l'ARLA pour discuter des critères de rendement et des détails relatifs aux essais appropriés.

En ce qui concerne l'emploi du produit à l'extérieur, par exemple en milieu forestier ou agricole, les données sur le terrain recueillies dans des régions appropriées aux États-Unis ou ailleurs sont acceptables, pourvu que les conditions environnementales, le comportement de l'organisme nuisible et les pratiques agricoles soient comparables.

Lorsque le produit est employé dans des milieux confinés ou des conditions contrôlées, par exemple dans des serres ou pour des aménagements paysagers intérieurs, les données obtenues à l'étranger sont normalement acceptables, pourvu que l'on puisse prouver que les conditions d'essai et les pratiques de gestion des cultures sont semblables à celles qui ont cours au Canada.

Il faut fournir des données recueillies au laboratoire et sur le terrain pour valider les allégations relatives au rendement qui figurent sur l'étiquette, dont celles relatives à l'emploi, aux restrictions et aux contre-indications, c'est-à-dire les méthodes et le moment optimaux d'application du produit, les exigences ou les contraintes phénologiques relatives aux hôtes ou aux organismes nuisibles, la densité de population, les facteurs environnementaux, etc. Les demandeurs sont invités à consulter les *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des pesticides chimiques* pour obtenir des explications relatives aux principes encadrant les essais sur l'efficacité, notamment ceux portant sur la planification des expériences, sur les critères de rendement ainsi que sur l'analyse et la communication des données.

Il faut également consulter les documents d'orientation portant sur la détermination du rendement de produits destinés à la lutte contre la maladie, soit les *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des fongicides, des bactéricides et des nématocides*, ainsi que sur la gestion des végétaux concurrents, soit les *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des herbicides et des substances de croissance*, selon la nature de la préparation commerciale.



Bien que les documents sur l'efficacité auxquels on fait référence donnent une idée de l'approche adoptée pour l'essai de pesticides chimiques, les demandeurs doivent savoir que les grands principes qui y sont décrits s'appliquent aussi aux essais sur le rendement de la majorité des préparations

commerciales. Il est essentiel de bien comprendre ces principes afin de préparer des données acceptables sur le rendement du produit.

À noter également qu'il s'agit de lignes directrices seulement; il faut faire preuve de bon sens et exercer son jugement scientifique au moment de les appliquer à des essais sur des organismes microbiens.

La majorité des AMLA commercialisés de nos jours sont efficaces seulement lorsqu'ils sont utilisés massivement. En raison de l'existence de contraintes attribuables à une virulence ou une toxicité plutôt modérée, ou de la persistance limitée de l'AMLA sur le terrain, il faut souvent une à plusieurs applications de la préparation commerciale par saison pour atteindre les objectifs fixés de lutte antiparasitaire.

C'est pourquoi l'ARLA considère que les principes fondamentaux des essais sur le rendement des produits antiparasitaires classiques s'appliquent à de nombreuses préparations commerciales. L'Agence est consciente que ces principes peuvent ne pas convenir à l'évaluation du rendement des AMLA destinés à être appliqués dans le cadre de contrôles biologiques par inoculation ou intensification.

d) Critères et méthodes d'évaluation

Les critères et méthodes appliqués par l'ARLA aux évaluations prévues à la partie 10, Détermination de la valeur, sont décrits à la section 2.3 des *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des pesticides chimiques*. Quant aux sources d'information incluses dans l'examen, l'ARLA insiste sur le point suivant : il revient au demandeur de produire, rassembler, colliger et présenter tous les renseignements scientifiques à l'appui de la demande d'homologation.

L'ARLA peut utiliser toute donnée pertinente disponible en plus de celles présentées par le demandeur. Seules des preuves scientifiques serviront à l'évaluation de la valeur d'un produit. Les attestations sans preuve établie n'ont aucun poids dans l'évaluation du rendement.

e) Principes et exigences en matière de données

Partie M10.1 Sommaire

Partie M10.2 Évaluation du rendement

Partie M10.2.1 Études au laboratoire ou en chambre de culture

Aux fins du présent document, les études au laboratoire ou en chambre de culture désignent la quantification, grâce à des moyens appropriés, de l'activité d'un AMLA au regard d'organismes nuisibles ciblés et de leurs hôtes (par exemple, essais préliminaires de détermination des doses ou de détermination des organismes nuisibles ciblés).

Il peut s'agir de bioessais classiques sur le régime alimentaire ou la phyllophagie, de l'exposition d'arbres ou de plantes herbacées isolés, d'études sur les antagonismes in vitro, d'études en chambres de culture ou en serre, etc., qui concordent avec la nature de la préparation commerciale.

Les études au laboratoire doivent être conçues notamment de façon à fournir la description de la vulnérabilité intrinsèque, du comportement dose-réponse, du délai avant la mort de l'hôte, de la vulnérabilité relative de l'hôte ou de l'organisme nuisible ciblé, etc., selon la nature et le profil d'activité de l'AMLA. Il faut aussi étudier la question de la relation entre les doses de provocation utilisées dans le cadre des études au laboratoire et la concentration prévue d'exposition à l'AMLA dans des conditions réelles d'utilisation. Au besoin, les études de laboratoire doivent aussi porter sur la vulnérabilité de différents stades de développement des organismes nuisibles ciblés par le traitement ou de leurs hôtes.

Dans le cas des AMLA manifestant un effet toxique ou létal direct et mesurable, il faut en général produire des études de laboratoire scientifiquement valides et conçues de façon à quantifier la vulnérabilité, le comportement dose-réponse et le délai avant la mort des organismes nuisibles ou des hôtes étudiés.

Les données de laboratoire doivent aussi comprendre les résultats d'études décrivant la gamme d'organismes ciblés par l'AMLA. Ces études doivent normalement être menées à des doses définies en fonction de la CL_{50} , de la CL_{95} , du TL_{50} , etc., chez l'organisme nuisible le plus vulnérable. On peut aussi produire ces données à partir de doses de provocation fondées sur la concentration d'exposition prévue dans des conditions réelles d'utilisation de l'AMLA.

Le principe actif de qualité technique ou l'intermédiaire de formulation peuvent être utilisés pour les bioessais au laboratoire, pourvu que tout adjuvant ou tout autre constituant ajouté à la formulation pour accroître la virulence ou la toxicité de l'AMLA soit testé en association avec l'AMLA. Lorsqu'elle se prête mieux à l'évaluation de l'efficacité, la préparation commerciale peut être utilisée.

Dans le cas de nouveaux AMLA, les données produites au laboratoire par les bioessais forment généralement la base des épreuves préliminaires de dépistage de la vulnérabilité des organismes ciblés et contribuent à l'évaluation du rendement sur le terrain. Il est reconnu que la phénologie de l'hôte ou de l'organisme nuisible, que le comportement de ce dernier et que des contraintes d'ordre environnemental influent profondément sur l'activité des AMLA sur le terrain. Si possible, il faut fournir les renseignements ou les données décrivant la relation entre l'activité biologique in vitro, c'est-à-dire la vulnérabilité intrinsèque, et celle prévue ou observée sur le terrain.

De pair avec ceux exigés à la partie 9, Écotoxicologie, ces renseignements serviront à l'évaluation du risque écologique et seront également importants pour l'évaluation des allégations concernant la réduction des risques et la contribution à la lutte antiparasitaire durable.

En vue de l'application élargie de l'AMLA à des espèces étroitement apparentées, les données produites au laboratoire ou en serre peuvent, dans certains cas, réduire ou éliminer la nécessité de mener des études d'efficacité sur le terrain. Dans ce cas, il est recommandé de mener les essais en employant la préparation commerciale plutôt que le produit technique. Avant de demander de modifier l'étiquette, les demandeurs doivent consulter l'ARLA.

Lorsque les données produites par des bioessais au laboratoire ne sont pas jugées appropriées ou qu'elles n'ont pas d'importance pour la détermination de la valeur du produit, le demandeur peut demander d'être exempté de la tenue d'études de laboratoire en présentant une justification scientifique à l'appui de sa demande.

Partie M10.2.2 Études sur le terrain

Aux fins du présent document, les études sur le terrain désignent les essais portant sur la préparation commerciale qui sont menés dans des conditions équivalentes et conformes au profil d'emploi figurant sur l'étiquette de ladite préparation.

Il faut produire des données expérimentales sur le terrain et les présenter selon les principes décrits ci-dessous et dans les lignes directrices sur l'efficacité des pesticides chimiques. En général, ces données doivent permettre d'établir d'une manière scientifiquement acceptable que, lorsqu'elle est employée conformément aux instructions figurant sur l'étiquette, la préparation commerciale procure un avantage important à l'utilisateur.

a) Critères de rendement

Puisque les AMLA regroupent un large spectre d'entités biologiques, ils englobent potentiellement tous les types de produits de lutte antiparasitaire. C'est pourquoi les critères de rendement sur le terrain et les détails précis de la conception des expériences varient d'un cas à l'autre, selon les caractéristiques biologiques de l'AMLA, la nature du problème et les objectifs des traitements.

Il est établi que les AMLA peuvent contribuer à accroître le rendement d'un système de production de cultures ou de ressources de toutes sortes de façons, directes ou indirectes. Par exemple, ils peuvent provoquer directement la mort de l'organisme ciblé, de façon à supprimer ou à réprimer les populations jusqu'à un seuil défini; favoriser la croissance des plantes et prévenir la propagation de maladies; favoriser l'apparition d'une résistance chez les plantes hôtes; et provoquer des effets sublétaux chez les organismes ciblés, qui amplifient les effets de la lutte biologique naturelle ou accroissent la sensibilité des organismes ciblés aux produits antiparasitaires classiques. Ainsi, les critères servant à mesurer et à définir le rendement peuvent parfois différer considérablement de ceux qui s'appliquent aux composés chimiques classiques. Il est donc essentiel de bien définir les critères de rendement des préparations commerciales et de formuler clairement les objectifs de traitement.

Pour des raisons de commodité, les principes clés à respecter dans la conception et la réalisation des essais visant à déterminer l'efficacité des préparations commerciales sur le terrain sont résumés ci-dessous. Les demandeurs doivent aussi consulter la section 2 des *Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des pesticides chimiques* pour des explications plus complètes.

- (i) Il faut effectuer les essais de détermination du rendement avec la préparation commerciale présentée pour homologation. Des modifications mineures subséquentes de la formulation seront acceptables, à condition que l'on présente une justification scientifique et des données complémentaires établissant que le rendement est équivalent.
- (ii) Lorsque la préparation commerciale n'est pas encore au stade de la production commerciale à grande échelle, il est possible de demander une homologation temporaire à condition que les données sur le rendement obtenues à partir de substances préparées à l'échelle pilote confirment la valeur de la préparation commerciale, et pourvu que toutes les autres exigences en matière de données soient respectées. L'homologation complète subséquente nécessite la confirmation du rendement obtenu à partir de substances préparées à l'échelle commerciale.
- (iii) L'activité biologique et l'efficacité de chaque lot précis de préparation commerciale doivent être confirmées selon les méthodes décrites à la partie 2, Caractérisation et analyse du produit. Les résultats doivent paraître dans le rapport sur l'efficacité. Au cours des essais, l'activité biologique de la substance testée doit être conforme aux spécifications du produit et à la garantie.
- (iv) Lorsque l'activité biologique de la préparation commerciale demande que le produit soit ingéré par l'organisme ciblé, les essais sur le rendement doivent comprendre des études pour déterminer les conditions et méthodes optimales d'application afin que le produit soit adéquatement déposé aux endroits où se nourrit l'organisme nuisible. Il peut parfois être nécessaire d'effectuer des mesures valides du dépôt pour faciliter l'interprétation des données sur le rendement, dans le cas par exemple de l'application aérienne du produit.
- (v) Il faut effectuer les essais sur le rendement dans les conditions d'application et aux doses d'application figurant sur l'étiquette. En général, il faut produire au moins une étude sur le terrain pour déterminer la plus faible dose efficace.
- (vi) Il faut évaluer séparément chaque combinaison organisme nuisible/maladie et hôte apparaissant sur le projet d'étiquette pour le produit. Dans le cas de certaines préparations commerciales, au lieu de générer des données pour chaque combinaison, on peut envisager l'emploi d'organismes nuisibles ou d'hôtes de remplacement pourvu que le mode d'action de l'AMLA, la spécificité à l'endroit de l'organisme ciblé, le comportement de l'organisme nuisible ou l'évolution de la maladie et la phénologie de l'hôte justifient cette approche.

Il faut fournir une bonne justification scientifique et les résultats de bioessais au laboratoire, ou encore des données équivalentes, à l'appui des allégations relatives au remplacement.

- (vii) Généralement, il faut présenter au moins trois études ou essais, chacun comprenant des réplicats. Dans le cas des applications à l'extérieur, les études doivent se dérouler dans les grandes régions géographiques auxquelles le produit est destiné. Dans ces études, il faut tenir compte des différents niveaux de pression démographique et de toute condition environnementale qui influe considérablement sur l'activité de la préparation commerciale. Il est possible d'avoir recours à des parcelles infestées artificiellement si la pression attribuable à l'organisme nuisible ou à la maladie est trop faible.
- (viii) Malgré ce qui précède, des facteurs comme les variations climatiques régionales, le type de sol, le comportement des organismes nuisibles, la phénologie des hôtes, les pratiques agricoles, les objectifs de gestion, etc., peuvent rendre nécessaire la tenue d'essais supplémentaires visant à bien établir la validité des allégations relatives au rendement dans toutes les conditions d'application, à tous les endroits et dans toutes les régions auxquels le produit est destiné.

Les demandeurs peuvent réclamer une exemption relative à certaines études régionales :

- s'ils ne cherchent à obtenir qu'une homologation régionale et limitée; ou
 - s'ils présentent une justification scientifique à l'appui d'une réduction des essais régionaux.
- (ix) Il faut inclure, dans les essais, un témoin non traité qui servira d'indicateur de la pression exercée par l'organisme nuisible ou la maladie et qui permettra une comparaison entre les secteurs traités. Des témoins positifs permettant une comparaison avec des pratiques établies ou avec des produits de référence dont l'efficacité est connue doivent aussi être utilisés dans la mesure du possible.
- (x) En ce qui concerne les mesures de rendement, il faut inclure les effets sur la qualité et, le cas échéant, sur le rendement des cultures traitées ou les effets sur la qualité des produits obtenus à partir des végétaux traités.
- (xi) Les recommandations de l'étiquette relatives aux mélanges en cuve avec des pesticides homologués ou l'emploi de la préparation commerciale avec des adjuvants, des adhésifs, des agents mouillants, des diluants, etc., doivent s'appuyer sur des données relatives au rendement et à la compatibilité.

Partie M10.3 Effets du traitement

Il faut évaluer, dans le cadre des essais portant sur l'efficacité sur le terrain, la compatibilité et les effets bénéfiques ou nocifs du traitement avec la préparation commerciale sur la lutte antiparasitaire dans les systèmes précis de production de cultures. Il faut considérer les aspects suivants du comportement de la préparation commerciale en fonction de sa nature et de son profil d'emploi.

Partie M10.3.1 Phytotoxicité/phytopathogénicité

Pour l'évaluation du rendement, il faut réunir des renseignements sur les possibles effets phytotoxiques ou phytopathogènes sur les cultures traitées ou les produits végétaux qui en sont issus. Pour les préparations commerciales contenant des AMLA susceptibles d'endommager les plantes, c'est-à-dire les organismes aux effets phytopathogènes connus ou suspectés, il faut présenter les résultats d'épreuves scientifiquement valides menées au laboratoire et/ou sur le terrain montrant que l'AMLA n'endommage pas les cultures dont le nom figure sur l'étiquette, ni les cultures/hôtes contigus. Dans le cas des autres préparations commerciales, il faut vérifier la tolérance des cultures lors d'essais sur le rendement. Il faut signaler les effets nocifs importants, tout comme les effets accidentels ou non souhaitables sur les végétaux des cultures subséquentes ou les parties de plantes traitées utilisées à des fins de propagation, par exemple les graines, boutures ou drageons.

Partie M10.3.2 Compatibilité avec les pratiques de gestion et de protection des cultures

Partie M10.3.2.1. Effets sur le rendement de l'AMLA

Il faut fournir des renseignements sur l'efficacité et la compatibilité de la préparation commerciale utilisée en combinaison avec d'autres mesures de protection des cultures, en particulier l'application de pesticides chimiques. Cette observation vaut surtout dans le cas de cultures faisant appel à des pratiques de gestion où il est fait emploi de mesures de lutte antiparasitaire auxquelles l'AMLA risque d'être vulnérable. Lorsque c'est le cas, il faut fournir des données obtenues au laboratoire et/ou sur le terrain qui estiment la compatibilité de l'AMLA.

À l'occasion, les pratiques agricoles ou des intrants chimiques peuvent nuire au rendement des préparations commerciales. Ces pratiques et toutes les pratiques de gestion des cultures susceptibles de nuire au rendement doivent être évaluées lorsqu'elles sont pertinentes pour la préparation commerciale et le scénario de production.

Partie M10.3.2.2. Effets de la préparation commerciale

Les allégations relatives à l'intensification de moyens naturels de lutte biologique ou de lutte antiparasitaire intégrée, ou relatives à la compatibilité avec ceux-ci, doivent être confirmées au moyen de résultats d'évaluations faites au laboratoire ou sur le terrain, selon le caractère de l'allégation, les caractéristiques de l'AMLA et le profil d'emploi proposé.

Il est possible de présenter des résultats d'essais sur la gamme des hôtes, conformément à la partie M10.2, Évaluation du rendement (voir la section 6, partie M10.2), et sur les dangers pour des organismes non ciblés, conformément à la partie M9, Écotoxicologie (voir la section 6, partie M9), pour montrer la validité des allégations relatives à la comparabilité et à l'intérêt potentiel du produit pour la lutte biologique naturelle et la lutte antiparasitaire intégrée. Dans la mesure où ils s'appliqueraient à une allégation précise, il est conseillé que les essais concernant le rendement sur le terrain comportent des observations des effets du traitement sur les moyens naturels de lutte biologique dans la culture ou le système de cultures étudiés.

Partie M10.4 Avantages sur le plan de la production de cultures ou de ressources

Il faut des renseignements objectifs dans les domaines suivants pour étayer la valeur potentielle d'une nouvelle préparation commerciale en matière d'avantages sur le plan de la production de cultures ou de ressources et sur le plan de la gestion durable. Il revient au demandeur de fournir suffisamment de détails pour qu'il soit possible de tirer des conclusions sur les avantages réels ou potentiels de la nouvelle préparation commerciale.

Les nouvelles préparations commerciales peuvent apporter des avantages sur le plan de la production de cultures ou de ressources, contribuer à la mise en application de pratiques de gestion plus écologiquement viables ou contribuer de diverses façons à la réduction des risques. Par exemple, les nouvelles préparations commerciales pourraient :

- (i) compléter ou améliorer l'utilisation écologique des produits antiparasitaires actuellement homologués par la réduction des doses ou des fréquences d'application figurant sur les étiquettes des produits antiparasitaires classiques;
- (ii) constituer un substitut efficace aux produits classiques à l'origine de préoccupations ou de problèmes importants, comme la résistance des organismes nuisibles, des questions de sécurité, etc.;
- (iii) constituer des approches inédites pour la lutte antiparasitaire dans des cas où les moyens classiques sont inexistantes ou sont inacceptables pour une raison ou une autre;

- (iv) réduire des populations d'organismes nuisibles à un niveau tel qu'il devient possible de promouvoir l'emploi à l'échelle commerciale de pratiques de gestion non interventionnistes et plus écologiques, comme la rotation des cultures, l'emploi d'obstacles physiques, etc.;
- (v) inciter à adopter des pratiques de lutte antiparasitaire comme le dépistage ou le choix précis des produits antiparasitaires et du moment de leur application, en fonction de seuils d'intervention ou d'intérêt économique;
- (vi) servir de produits essentiels et à spectre restreint sur lesquels on s'appuierait pour mettre au point des stratégies de lutte antiparasitaire intégrée;
- (vii) accroître la sécurité du personnel et des personnes exposées accidentellement lorsqu'une exposition importante risque d'être inévitable, par exemple lors de l'épiage du maïs, d'applications réalisées à l'intérieur ou d'applications aériennes réalisées dans des secteurs résidentiels.

Partie M10.4.1 Profil de la préparation commerciale

Dans cette partie, il faut présenter un sommaire des renseignements pertinents sur les avantages en matière de rendement.

Partie M10.4.2 Nature et dimension économique du problème de lutte contre l'organisme nuisible ou la maladie au Canada

Il faut donner un aperçu de la nature ou de la dimension économique du problème de lutte contre l'organisme nuisible ou la maladie au Canada. S'il y a lieu, on peut aussi mentionner la situation dans des régions américaines contiguës. Il faut présenter ces renseignements dans le contexte du profil d'emploi proposé et des répercussions prévues de la préparation commerciale sur le problème.

En raison de la gamme relativement limitée d'hôtes d'organismes nuisibles contre lesquels elles sont efficaces, la plupart des préparations commerciales seront des produits destinés à des créneaux précis ou à des usages limités. L'analyse doit tenir compte de diverses indications sur l'usage proposé de la nouvelle préparation; les éléments suivants doivent être examinés :

- (i) l'aire de répartition de l'organisme nuisible ou de la maladie;
- (ii) le cycle de vie de l'organisme nuisible ou le cycle de la maladie au Canada;
- (iii) les cultures (ressources) touchées;
- (iv) les évaluations quantitatives et qualitatives des dommages causés par l'organisme nuisible ou la maladie, notamment de leur signification commerciale;
- (v) les lieux de culture (de production des ressources);

- (vi) la superficie des terresensemencées (ressources);
- (vii) l'importance de l'activité de l'organisme nuisible ou de la maladie sur les plans de la santé publique, de l'environnement, de l'esthétique ou à titre de nuisance;
- (viii) les considérations économiques, dont la description du secteur commercial, la valeur de la culture (des ressources) et les possibles répercussions économiques d'une décision réglementaire favorable ou non. Lorsqu'il faut mener une analyse économique plus poussée, les demandeurs sont invités à consulter *l'Évaluation des avantages économiques des pesticides*.

Partie M10.4.3 Pratiques et moyens en vigueur de protection des récoltes

Il faut décrire ici les caractéristiques des moyens actuellement employés pour lutter contre l'organisme nuisible ou la maladie, et préciser entre autres leur statut sur le plan réglementaire, leur disponibilité au Canada et leur rendement ou les autres avantages ou inconvénients qu'ils présentent par rapport à la préparation commerciale faisant l'objet d'une demande d'homologation.

Ces renseignements doivent être présentés au regard des caractéristiques uniques de la préparation commerciale, sur le plan du rendement ou de la sécurité, susceptibles d'ajouter aux avantages ou d'atténuer les inconvénients associés aux moyens en usage à l'heure actuelle, par exemple l'atténuation de la résistance, l'amélioration de la sécurité des personnes et de la protection du milieu, et la synergie avec les moyens de lutte classiques. Le cas échéant, il faut examiner les pratiques actuelles ou proposées de gestion des cultures (ressources) qui influent sur la valeur de la nouvelle préparation commerciale (par exemple, rotation des cultures, semis direct, culture sans sol).

Partie M10.4.4 Contribution aux stratégies et pratiques de lutte antiparasitaire intégrée

Les préparations commerciales peuvent avoir des caractéristiques, comme une gamme réduite d'hôtes ou une persistance limitée dans le milieu, qui constituent des éléments essentiels de l'élaboration et de la mise en œuvre de stratégies de lutte antiparasitaire intégrée. Il faut décrire le rôle réel ou potentiel de la nouvelle préparation commerciale sur le plan de la lutte intégrée en tenant compte de son profil, de sa gamme d'hôtes et des données déclarées sur le rendement. Il faut examiner la situation actuelle des pratiques de lutte intégrée appliquées à des systèmes précis de production de cultures ou de ressources, et examiner la façon dont la nouvelle préparation commerciale peut contribuer à l'élaboration ou à l'adoption de pratiques plus durables ou intégrées. Le cas échéant, il faut étudier les difficultés de mise en œuvre de tactiques intégrées.

Tant dans la perspective de l'atténuation de la résistance aux produits classiques ou actuels qu'en matière de potentiel d'acquisition d'une résistance des organismes nuisibles à l'AMLA, le demandeur doit examiner le rôle de la nouvelle préparation

commerciale à titre d'élément essentiel de la lutte antiparasitaire intégrée moderne et fournir des renseignements sur l'acquisition possible d'une résistance. Lorsque ce phénomène est un fait établi [par exemple, la résistance aux produits à base de *Bacillus thuringiensis* (Bt)], le mode d'emploi doit comporter un avis relatif aux mesures à prendre pour atténuer l'acquisition d'une résistance.

Lorsqu'on utilise une préparation commerciale et des plantes résistantes produisant un principe actif protéique étroitement apparenté à l'AMLA pour gérer des cultures ou des organismes nuisibles, par exemple des plantes produisant des toxines de Bt, il faut décrire des stratégies concernant l'utilisation de la préparation commerciale et des plantes résistantes à des fins de lutte intégrée.

Partie M11 Ne s'applique pas aux produits antiparasitaires microbiens

Partie M12 Sommaires

Partie M12.5 Examens réalisés dans d'autres pays

Les examens réalisés dans d'autres pays doivent porter le code Partie M12.5x (numéro de CODO) et être inclus à la fin de la partie pertinente. Par exemple, les examens de données toxicologiques effectués par l'EPA des États-Unis porteraient le numéro M12.5.4 et seraient ajoutés à la fin de l'information fournie à la partie M4, Études de la santé humaine et de la sécurité.

Partie M12.7 Sommaires exhaustifs des données (niveaux II et III des dossiers de l'OCDE)

Les demandes d'homologation d'un nouvel emploi important ou d'un nouveau principe actif de qualité technique doivent comprendre des sommaires exhaustifs des données, le cas échéant. Le demandeur est invité à consulter l'ARLA lorsqu'il sera prêt à soumettre ses données à l'examen afin de déterminer l'applicabilité de cette exigence. Pour plus de renseignements sur ces sommaires, se reporter aux *Sommaires exhaustifs des données*. La présentation d'ensemble de ces résumés doit se modeler sur celle décrite dans les lignes directrices de la Commission européenne, c'est-à-dire être basées sur la présentation donnée au niveau II, annexe II et au niveau III, annexes II et III de la Commission européenne. Le demandeur est vivement incité à consulter l'ARLA avant de préparer ces sommaires exhaustifs. Ces sommaires servent principalement à donner aux agents d'évaluation un portrait clair et complet des caractéristiques du produit à examiner, de ses avantages et des risques qui y sont associés. Le sommaire doit atteindre un niveau de détail suffisant pour qu'il soit apparent que le demandeur a procédé à une évaluation et à une interprétation poussées des données présentées dans chaque étude. Le demandeur doit communiquer les conclusions relatives à la sécurité et à d'éventuels problèmes liés au produit ou au principe actif auxquelles il parvient en se fondant sur ces renseignements.

Annexes

Annexe I – Glossaire

Abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AQ	assurance de la qualité
BPL	bonnes pratiques de laboratoire
CE ₅₀	concentration entraînant un effet à 50 %
CF	concentré de fabrication
CFU	unité formatrice de colonies
CIP	concentration inférieure de provocation
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CL ₉₅	concentration létale à 95 %
CMP	concentration maximale de provocation
CODO	code de données
CEE	concentration estimée dans l'environnement
CLHP	chromatographie liquide à haute performance
CQ	contrôle de la qualité
DE ₅₀	dose qui a un effet sur 50 % de la population
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DMA	dose maximale d'application
Eh	potentiel d'oxydoréduction
ELISA	dosage immunoenzymatique
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
ha	hectare
ICMFS	Commission internationale pour la définition des caractéristiques microbiologiques des aliments
IP	intrapéritonéal
IV	intraveineux
LAD	<i>Loi sur les aliments et drogues</i>
LMR	limite maximale de résidus
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
MGM	microorganisme génétiquement modifié
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
R	requis
RC	requis à titre conditionnel
SC	Santé Canada
SHE/SAV7	système de cellules primaires d'embryon de hamster de Syrie
TL ₅₀	temps létal médian

Définitions



Les définitions ci-dessous expliquent de quelle façon les termes sont utilisés dans le présent document. En cas de divergence, les définitions se trouvant dans la *Loi sur les aliments et drogues* ou dans la réglementation connexe ont préséance.

Approche par niveaux – système à plusieurs niveaux fixant les exigences en matière de renseignements à fournir. Cette approche est intégrée à celle adoptée pour les essais environnementaux (voir la partie M8, Devenir dans l'environnement et la partie M9, Écotoxicologie; voir l'annexe VIII pour plus de détails). La présentation initiale de données en vue de l'homologation doit inclure les résultats de tous les essais exigés au niveau I. Lorsque les essais initiaux indiquent qu'il n'existe pas de danger important, il est généralement inutile de poursuivre davantage. Dans le cas contraire, cependant, il se peut que le demandeur ait à fournir les renseignements pertinents exigés au niveau II, ainsi qu'aux niveaux subséquents s'il est besoin.

Code de données (CODO) – code numérique attribué pour établir des exigences spécifiques en matière de données à fournir (études et données scientifiques). Voir l'annexe II, Codes de données (CODO) pour les produits antiparasitaires microbiens, pour prendre connaissance de la liste complète des CODO applicables. Ce code est exigé en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et du *Règlement sur les produits antiparasitaires*.

Concentré de fabrication – préparation contenant le principe actif de qualité technique (microbien ou autre) auquel d'autres constituants ont été ajoutés, comme des agents de préservation, des stabilisants ou des diluants, afin qu'elle puisse servir à la fabrication d'une préparation commerciale. Les concentrés de fabrication peuvent être préparés avec des principes actifs microbiens ou des ingrédients actifs chimiques classiques.

Écozone – vaste région écologiquement distincte, très générale et fondée sur une interaction de traits de paysage, de l'eau, du sol, du climat, de la flore, de la faune et de facteurs anthropiques. Les limites séparant les écozones doivent être considérées comme des bandes de transition plutôt que comme des lignes de démarcation bien franches (voir l'annexe VII, Écozones des pesticides microbiens au Canada).

Indigène – Dans le contexte des AMLA, un AMLA indigène est une souche isolée dans l'écozone ou les écozones où l'on compte l'utiliser ou qui peut s'y trouver.

Limite maximale de résidus (LMR) – concentration maximale de résidus d'un pesticide (mg/kg) légalement admissible sur ou dans les aliments pour humains et animaux.

Microorganisme génétiquement modifié (MGM) – microorganisme modifié grâce à des techniques de recombinaison in vitro de l'acide nucléique, y compris par l'insertion de marqueurs génétiques.

Préparation commerciale – préparation dont l'étiquette comporte des instructions pour l'utilisation ou l'application directe du produit aux fins spécifiées de la lutte antiparasitaire, et qui ne mentionne pas que ce produit peut servir à la fabrication ou à la formulation d'autres produits antiparasitaires.

Les « préparations commerciales microbiennes » désignent spécifiquement les formulations contenant un agent microbien de lutte antiparasitaire comme principe actif (plutôt qu'un ingrédient actif chimique).

Principe actif ou agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA) – microorganisme (bactérie, algue, champignon, protozoaire, virus, mycoplasme, rickettsie et organismes apparentés) et tout métabolite connexe auquel les effets antiparasitaires sont attribuables.

Principe actif de qualité technique – substance contenant l'AMLA qui est produite commercialement ou à l'échelle pilote d'une manière qui équivaut au procédé commercial prévu, à laquelle aucun constituant n'a été intentionnellement ajouté sauf aux fins de prolifération ou de multiplication de l'AMLA, ou de purification selon un procédé typique. On considère que le principe actif de qualité technique est la préparation la plus pure résultant d'un procédé typique; c'est celle qui doit servir à la distribution ou à la formulation dans un concentré de fabrication ou une préparation commerciale.

Plus précisément, les principes actifs microbiens de qualité technique sont composés d'un agent microbien de lutte antiparasitaire, tandis que les principes actifs classiques de qualité technique sont composés d'un produit chimique.

Résidus – dans le contexte des produits antiparasitaires microbiens, le nombre d'organismes microbiens ou de parties identifiables de ceux-ci qui demeurent sur la cible après le traitement. Ce terme peut aussi désigner, le cas échéant, une quantité mesurable d'un composé chimique ou d'un sous-produit métabolique représentatif de l'AMLA.

Annexe II Codes de données (CODO) pour les produits antiparasitaires microbiens

Code de données (partie)	N° de directive de l'OCSP de l'EPA des États-Unis	Titre	Données requises ¹	Autres renseignements ou conditions ²
M0 INDEX			R	
M1 ÉTIQUETTE, PROFIL DU PRODUIT, PROFILS D'EMPLOI PROPOSÉS ET STATUT RÉGLEMENTAIRE À L'ÉTRANGER				
1.1.1	40CFR 152.50	Étiquette	R	
1.1.2	40CFR 156			
M1.2	40CFR 158.2120 40CFR 152.50(e) 40CFR 156	Profil du produit et profil d'emploi proposé	R	
M1.3		Statut réglementaire à l'étranger de l'AMLA et de la préparation commerciale	R	
M2 CARACTÉRISATION ET ANALYSE DU PRODUIT				
M2.1	40CFR 152.50	Nom et adresse du demandeur	R	
M2.2	40CFR 167.20	Nom et adresse de l'usine de fabrication	R	
M2.3	40CFR 167.20	Nom et adresse de l'usine de formulation (si différents de M2.2)	R	
M2.4	885.1100	Nom commercial	R	
M2.5	885.1100	Nom binomial (AMLA)	R	
M2.6		État des brevets canadiens	R	

Code de données (partie)	N° de directive de l'OCSP de l'EPA des États-Unis	Titre	Données requises ¹	Autres renseignements ou conditions ²
M2.7 Caractérisation de l'AMLA / identité du produit				
M2.7.1	885.1100	Origine, obtention et identification des AMLA	R	Détailler l'origine, la préservation et le maintien de l'AMLA, dont une description morphologique; décrire les tests classiques et moléculaires visant à établir l'identité de l'AMLA, et toute méthode utilisée pour différencier l'AMLA des autres souches ou d'espèces/de genres étroitement apparentés. Dresser la liste des autres noms/synonymes et/ou noms périmés associés à l'AMLA.
M2.7.2	885.1100	Propriétés biologiques des AMLA	R	Il faut de l'information détaillée sur les propriétés biologiques de l'AMLA, surtout sur celles qui sont potentiellement dangereuses. Aborder la présence naturelle de l'AMLA; les organismes ciblés; les effets sur les espèces étroitement apparentées; et l'historique de son utilisation (applications agricoles, forestières ou thérapeutiques), ses propriétés physiologiques (p. ex. paramètres de croissance, dépendance nutritionnelle) et sa sensibilité/tolérance aux agents antimicrobiens utilisés en médecine humaine/vétérinaire. Décrire le mode d'action de l'AMLA, dont ses mécanismes de pathogénicité/toxicité, et tout métabolite secondaire produit par cette souche. Expliquer la relation entre l'AMLA et les souches ou espèces pathogènes/toxigènes connues, ainsi que tout effet nocif lié à l'exposition humaine à cette espèce. Une recherche documentaire détaillée (avec mots-clés et bases de données) comprenant entre autres le texte complet des documents pertinents pourrait permettre de remplir cette exigence. Voir la partie M2.7.1 pour en savoir davantage.
M2.7.3 Caractérisation des AMLA issus de techniques de recombinaison de l'acide nucléique				
M2.7.3.1		Taxonomie et caractérisation des microorganismes hôtes et donneurs	RC	Information requise si l'AMLA est issu de techniques de recombinaison de l'acide nucléique.
M2.7.3.2		Construction du microorganisme recombinant	RC	Information requise si l'AMLA est issu de techniques de recombinaison de l'acide nucléique.

Code de données (partie)	N° de directive de l'OCSP de l'EPA des États-Unis	Titre	Données requises ¹	Autres renseignements ou conditions ²
M2.7.3.3		Nature et expression du matériel génétique introduit ou modifié	RC	Information requise si l'AMLA est issu de techniques de recombinaison de l'acide nucléique.
M2.7.3.4		Caractérisation phénotypique du microorganisme modifié	RC	Information requise si l'AMLA est issu de techniques de recombinaison de l'acide nucléique.
M2.8 Méthodes de fabrication et assurance de qualité				
M2.8	885.1200 885.1250 885.1300 885.1400 885.1500	(a) Conservation et maintien de la souche de production (b) Procédés de fabrication (c) Assurance de la qualité Dépôt dans une collection de cultures	R	Décrire le procédé de fabrication (p. ex. conservation, maintien de la souche de production, composants des milieux de culture; procédures de préparation, mise à l'échelle, culture à l'échelle commerciale, extraction et transformation de la culture finale, méthodes de formulation, emballage, entreposage). Il faut aussi décrire en détail l'installation de fabrication (appareils), le programme d'assurance de la qualité (nettoyage, stérilisation, procédures de contrôle de la qualité) et les essais pour l'identification et la quantification des contaminants. Un échantillon de l'AMLA doit être déposé dans une banque de cultures reconnue à l'échelle internationale.
M2.9 Divulguation des constituants / certification des limites				
M2.9.1	885.1100, 885.1300 885.1400 885.1500 40 CFR 158.350(a) (3)	Spécifications du produit	R	Soumettre un formulaire de déclaration des spécifications du produit (FDSP) pour le principe actif de qualité technique et pour chaque préparation commerciale, et la garantie du principe actif doit être exprimée sous forme d'unités appropriées (c.-à-d. en CFU/g). Le numéro de registre CAS de chaque ingrédient inerte/formulant et toute impureté importante sur le plan toxicologique doivent comporter une limite supérieure désignée comme étant certifiée sur le FDSP.

Code de données (partie)	N° de directive de l'OCSP de l'EPA des États-Unis	Titre	Données requises ¹	Autres renseignements ou conditions ²
M2.9.2	885.1100	Estimation de l'activité et garantie du produit	R	Faire état de la garantie de principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale, le tout appuyé par des données provenant de cinq lots de chaque site de production /formulation (présentées à la partie M2.10.1). Toutes les données doivent être propres aux sites de fabrication proposés du principe actif de qualité technique; si l'on fait appel à plusieurs sites de formulation, des données représentatives de chaque site sont exigées. Si possible, corrélérer la concentration de chaque AMLA avec l'activité biologique s'exerçant contre l'organisme nuisible ciblé. Décrire tout effort de production déployé pour limiter la variabilité d'un lot à l'autre.
M2.9.3	885.1200 885.1300 885.1500	Constituants indirects	R	Décrire les risques d'impuretés (p. ex. contaminants microbiologiques, allergènes, métabolites; tel que désigné aux parties M2.7.2 et M2.8) et les répercussions sur la qualité du produit.
M2.10 Données et méthodes d'analyse / analyse d'échantillons				
M2.10.1	885.1300	Principe actif ou AMLA	R	Fournir des protocoles de méthodes détaillés (avec validation) pour le dénombrement des AMLA à l'appui de la garantie de principe actif (c.-à-d. des données sur l'activité). Fournir des données représentatives sur l'activité provenant de cinq lots de production du principe actif de qualité technique et de cinq lots de production de la préparation commerciale. S'il y a lieu, fournir aussi les méthodes de détection et d'isolement de l'AMLA ainsi que les méthodes pour différencier la souche d'autres souches ou de genres/d'espèces phylogénétiquement voisins. Il faudra peut-être aussi fournir les méthodes de quantification des doses pour les épreuves d'infectivité et de toxicité, ou de la numération des formes viables de l'AMLA dans les tissus.

Code de données (partie)	N° de directive de l'OCSP de l'EPA des États-Unis	Titre	Données requises ¹	Autres renseignements ou conditions ²
M2.10.2	885.1300 885.1400 885.1500	Analyse des contaminants microbiens	R	Détailler les méthodes de dépistage utilisant des milieux sélectifs (c.-à-d. propres à un microbe) et suivant les protocoles de l'OCDE [ENV/JM/MONO(2011)43] ou d'autres protocoles reconnus à l'étranger. Des limites acceptables comme celles qui figurent dans le document de l'OCDE [ENV/JM/MONO(2011)43] devraient être proposées si l'on s'attend à des quantités préoccupantes pour la santé ou l'environnement. Soumettre des données sur les contaminants microbiens provenant d'au moins cinq lots de principe actif de qualité technique, et propre aux sites de fabrication proposés.
M2.10.3		Dépistage d'autres constituants indirects	RC	Si cela est rendu nécessaire à la partie M2.9.3 et/ou lors des essais du niveau I sur des animaux (M4), soumettre les protocoles et les résultats provenant de cinq lots de dépistage de tout autre constituant indirect potentiellement toxique, comme des métabolites secondaires toxiques. Inclure les témoins positifs, le cas échéant. Proposer des limites acceptables de métabolites/contaminants/impuretés. Consulter le document de l'OCDE sur les limites de contaminants microbiens des produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43] pour des directives supplémentaires.
M2.11	885.1400 830.6317	Stabilité à l'entreposage	R	Information concernant les lots représentatifs du principe actif de qualité technique (s'il existe en tant que produit distinct) et de la préparation commerciale à la température d'entreposage proposée figurant sur l'étiquette. Il est recommandé de fournir une plage de températures ainsi que de nombreux temps d'échantillonnage.
M2.12	40CFR 158.2120(c)	Sommaire des propriétés physiques et chimiques	R	Informations concernant le principe actif de qualité technique et la préparation commerciale. Inclure la couleur, l'état physique, l'odeur, la stabilité, la miscibilité, le pH, la densité, la densité apparente ou masse volumique, la viscosité, les caractéristiques de corrosion, ainsi que les méthodes (ou citer les méthodes publiées).

Code de données (partie)	N° de directive de l'OCSP de l'EPA des États-Unis	Titre	Données requises ¹	Autres renseignements ou conditions ²
M2.13		Exigences liées à la caractérisation et à l'analyse de nouvelles préparations commerciales d'AMLA homologués	NR	
M2.14		Autres études/données	RC	Informations requises si d'autres études ou données sont disponibles.
M4 ÉTUDES DE LA SANTÉ HUMAINE ET DE LA SÉCURITÉ / ANALYSES TOXICOLOGIQUES³				
M4.1		Sommaire	R	
M4.2 Infectivité, pathogénicité et toxicité				
M4.2.1		Sommaire	R	
M4.2.2	885.3050	Infectivité et toxicité aiguës par voie orale	R	Soumettre une étude d'infectivité, de toxicité et de pathogénicité aiguës par voie orale (de 21 jours) dans laquelle la substance à l'essai a été le ou les principes actifs de qualité technique ⁴ . Administrer la substance à l'essai par gavage au moyen d'une dose élevée unique d'au moins $1,0 \times 10^8$ CFU/animal. Si l'on soumet une étude de toxicité aiguë par voie orale, il faut aborder le pouvoir pathogène de l'AMLA.
M4.2.3	885.3150	Infectivité et toxicité aiguës par voie pulmonaire	R	Soumettre une étude d'infectivité, de toxicité et de pathogénicité aiguës par voie pulmonaire (de 21 jours) dans laquelle la substance à l'essai a été le ou les principes actifs de qualité technique. Pour évaluer la pathogénicité, administrer une dose d'au moins $1,0 \times 10^8$ CFU/animal par instillation intratrachéale.
M4.3 Infectivité/pathogénicité aiguës par injection (IV/IP)				
M4.3.1	40 CFR 152.2140(c)	Sommaire	R	
M4.3.2	885.3200	Infectivité intraveineuse (IV) (bactéries ou virus)	R	Soumettre une étude d'infectivité aiguë dans laquelle on a injecté par voie intraveineuse une dose élevée unique de la forme la plus pure de l'AMLA ⁵ . Une dose minimale de $1,0 \times 10^7$ CFU/animal est nécessaire.
M4.3.3	885.3200	Infectivité intrapéritonéale (IP) (champignons ou protozoaires)	R	Soumettre une étude d'infectivité aiguë dans laquelle on a injecté par voie intrapéritonéale une dose élevée unique de la forme la plus pure de l'AMLA ⁵ . Une dose minimale de $1,0 \times 10^7$ CFU/animal est nécessaire.

Code de données (partie)	N° de directive de l'OCSP de l'EPA des États-Unis	Titre	Données requises ¹	Autres renseignements ou conditions ²
M4.4	870.1200	Toxicité aiguë par voie cutanée	R	Soumettre une étude de toxicité par voie cutanée dans laquelle la substance à l'essai a été la préparation commerciale ⁶ ou combiner avec la partie M4.5.2/directive 870.2500 (irritation cutanée), pourvu que la durée d'exposition de 24 heures et le degré d'irritation obtenu concordent avec les lignes directrices standard d'une étude d'irritation.
M4.5 Irritation				
M4.5.1		Sommaire	R	
M4.5.2	870.2500	Étude d'irritation cutanée	R	Soumettre une étude d'irritation cutanée primaire dans laquelle la substance à l'essai a été la préparation commerciale (ou voir la partie M4.4/directive 870.1200).
M4.6	40 CFR 158.2140(c)	Cas d'hypersensibilité	R	Aucun essai d'hypersensibilité n'est requis, mais il faut signaler tout incident récent d'effets nocifs découlant de la fabrication, de la manipulation ou de l'application de l'AMLA.
M4.7	885.3500	Culture tissulaire (agents viraux seulement)	SO	
M4.8		Potentiel génotoxique	RC	Si l'AMLA peut produire des métabolites potentiellement génotoxiques (parties M2.7.2 et M2.9.3.), il faut caractériser le potentiel génotoxique des principes actifs de qualité technique (p. ex. essai de mutation inverse sur bactéries, test du micronoyau des érythrocytes de mammifères).

Code de données (partie)	N° de directive de l'OCSP de l'EPA des États-Unis	Titre	Données requises ¹	Autres renseignements ou conditions ²
M4.9	870.2400	Irritation oculaire primaire	NR	Une étude d'irritation oculaire primaire n'est pas requise concernant la préparation commerciale. Si une étude est disponible, la soumettre à des fins d'examen.
	870.1100 870.1300	Toxicité aiguë par voie orale – préparation commerciale utilisée sur des rats Toxicité aiguë par inhalation – préparation commerciale utilisée sur des rats	RC	Une étude de toxicité aiguë par voie orale n'est pas requise concernant la préparation commerciale. Si une étude est disponible, la soumettre à des fins d'examen. Une étude de toxicité aiguë par inhalation est requise dans le cas de tous les AMLA fongiques utilisés dans la formulation de préparations commerciales sèches.
		Autres études/données	RC	Informations requises si d'autres études ou données sont disponibles.
M5.0		Évaluation de l'exposition	RC	Aucun essai requis pour l'instant. L'ARLA procédera à l'évaluation de l'exposition à l'aide des données et renseignements pertinents des parties M1.2, M2.7/directive 885.1100 et d'essais de toxicité/pathogénicité.
M7.0	885.2000	Études sur les résidus dans les aliments pour humains et animaux	RC	L'ARLA déterminera si des études sur les résidus sont requises selon les renseignements fournis aux parties M2.7.2 et M4.2.2. S'il a été démontré que des toxines ou d'autres métabolites secondaires toxiques étaient présents dans la préparation commerciale, il faut démontrer l'absence de niveaux importants sur le plan toxicologique de ces métabolites dans tout produit alimentaire, sinon une limite maximale de résidus (LMR) sera peut-être requise.
M8 DEVENIR / EXPRESSION DANS L'ENVIRONNEMENT				
M8.1		Sommaire	RC	
M8.2 Études au laboratoire				
M8.2.1	885.5200 885.5300 885.5400	Essais sur des souches pures en culture	RC	
M8.2.2	885.5300 885.5400	Essais en microcosme	RC	
M8.3	885.5200	Études en serre	RC	
M8.4	885.5200	Études sur le terrain	RC	

Code de données (partie)	N° de directive de l'OCSP de l'EPA des États-Unis	Titre	Données requises ¹	Autres renseignements ou conditions ²
M8.5	885.5300	Expression dans un milieu d'eau douce (autres études/données)	RC	
M9 Écotoxicologie/essai des organismes non visés³				
M9.1 Sommaire Si une justification scientifique solide est fournie au lieu d'une étude associée au CODO M9, elle doit être appuyée par les résultats d'une recherche documentaire sur la toxicité/pathogénicité de l'AMLA et/ou de microorganismes étroitement apparentés, afin de soutenir les allégations de faible risque pour le groupe non ciblé concerné (p. ex. oiseaux, poissons). Les données sur le devenir/l'expression dans l'environnement, ainsi que les paramètres de croissance (p. ex. la température de croissance maximale) peuvent aussi appuyer une justification scientifique si les allégations de faible risque se fondent sur le faible degré d'exposition prévu à l'AMLA dans les conditions d'utilisation (c.-à-d. durant et après l'application) de la préparation commerciale, ou si l'AMLA ne peut croître aux températures corporelles des hôtes.				
M9.2 Oiseaux				
M9.2.1	885.4050	Toxicité par voie orale chez l'oiseau	R	Une étude de toxicité par voie orale de 21 jours doit être menée avec le principe actif de qualité technique sur une espèce d'oiseau, de préférence le colin de Virginie (<i>Colinus virginianus</i>) ou le canard colvert (<i>Anas platyrhynchos</i>).
M9.2.2	885.4100	Toxicité par voie pulmonaire, inhalation ou injection chez l'oiseau	R	Mener une étude sur l'instillation intratrachéale ou intranasale quotidienne de la CMP pendant cinq jours consécutifs. Si le principe actif de qualité technique convient à la pulvérisation en aérosol, un essai d'inhalation quotidien de la CMP pendant cinq jours consécutifs peut être réalisé, pour autant qu'une justification soit fournie. On peut aussi faire un test par injection IV ou IP d'une dose unique de la CMP, si certains critères sont satisfaits pour simuler un cas de danger maximal du fait que le test court-circuite les mécanismes de défense primaires de l'oiseau.
M9.3	885.4150	Mammifères sauvages	RC	L'ARLA mènera un examen basé sur les résultats de la partie M4/des directives des séries 885.000/870.000 sur les études de toxicité/pathogénicité des mammifères, afin de répondre aux préoccupations potentielles sur les mammifères sauvages.
M9.4 Poissons				

Code de données (partie)	N° de directive de l'OCSP de l'EPA des États-Unis	Titre	Données requises ¹	Autres renseignements ou conditions ²
M9.4.1	885.4200	Poissons d'eau douce	R	Mener une étude de 30 jours dans des conditions statiques avec renouvellement sur des poissons d'eau douce en utilisant le principe actif de qualité technique comme substance à l'essai. L'étude doit être réalisée sur une espèce de poisson d'eau froide, de préférence la truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>). D'autres essais pourraient être requis sur le crapet arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>) s'il existe une probabilité d'exposition importante en eau douce.
M9.4.2	885.4280	Poissons et animaux estuariens et marins	RC	Les données d'essais ne sont pas nécessaires pour une évaluation des risques de niveau I de l'AMLA.
M9.5 Arthropodes				
M9.5.1	885.4340	Arthropodes terrestres Essais sur les insectes non ciblés	R	Des essais de toxicité/pathogénicité faisant appel au principe actif de qualité technique doivent être menés sur au moins trois espèces d'arthropodes représentatifs d'au moins deux des groupes suivants – diptères parasites, hémiptères prédateurs, coléoptères prédateurs, acariens prédateurs, neuroptères prédateurs et hyménoptères parasites. Les données sur l'exposition (probabilité) ou les profils d'emploi prévus peuvent empêcher la tenue d'essais sur des insectes non ciblés, et cela dépend de l'identification adéquate de l'AMLA et de la détermination appropriée de la gamme d'hôtes.
M9.5.1	885.4380	Abeille domestique	R	Des essais de toxicité/pathogénicité faisant appel au principe actif de qualité technique doivent être effectués sur l'abeille domestique. La ligne directrice 885.4380 de l'OCSP recommande la tenue d'une période d'exposition/observation de 30 jours. Puisque les lignes directrices de l'OCDE servent à vérifier l'exposition aux pesticides chimiques et les dangers aigus qui leur sont associés, elles ne sont pas adaptées pour vérifier les dangers posés par l'AMLA aux abeilles domestiques, car elles n'incluent pas de longues périodes.
M9.5.2	885.4240	Arthropodes aquatiques Essais de toxicité/pathogénicité des invertébrés d'eau douce	R	Mener une étude de 21 jours sur le cycle de vie en utilisant le principe actif de qualité technique sur au moins une ou deux espèces (benthiques et/ou planctoniques) comme la daphnie. D'autres essais pourraient être requis si des effets nocifs sont observés ou si d'autres espèces sont sensibles à l'AMLA.

Code de données (partie)	N° de directive de l'OCSP de l'EPA des États-Unis	Titre	Données requises ¹	Autres renseignements ou conditions ²
M9.6		Invertébrés autres que des arthropodes	RC	Les essais sur les invertébrés non ciblés autres que des arthropodes sont nécessaires seulement si l'AMLA est destiné à combattre des invertébrés comme des annélides ou des mollusques.
M9.7		Microorganismes	RC	Les données fournies sur le mode d'action à la partie M2.7/OCSP 885.1100 serviront à réaliser une évaluation des risques de niveau I à l'égard des microorganismes non ciblés et des processus réalisés par voie microbienne.
M9.8 Végétaux				
M9.8.1	885.4300	Essais sur des végétaux terrestres non ciblés	R	Concernant le principe actif de qualité technique, des essais de toxicité/pathogénicité sont requis sur les végétaux non ciblés qui devraient entrer en contact avec l'AMLA dans les conditions d'utilisation du produit. Les données sur la phytotoxicité et la phytopathogénicité provenant d'essais sur le rendement ou d'essais effectués sur des plantes ornementales ou de zones non cultivées pourraient être utiles pour appuyer une justification.
M9.8.2		Végétaux aquatiques (niveau I)	R	Concernant le principe actif de qualité technique, des essais de toxicité/pathogénicité sont requis sur les végétaux aquatiques non ciblés qui devraient entrer en contact avec l'AMLA dans les conditions d'utilisation du produit. Les AMLA taxonomiquement apparentés à des agents phytopathogènes connus pourraient nécessiter la tenue d'autres essais sur des espèces végétales potentiellement sensibles. La connaissance du mode d'action pourrait aider à déterminer à quelle série d'essais soumettre des organismes potentiellement phytopathogènes.
M9.9		Autres études/données	RC	Informations requises si d'autres études ou données sont disponibles.
SOMMAIRES				
M12.5		Examens réalisés dans d'autres pays	RC	Soumettre individuellement les dossiers techniques du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale ainsi que toutes les études et tous les documents cités.
M12.7	885.0001	Sommaires exhaustifs des données	R	Informations requises si d'autres études ou données sont disponibles.

¹ NR = Non requis; R = Requis; RC = Requis à titre conditionnel; SO = Sans objet

² Si l'on soumet une justification scientifique pour répondre à une exigence de données, celle-ci doit être appuyée par suffisamment de renseignements et/ou de données pour qu'il soit possible d'aborder les risques/dangers sous-jacents.

La justification doit aussi être accompagnée de tous les articles et/ou études scientifiques publiés pertinents. L'ARLA pourrait exiger d'autres données et renseignements durant l'examen préliminaire de ces informations.

- 3 En ce qui concerne les essais effectués conformément aux directives de la série 885 de l'OCSPP de l'EPA des États-Unis (c.-à-d. essais de toxicité et de pathogénicité) par le laboratoire d'un entrepreneur : pour les substances à l'essai (dont les filtrats de production stériles et les principes actifs pesticides) et les autres témoins négatifs/positifs utilisés dans l'étude et fournis par le commanditaire, le rapport d'étude doit comporter un certificat d'authenticité (c.-à-d. certificat d'analyse). Un certificat d'analyse adéquat doit indiquer certains renseignements sur la production à l'intention de l'ARLA afin de faciliter l'examen de l'AMLA (principe actif de qualité technique) devant faire l'objet de mesures réglementaires : 1) nom et souche; numéro de lot; 2) trois dates : fabrication, expiration, « analyse certifiée »; 3) nature du matériel d'essai : poudre ou liquide; quantité fournie au laboratoire; exigences en matière d'entreposage permettant de maintenir les « limites certifiables »; 4) viabilité testée par le commanditaire : inclure le dénombrement final de la population du lot analysé. On peut inclure un tableau des données brutes et des procédures normalisées de fonctionnement (PNF) ou analytiques utilisées pour l'échantillonnage et le dénombrement dans des annexes distinctes du rapport d'étude final. Certificat d'analyse distinct pour le ou les témoins des substances à l'essai : filtrat inactif et/ou stérile. Les données brutes devraient inclure le nombre de plaques de gélose utilisées à des fins de dilution (en général, trois séries de dilution), dont au moins deux (quatre de préférence) plaques « dénombrables » par dilution pour pouvoir établir une confiance statistique envers les techniques. Le certificat doit être signé et daté par le commanditaire. Les allégations d'activité doivent être étayées par des documents et des données montrant de quelle façon l'activité a été déterminée; si une PNF est disponible, il faut l'inclure dans la partie « Caractérisation et analyse du produit » de la demande (ligne directrice n° 885.1400 de l'OCSPP). Le certificat d'analyse doit être fourni au laboratoire chargé de l'essai avant le commencement de l'étude. Dans le cas d'un filtrat de production stérile, indiquer le moment de la « récolte » (p. ex. 24 heures après le lancement initial de la fermentation), la « phase logarithmique » ou « phase de latence », la façon dont le filtrat a été préparé, la taille du filtre, le volume et le diluant (le cas échéant). Indiquer la viabilité (CFU/ml) du lot « récolté ». Le filtrat de production stérile doit être préparé à partir du même lot que celui de la substance à l'essai au moyen d'une technique aseptique et d'un filtre stérilisé; il doit être exempt de matières insolubles et ne doit pas être trouble. Décrire la couleur et le contenu du filtrat (c.-à-d. milieu de culture/fermentation), surtout si ce dernier contient un « milieu de fermentation » épuisé.
- 4 Le principe actif de qualité technique est une matière contenant l'AMLA en question qui est produit commercialement ou d'une manière équivalente au procédé commercial prévu, et auquel aucun constituant n'a été ajouté de façon intentionnelle, excepté à des fins de croissance ou de réplique de l'AMLA ou encore de purification typique. Le principe actif de qualité technique est considéré comme la préparation la plus pure résultant d'un procédé de fabrication typique, et il s'agit de la préparation destinée à la distribution et/ou à la formulation dans un intermédiaire de formulation ou une préparation commerciale. Lorsque des techniques sont utilisées pour modifier l'AMLA génétiquement, la souche génétiquement modifiée est considérée comme la base de la définition du principe actif de l'AMLA. Chaque produit pesticide provenant de gènes ayant été insérés dans un microorganisme est aussi considéré comme un principe actif. La qualité technique de chaque produit pesticide provenant de gènes insérés définit la forme qui existe parallèlement à la qualité technique de l'AMLA à l'étude à la suite d'un procédé de fabrication typique.
- 5 La forme la plus pure de l'AMLA est une préparation contenant des unités fonctionnelles pesticides de l'AMLA obtenues après l'application des procédures de purification les plus strictes. La forme la plus pure de l'AMLA que l'on peut obtenir est une préparation exempte de toute autre forme biologique et de toute forme de contamination par des milieux de croissance ou des matières servant de substrat pour l'hôte.
- 6 La préparation commerciale est le produit contenant l'AMLA et qui est conçu pour une utilisation ou une application directe aux fins de lutte antiparasitaire.

Annexe III

Éléments d'une demande complète d'homologation, de modification d'une homologation ou de permis de recherche sur un produit antiparasitaire microbien

Certains éléments ci-dessous sont requis à titre conditionnel, selon l'objet de la demande.

Voici une liste des éléments requis :

- (a) **Lettre d'accompagnement** : lettre mentionnant l'objet de la demande et décrivant brièvement l'ensemble de renseignements présentés. Doivent y figurer le nom du produit, une courte description de son emploi proposé, une référence à des demandes apparentées et l'historique, le cas échéant. Cette lettre ne sert pas à présenter des données. Une lettre d'accompagnement distincte doit être incluse avec chaque demande.

La lettre d'accompagnement doit être remise avec l'enveloppe (voir la section 4.2). Un exemplaire de la lettre doit être inclus dans le relieur contenant le sommaire. On ne doit pas introduire d'exemplaire de la lettre d'accompagnement dans les autres relieurs à anneaux des données.

- (b) **Formulaire de demande** : rempli, signé et daté.
- (c) **Frais de service** : selon ce qui est indiqué sur le formulaire de demande, payables par chèque à l'ordre du receveur général du Canada.

Voici une liste des éléments requis à titre conditionnel :

- (a) **Formulaire de déclaration des spécifications du produit** : rempli, signé et daté.
- (b) **Lettre(s) de confirmation** : de la source du principe actif.
- (c) **Lettre(s) d'autorisation** : pour citer des données présentées antérieurement par une autre entreprise.
- (d) **Lettre(s) d'autorisation** : concernant l'agent de désignation, le fabricant de la formulation, le consultant, etc.
- (e) **Lettre(s) d'autorisation** : pour le partage des résultats de l'examen des données avec d'autres pays.
- (f) **Modèle proposé d'étiquette** : présenté de la façon appropriée sur support électronique et sur papier. Se reporter à la section 6, partie 1.1 et à l'annexe V.
- (g) **Index** : des données sur support électronique et sur papier. Se reporter à l'annexe IV.
- (h) **Études ou données scientifiques** : démontrant la sécurité et l'efficacité du produit à examiner ou de la modification.
- (i) **Examens réalisés dans d'autres pays** : des études ou des données présentées, le cas échéant.

- (j) **Sommaire exhaustif des données** : conformément aux lignes directrices de la Commission européenne. Se reporter aux *Sommaires exhaustifs des données*.
- (k) **Demandes d'exemption** : pour se soustraire à l'obligation de produire et de présenter des études/données scientifiques précises. Ces demandes doivent figurer dans l'index et être justifiées par des données de remplacement ou par une justification scientifique qui se substitue au CODO ou à l'étude.

Annexe IV Directives relatives à la création d'un index des données

Créer un index des données à l'aide du [Système électronique de réglementation des pesticides \(SERP\)](#). Le site Web du SERP donne des instructions détaillées sur la façon de compiler et de soumettre des documents et comprend un générateur d'index électronique pour que les demandes soient présentées dans le bon format PRZ.

Bien que de nombreux documents d'orientation et de nombreuses lignes directrices de l'ARLA donnent des instructions sur la façon de soumettre des documents à l'Agence, la directive actuelle est que les demandeurs et les titulaires utilisent dorénavant le SERP pour compiler et soumettre leurs documents.

Annexe V Directives pour la composition d'un modèle d'étiquette pour un produit antiparasitaire microbien

Tous les principes actifs microbiens de qualité technique homologués, les concentrés de fabrication et les préparations commerciales doivent être accompagnés d'une étiquette homologuée. Les exigences de base relatives aux étiquettes de principes actifs de qualité technique, de concentrés de fabrication et de préparations commerciales d'origine microbienne sont indiquées dans les sections suivantes. Certains énoncés s'appliquent uniquement aux étiquettes de principes actifs de qualité technique, de concentrés de fabrication ou de préparations commerciales, tandis que d'autres sont exigés pour toutes les catégories de produits microbiens.

Un exemple d'étiquette pour une préparation commerciale microbienne est présenté plus loin. Pour en savoir davantage sur la préparation des étiquettes des principes actifs de qualité technique et d'autres produits, consulter la page [Modifications aux exigences relatives aux étiquettes](#) dans la section concernant les pesticides du site Canada.ca.

Aire d'affichage principale

1. Noms commerciaux et type de produit

- Le nom commercial du principe actif de qualité technique, du concentré de fabrication ou de la préparation commerciale doit correspondre au nom indiqué sur le formulaire de demande.
- En ce qui concerne le principe actif de qualité technique et le concentré de fabrication, le nom doit inclure le terme « technique »; par exemple poudre technique ABC de la souche *Beauveria bassiana*. Sinon, le terme « technique » ou « concentré de fabrication » doit figurer sur l'étiquette.
- Concernant les préparations commerciales, le nom doit être spécifique au type et à l'utilité du produit. Sinon, le type de produit (p. ex. insecticide biologique, biofongicide) doit figurer sur l'étiquette.
- En ce qui a trait aux étiquettes de principes actifs de qualité technique et de concentrés de fabrication, il faut y inclure un énoncé concernant le type de produit auquel la substance est associée; par exemple « Pour la formulation/fabrication d'un insecticide biologique/fongicide/insecticide ».
- Le nom ne doit pas être susceptible d'induire en erreur ou ne doit pas contenir d'adjectif inacceptable ou scientifiquement injustifiable, comme naturel ou biologique.

2. Forme physique

- La forme physique du principe actif de qualité technique, du concentré de fabrication ou de la préparation commerciale doit être indiquée : par exemple liquide, solide, poudre, suspension émulsifiable.

- Pour tous les principes actifs de qualité technique, concentrés de fabrication et préparations commerciales microbiens, la mention « organisme vivant » doit aussi être indiquée pour montrer qu'il s'agit d'un produit biologique.

3. **Désignation de la catégorie**

- Concernant les étiquettes de principes actifs de qualité technique et de concentrés de fabrication, la mention « pour la fabrication » doit y figurer et doit correspondre à la désignation de catégorie indiquée sur le formulaire de demande. Les termes « technique » ou « concentré de fabrication » sont aussi acceptables.
- Quant aux préparations commerciales, la désignation de la catégorie doit se fonder sur l'emploi envisagé et les dangers possibles, et doit correspondre à la désignation de catégorie indiquée sur le formulaire de demande.
- Une seule désignation de catégorie parmi les suivantes est acceptée par produit : « à usage domestique », « à usage commercial », « à usage restreint ». Quant aux produits commerciaux destinés à une utilisation agricole, industrielle ou institutionnelle, les termes « agricole », « industriel » ou « institutionnel » sont tous considérés comme acceptables, pourvu que le terme « commercial » soit également inclus.

4. **Symboles et mots avertisseurs**

- Selon les essais de toxicité aiguë effectués, des symboles et mots avertisseurs doivent être indiqués dans l'aire d'affichage principale.
- L'aire d'affichage principale des étiquettes de tous les principes actifs de qualité technique, concentrés de fabrication et préparations commerciales d'origine microbienne doit porter la mention « sensibilisant potentiel ».

5. **L'aire d'affichage principale des étiquettes de tous les produits microbiens doit aussi comprendre les éléments suivants :**

- La mention « Lire l'étiquette avant l'emploi » ou, si l'étiquetage comporte une brochure ou un dépliant, « Lire l'étiquette et la brochure avant d'utiliser le produit ».
- Les étiquettes de tous les principes actifs de qualité technique et concentrés de fabrication d'origine microbienne doivent comporter la mention « Garder hors de la portée des personnes non autorisées ».
- Les étiquettes des préparations commerciales de catégorie commerciale ou domestique doivent porter la mention « Garder hors de la portée des enfants ».
- Les étiquettes des préparations commerciales à usage restreint doivent porter la mention « Garder hors de la portée des personnes non autorisées ».

6. Énoncé de principe actif

- Concernant les étiquettes de principes actifs de qualité technique, de concentrés de fabrication et de préparations commerciales, la garantie de principe actif doit correspondre à celle indiquée sur le Formulaire de déclaration des spécifications du produit, et les deux inscriptions doivent mentionner la même concentration du principe actif que celle indiquée à la partie M2.9.2 du présent document.

7. Numéro d'homologation

- Un espace réservé pour le numéro d'homologation en attente d'attribution doit être inclus : « NUMÉRO D'HOMOLOGATION XXXXX, LOI SUR LES PRODUITS ANTIPARASITAIRES ».
- Si l'espace disponible constitue un facteur limitant, l'énoncé peut alors se lire comme suit : « N° D'HOMOL. XXXXX, LOI P.A. ».

8. Contenu net

- Doit être exprimé en unités métriques. Le contenu net des produits liquides doit être exprimé en millilitres (ml) ou litres (L); celui des produits solides ou pressurisés doit être exprimé en grammes (g) ou kilogrammes (kg).

9. Nom et adresse postale complète du titulaire

- Doivent correspondre à l'inscription faite à la case 6 du formulaire de demande.
- Nom, adresse postale et numéro de téléphone d'une personne-ressource au Canada ou aux États-Unis à qui les demandes de renseignements publics peuvent être adressées.



Concernant les produits de catégorie DOMESTIQUE seulement dont le contenant est de très petite taille, les points 6, 7 et 8 ci-dessus peuvent apparaître dans l'aire d'affichage secondaire.

10. Date de fabrication

- La date de fabrication est requise pour les étiquettes de l'ensemble des principes actifs de qualité technique, concentrés de fabrication et préparations commerciales microbiens (pour déterminer la fin de la période de conservation).
- Le numéro de lot et la date d'expiration sont facultatifs.

Aire d'affichage secondaire

1. **MODE D'EMPLOI – étiquettes de principes actifs de qualité technique et de concentrés de fabrication**

- Les étiquettes de tous les principes actifs de qualité technique et concentrés de fabrication doivent porter la mention suivante : « À n'utiliser que pour la fabrication d'un pesticide homologué en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* ». (Il est à noter que l'on peut substituer les mots insecticide biologique, herbicide, fongicide, etc., au mot pesticide.)

2. **MODE D'EMPLOI – étiquettes de préparations commerciales**

- Concernant les étiquettes de préparations commerciales microbiennes, elles doivent comporter tous les renseignements pertinents sur les doses, le mode d'emploi et les restrictions d'utilisation.
- Toute étiquette de préparation commerciale microbienne doit porter la mention suivante : « NE PAS contaminer les sources d'approvisionnement en eau potable ou en eau d'irrigation ni les habitats aquatiques lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination de l'eau de lavage. »
- Un délai de sécurité (DS) sera indiqué sur les étiquettes de préparations commerciales microbiennes, selon la nature et le profil d'emploi du produit (p. ex. commercial, utilisation extérieure, utilisation en serre, utilisation en milieu aquatique).
- À moins qu'un délai d'attente avant la récolte (DAAR) précis n'ait été établi, toutes les étiquettes de préparations commerciales microbiennes (à l'exception des traitements de semences et des traitements de présemis, de prélevée ou de postlevée hâtive) doivent présenter l'énoncé standard de DAAR : « Délai d'attente avant la récolte : [Nom du produit] peut être utilisé jusqu'au jour de la récolte, inclusivement. DAAR = 0 jour ».
- Selon la catégorie, la nature et le profil d'emploi du produit (p. ex. à usage commercial ou domestique, utilisation extérieure, en serre ou en milieu aquatique, applications aériennes), l'énoncé standard indiquant de restreindre l'exposition environnementale doit figurer sur les étiquettes de préparations commerciales microbiennes.
- Les étiquettes de toutes les préparations commerciales microbiennes doivent comporter une mise en garde standard visant à restreindre l'exposition : « NE PAS contaminer les sources d'approvisionnement en eau potable ou en eau d'irrigation ni les habitats aquatiques lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination de l'eau de lavage. »

3. **Précautions visant à protéger la santé humaine**

- L'énoncé doit faire état de tous les dangers importants inhérents à la manipulation, l'entreposage, la présentation ou la distribution du produit. Il doit également indiquer les mesures permettant de les atténuer.

- Si l'utilisation du produit est susceptible de menacer la santé des personnes (étiquettes de principes actifs de qualité technique, de concentrés de fabrication ou de préparations commerciales) ou d'exposer l'environnement à un danger grave (étiquettes de préparations commerciales seulement), l'énoncé doit faire mention de ces dangers ainsi que des mesures permettant de les atténuer.
- Les étiquettes de tous les principes actifs de qualité technique doivent inclure les mises en garde standard suivantes visant à restreindre l'exposition :
« Garder hors de la portée des personnes non autorisées. Peut entraîner une sensibilisation. Éviter d'inhaler ou de respirer (les embruns de pulvérisation ou les poussières du produit). Éviter tout contact avec la peau, les yeux ou les vêtements. Bien se laver à l'eau et au savon après avoir manipulé le produit. Retirer les vêtements contaminés et les laver avant de les réutiliser ».
- Les étiquettes de toutes les préparations commerciales microbiennes à usage domestique doivent porter la mention « Garder hors de la portée des enfants. »
- Les étiquettes de toutes les préparations commerciales microbiennes à usage commercial doivent porter la mention « Garder hors de la portée des enfants et des personnes non autorisées. »
- Les étiquettes de toutes les préparations commerciales microbiennes à usage restreint doivent porter la mention « Garder hors de la portée des personnes non autorisées. »
- Les étiquettes de toutes les préparations commerciales microbiennes doivent comporter les mises en garde suivantes visant à restreindre l'exposition de l'utilisateur : « Peut entraîner une sensibilisation. » et dans les cas où le produit est un irritant oculaire ou des études sur l'irritation oculaire n'ont pas été réalisées, « Éviter tout contact avec la peau, les yeux ou les vêtements. Éviter d'inhaler ou de respirer (les embruns de pulvérisation ou les poussières du produit). » « Bien se laver à l'eau et au savon après avoir manipulé le produit. » « Retirer les vêtements contaminés et les laver avant de les réutiliser. »
- Concernant les étiquettes de préparations commerciales, d'autres mises en garde pour la santé propres aux produits pourraient être nécessaires selon les essais d'évaluation des dangers.
- Les préparations commerciales microbiennes à usage domestique ne requièrent pas le port d'un équipement de protection individuelle (EPI), sauf indication contraire découlant des essais d'évaluation des dangers.
- Toutes les étiquettes de préparations commerciales microbiennes à usage commercial ou restreint doivent porter l'énoncé standard suivant sur les EPI :
« Porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des lunettes de protection, des gants imperméables, des chaussettes et des chaussures, ainsi qu'un respirateur à masque avec un filtre N, R ou P approuvé par le NIOSH pour manipuler, mélanger, charger ou appliquer le produit, et pendant toute activité de nettoyage et de réparation. »
- Des modifications à la mention standard sur les EPI pourraient être nécessaires selon les essais d'évaluation des dangers (p. ex. des EPI en particulier pour les travailleurs effectuant des activités après traitement).

4. Premiers soins et renseignements toxicologiques

- Toute étiquette de principes actifs de qualité technique, de concentrés de fabrication et de préparations commerciales d'origine microbienne doit présenter des énoncés de premiers soins, tel que l'indique la Directive d'homologation DIR2007-01, *Énoncés d'étiquettes concernant les premiers soins*.
- Concernant les étiquettes de principes actifs de qualité technique et de concentrés de fabrication microbiens, elles doivent comporter l'énoncé standard de renseignements toxicologiques : « RENSEIGNEMENTS TOXICOLOGIQUES : Traiter selon les symptômes ».
- En ce qui a trait aux étiquettes de préparations commerciales microbiennes, elles doivent aussi comporter l'un des deux énoncés sur les renseignements toxicologiques standard : l'étiquette des produits ne contenant aucun distillat de pétrole doit porter la mention « RENSEIGNEMENTS TOXICOLOGIQUES : Traiter selon les symptômes. » L'étiquette des produits contenant plus de 10 % de distillats de pétrole doit porter la mention « RENSEIGNEMENTS TOXICOLOGIQUES : Ce produit contient un solvant qui est un distillat de pétrole. Le vomissement pourrait causer une pneumonie par aspiration. Traiter selon les symptômes. »

5. Mises en garde pour l'environnement (pour les étiquettes de préparations commerciales microbiennes seulement)

- Pour toutes les préparations commerciales microbiennes, des énoncés de mises en garde pour l'environnementales propres au produit pourraient être requises selon la catégorie et la nature du produit, la méthode d'application et les dangers établis durant les essais.

6. Énoncé relatif à l'entreposage

- Un énoncé relatif à l'entreposage doit figurer sur les étiquettes de l'ensemble des principes actifs de qualité technique, concentrés de fabrication et préparations commerciales d'origine microbienne afin que l'utilisateur soit avisé des conditions d'entreposage adéquates (p. ex. plage de températures et restrictions en matière de lumière) et de toute autre information pertinente visant à assurer la stabilité, la performance et la sécurité du produit.
- Concernant les étiquettes de principes actifs de qualité technique et de concentrés de fabrication microbiens, l'énoncé relatif à l'entreposage doit préciser ceci : « [Nom du principe actif de qualité technique] doit être utilisé dans les [insérer la période telle que confirmée par les données d'essai] suivant la date de fabrication lorsqu'il est entreposé à [température telle que confirmée par les données de stabilité à l'entreposage] ».

- En ce qui a trait aux étiquettes des préparations commerciales microbiennes, l'énoncé relatif à l'entreposage doit préciser ceci : « Conserver dans le contenant d'origine, à l'écart des aliments destinés à la consommation humaine ou animale. [Nom du produit] doit être utilisé dans les [insérer la période telle que confirmée par les données d'essai] suivant la date de fabrication lorsqu'il est entreposé à [température telle que confirmée par les données de stabilité à l'entreposage] ».

7. Élimination et décontamination

- Suivant la directive d'homologation DIR99-04, des énoncés d'élimination standard figureront sur l'étiquette d'un principe actif de qualité technique, d'un concentré de fabrication ou d'une préparation commerciale selon la nature et la catégorie du produit et le type de contenant (p. ex. commercial/domestique; liquide/solide; contenant non recyclable, non remplissable, non retournable ou recyclable). Voir la Directive d'homologation DIR99-04, *Énoncés relatifs à l'élimination, figurant sur les étiquettes de produits antiparasitaires*.

8. Avis à l'utilisateur

- Toute étiquette de principes actifs de qualité technique et de concentrés de fabrication microbiens (p. ex. produits destinés à la fabrication) doit porter la mention suivante : « AVIS À L'UTILISATEUR : Il est impératif d'utiliser ce produit antiparasitaire en stricte conformité avec le mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Toute utilisation non conforme à ce mode d'emploi constitue une infraction à la *Loi sur les produits antiparasitaires*. »
- Les étiquettes de tous les produits à usage commercial ou restreint doivent porter la mention suivante : « AVIS À L'UTILISATEUR : Il est impératif d'utiliser ce produit antiparasitaire en stricte conformité avec le mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Toute utilisation non conforme à ce mode d'emploi constitue une infraction à la *Loi sur les produits antiparasitaires*. »
- L'énoncé AVIS À L'UTILISATEUR n'est pas requis dans le cas des produits à usage domestique.

MODÈLE D'ÉTIQUETTE

AIRE D'AFFICHAGE PRINCIPALE

BEETLE-B-GONE Insecticide biologique fluidifiable

LIQUIDE

ORGANISME VIVANT

À USAGE COMMERCIAL

LIRE L'ÉTIQUETTE AVANT L'EMPLOI

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS

PRINCIPE ACTIF : *Beauveria bassiana*, souche ABC..... Minimum 1×10^9 conidies/ml

NUMÉRO D'HOMOLOGATION : XXXXX LOI SUR LES PRODUITS ANTIPARASITAIRES

SENSIBILISANT POTENTIEL

*[Les symboles avertisseurs et mises en garde vont ici, le cas échéant,
selon les essais d'évaluation des dangers aigus]*

Contenu net : 10 L
XYZ Biologicals Inc.
Numéro et rue
Ville (province)
Code postal

Numéro de téléphone : 1-800-666-1212

Date de fabrication :

Aire d'affichage secondaire

Renseignements généraux : BEETLE-B-GONE contient des spores vivantes du champignon *Beauveria bassiana*, souche ABC. BEETLE-B-GONE est un mycoinsecticide formulé pour combattre les coléoptères dans le canola.

Mode d'emploi : Bien agiter avant d'utiliser. Mélanger BEETLE-B-GONE à une dose de 0,5 à 1 L par 400 L de volume de pulvérisation. Pour mélanger, remplir le réservoir du pulvérisateur avec la moitié de la quantité d'eau requise et démarrer l'agitation. Secouer le contenant de BEETLE-B-GONE de manière à obtenir une suspension des spores, puis ajouter lentement la quantité de produit requise pour atteindre la concentration voulue dans le réservoir du pulvérisateur. Ajouter le reste de l'eau. Ne pas mélanger plus de BEETLE-B-GONE qu'il n'en faut pour la journée du traitement. Ne pas mélanger BEETLE-B-GONE le jour précédant l'application. Les spores mourront si on les laisse toute la nuit ou plus longtemps dans le réservoir du pulvérisateur.

Fréquence de pulvérisation : Commencer à traiter les cultures dès l'apparition des coléoptères. En général, il faut 7 à 10 jours pour constater les effets de la première pulvérisation. BEETLE-B-GONE est le plus efficace lorsqu'on l'applique tôt, avant que les coléoptères ne pullulent. Pulvériser de nouveau le produit au besoin selon un programme de lutte antiparasitaire incluant une étroite surveillance.

Appliquer BEETLE-B-GONE à 5 à 10 jours d'intervalle. Répéter le traitement tant que les organismes nuisibles posent problème. Aucune limite n'est établie quant au nombre de traitements et à la quantité totale de BEETLE-B-GONE à appliquer en une saison. NE PAS mélanger BEETLE-B-GONE avec d'autres fongicides dans le réservoir.

Dose d'application : 0,5 à 1 L par 400 L de volume de pulvérisation. Appliquer le produit avec un pulvérisateur au sol à raison de 83 ml/ha dans un volume d'eau de 400 L/ha.

Comme ce produit n'est pas homologué pour la lutte contre les organismes nuisibles dans les milieux aquatiques, NE PAS l'utiliser à cette fin.

NE PAS contaminer les sources d'approvisionnement en eau potable ou en eau d'irrigation ni les habitats aquatiques lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination de l'eau de lavage.

NE PAS appliquer par pulvérisation aérienne.

Délai de sécurité (DS) : NE PAS permettre aux travailleurs d'entrer dans les zones traitées avant 4 heures ou jusqu'à ce que le produit pulvérisé soit sec, à moins de porter des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes et des chaussures.

Délai d'attente avant la récolte (DAAR) : BEETLE-B-GONE peut être utilisé jusqu'au jour de la récolte, inclusivement. DAAR = 0 jour.

Mises en garde : GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS. Peut entraîner une sensibilisation. Éviter tout contact avec la peau, les yeux ou les vêtements. Éviter de respirer les embruns de pulvérisation. Porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des lunettes de protection, des gants imperméables, des chaussettes et des chaussures, ainsi qu'un respirateur à masque avec filtre N, R ou P approuvé par le NIOSH pour manipuler, mélanger, charger ou appliquer le produit, et lors de toute activité de nettoyage et de réparation. Bien se laver à l'eau et au savon après avoir manipulé le produit. Retirer les vêtements contaminés et les laver avant de les réutiliser. Appliquer seulement sur les cultures agricoles lorsque le risque de dérive vers les zones d'habitation et d'activités humaines comme les maisons, les chalets, les écoles et les aires récréatives est minime. Tenir compte de la vitesse et de la direction du vent, des inversions de température, du matériel d'application utilisé et des réglages du pulvérisateur.

Premiers soins

EN CAS D'INGESTION : Appeler un centre antipoison ou un médecin immédiatement pour obtenir des conseils sur le traitement. Si la victime peut avaler, lui faire boire un verre d'eau par petites gorgées. Ne pas faire vomir sauf si le centre antipoison ou le médecin le conseille. Ne rien administrer par la bouche à une personne inconsciente.

EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU OU LES VÊTEMENTS : Retirer les vêtements contaminés. Rincer sans délai la peau à grande eau pendant 15 à 20 minutes. Appeler un centre antipoison ou un médecin pour obtenir des conseils sur le traitement.

EN CAS D'INHALATION : Déplacer la personne vers une source d'air frais. Si la personne ne respire pas, appeler le 911 ou une ambulance, puis pratiquer la respiration artificielle, de préférence le bouche-à-bouche, si possible. Appeler un centre antipoison ou un médecin pour obtenir des conseils sur le traitement.

EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : garder les paupières écartées et rincer doucement et lentement avec de l'eau pendant 15 à 20 minutes. Au besoin, retirer les lentilles cornéennes au bout de 5 minutes, puis continuer à rincer les yeux. Appeler un centre antipoison ou un médecin pour obtenir des conseils sur le traitement.

GÉNÉRALITÉS : consulter immédiatement un médecin en cas d'irritation ou d'apparition de signes de toxicité persistants ou graves. Avoir en main le contenant, l'étiquette ou le nom de produit ainsi que son numéro d'homologation de produit antiparasitaire.

Renseignements toxicologiques : traiter selon les symptômes.

Précautions environnementales : pour réduire le ruissellement à partir des zones traitées vers les milieux aquatiques, éviter d'appliquer ce produit sur un terrain à pente modérée ou forte, sur un sol compacté ou argileux. Éviter d'appliquer ce produit lorsque de fortes pluies sont prévues. On peut réduire la contamination des zones aquatiques par ruissellement en prévoyant une bande de végétation entre la zone traitée et la rive du plan d'eau.

Entreposage : BEETLE-B-GONE doit être utilisé dans les 9 mois suivant la date de fabrication lorsqu'il est entreposé à 25 °C. Ranger le contenant debout et le fermer hermétiquement lorsque le produit n'est pas utilisé. Après une longue période d'entreposage, secouer vigoureusement le contenant ou en mélanger le contenu pour assurer une suspension uniforme. Entreposer à l'écart des aliments destinés à la consommation humaine ou animale.

Élimination et décontamination :

1. Rincer le contenant trois fois ou le rincer sous pression. Ajouter l'eau de rinçage au mélange à pulvériser dans le réservoir.
2. Vérifier si un nettoyage supplémentaire du contenant avant son élimination est exigé par la réglementation provinciale.
3. Rendre le contenant inutilisable.
4. Éliminer le contenant conformément à la réglementation provinciale.
5. Pour obtenir des renseignements sur l'élimination des produits inutilisés ou superflus, en cas de déversement ou pour savoir comment procéder au nettoyage des déversements, s'adresser au fabricant ou à l'organisme de réglementation provincial compétent.

Avis à l'utilisateur : Il est impératif d'utiliser ce produit antiparasitaire en stricte conformité avec le mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Toute utilisation non conforme à ce mode d'emploi constitue une infraction à la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

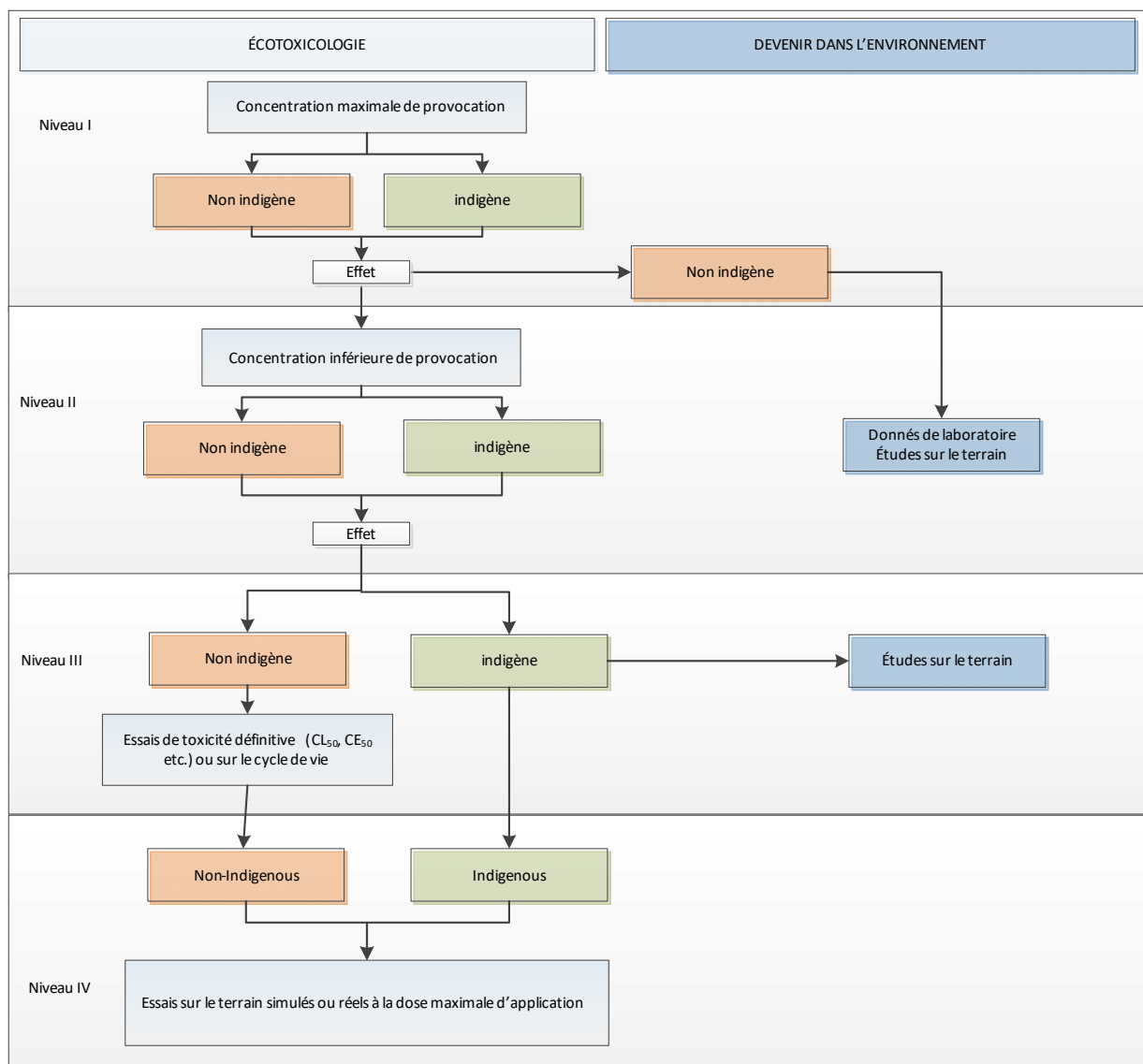
Annexe VI Exigences en matière d'essais de santé humaine et de sécurité

Espèce animale	CODO	Données requises	Substance à l'essai
Partie M4 Études de la santé humaine et de la sécurité			
Sommaire	M4.1	R	S. O.
Infectivité et toxicité	M4.2		
Sommaire	M4.2.1	R	S. O.
Aiguë par voie orale : rat (de préférence)	M4.2.2	R	Principe actif de qualité technique
Aiguë par voie pulmonaire : rat (de préférence)	M4.2.3	R	Principe actif de qualité technique
Infectivité aiguë IV ou IP	M4.3		
Sommaire	M4.3.1	R	S. O.
Voie intraveineuse (bactéries ou virus) : souris ou hamster sevrés depuis peu	M4.3.2	R	AMLA
Voie intrapéritonéale (champignons ou protozoaires) : rat ou souris	M4.3.3	R	AMLA
Toxicité aiguë par voie cutanée : lapin	M4.4	R	Préparation commerciale
Irritation	M4.5		
Sommaire	M4.5.1	R	S. O.
Étude de l'irritation cutanée : lapin	M4.5.2	R	Préparation commerciale
Déclaration des cas d'hypersensibilité	M4.6	R	AMLA ou préparation commerciale
Cultures tissulaires (agents viraux seulement)	M4.7	R	AMLA
Potentiel génotoxique (champignons ou actinomycètes)	M4.8	RC	AMLA
Toxicité aiguë par inhalation	M4.9	RC	Préparation commerciale

Annexe VII Écozones des pesticides microbiens au Canada



Annexe VIII Niveaux pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement



Annexe IX Exigences pour la vérification de l'écotoxicologie et du devenir dans l'environnement en fonction du profil d'emploi

Essai	CODO	Profil d'emploi				Substance à l'essai	Type d'essai
		Terrestre	Aquatique	Forestier et domestique à l'extérieur	Serres*		
Niveau I							
Oiseaux – voie orale	M9.2.1	R	R	R	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Oiseaux – pulmonaire inhalation ou injection	M9.2.2	R	R	R	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Mammifères sauvages	M9.3	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Poissons : eau douce	M9.4.1	R	R	R	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Poissons : estuariens ou marins	M9.4.2	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Arthropodes : terrestres	M9.5.1	R	R	R	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Arthropodes : aquatiques	M9.5.2	R	R	R	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Invertébrés autres que des arthropodes : terrestres	M9.6.1	R	R	R	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Invertébrés autres que des arthropodes : aquatiques	M9.6.2	R	R	R	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Microorganismes	M9.7	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP

Essai	CODO	Profil d'emploi				Substance à l'essai	Type d'essai
		Terrestre	Aquatique	Forestier et domestique à l'extérieur	Serres*		
Végétaux : terrestres	M9.8.1	R	R	R	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Végétaux : aquatiques	M9.8.2	R	R	R	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Niveau II							
Oiseaux – voie orale	M9.2.1	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP
Oiseaux – voie pulmonaire, inhalation ou injection	M9.2.2	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP
Mammifères sauvages	M9.3	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP
Poissons : eau douce	M9.4.1	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP
Poissons : estuariens ou marins	M9.4.2	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP
Arthropodes : terrestres	M9.5.1	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP
Arthropodes : aquatiques	M9.5.2	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP
Invertébrés autres que des arthropodes : terrestres	M9.6.1	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP
Invertébrés autres que des arthropodes : aquatiques	M9.6.2	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP
Microorganismes	M9.7	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP

Essai	CODO	Profil d'emploi				Substance à l'essai	Type d'essai
		Terrestre	Aquatique	Forestier et domestique à l'extérieur	Serres*		
Plantes : terrestres	M9.8.1	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP
Plantes : aquatiques	M9.8.2	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CIP
Devenir dans l'environnement – essais sur des souches pures en culture	M8.2.1	RC	RC	RC	RC	AMLA	SO
Devenir dans l'environnement – essais en microcosme	M8.2.2	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CMP
Devenir dans l'environnement – études en serre	M8.3	RC	RC	RC	RC	préparation commerciale	DMA
Devenir dans l'environnement – études sur le terrain à petite ou grande échelle	M8.4	RC	RC	RC	RC	préparation commerciale	DMA
Niveau III							
Essais de toxicité définitive d'organismes non ciblés	M9.2.1–M9.8.2	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	Concentrations multiples
Essais sur le cycle de vie d'organismes non ciblés	M9.2.1–M9.8.2	RC	RC	RC	RC	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	CEE
Devenir dans l'environnement – études sur le terrain à petite ou grande échelle	M8.2.4	RC	RC	RC	RC	préparation commerciale	DMA
Niveau IV							
Écotoxicologie – études à petite échelle sur le terrain	M9.2.1–M9.8.2	RC	RC	RC	RC	préparation commerciale	DMA

* Pour les emplois en serre, la nécessité de mener des essais dans le milieu dépend largement du type (c.-à-d. de la conception et de l'opération de la serre où la préparation commerciale est appliquée) et du degré d'exposition environnementale (c.-à-d. du degré de confinement) prévus dans les conditions normales de fonctionnement de la serre. Il est recommandé de consulter l'ARLA au préalable concernant les emplois en serre pour déterminer quelles données sont exigées dans le cas de l'AMLA étudié.

Annexe X Sommaire des essais toxicologiques sur des organismes non ciblés

Niveau	Type d'essai	Forme d'agent microbien	Organisme non ciblé à tester
I	Concentration maximale de provocation	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	Taxonomiquement apparenté Infecté par l'AMLA À grand risque d'exposition Physiologie similaire Vulnérable à des agents pathogènes apparentés Espèces représentatives de 7 grands groupes taxonomiques
II	Concentration inférieure de provocation	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	Espèces touchées par les essais de toxicité du niveau I
III*	Essais de toxicité définitive (détermination d'une CL ₅₀ , d'une DL ₅₀ et d'une CE ₅₀) et sur le cycle de vie	principe actif de qualité technique ou préparation commerciale	Espèces touchées par les essais de toxicité du niveau I
IV	Essais sur le terrain simulés ou réels tels que des études sur le terrain à petite échelle (écotoxicologie)	préparation commerciale	Espèces touchées par les essais de toxicité du niveau II

*Les essais du niveau III ne sont pas exigés dans le cas des AMLA indigènes.

Annexe XI Taxons suggérés en vue du choix d'arthropodes non ciblés (CODO M9.5.1)

Groupe	Eau douce	Milieu estuarien ou marin	Milieu terrestre
Arachnida	Araneae		Araneae, Scorpionida
Acari (acariens et tiques)			Eriophyidae, Phytoseiidae, Stigmaeidae, Tetranychidae, Tydeoidae
Crustacea	Cladocera ¹ , Copepoda, Decapoda, Amphipoda	Anostraca, Copepoda, Cirripedia, Mysidacea, Amphipoda, Decapoda	Isopoda
Insecta	Ephemeroptera, Odonata, Plecoptera, Megaloptera, Trichoptera, Lepidoptera, Coleoptera, Diptera, Hymenoptera		Collembola, Thysanura, Dictyoptera, Isoptera, Grylloptera, Orthoptera, Psocoptera, Hemiptera, Heteroptera, Homoptera, Thysanoptera, Neuroptera, Coleoptera, Diptera, Hymenoptera, Lepidoptera

Annexe XII Taxons suggérés en vue de la sélection d'espèces végétales non ciblées (CODO M9.8)

Terrestres	Aquatiques
Apiaceae (Umbelliferae)	Lemnaceae
Asteraceae (Compositae)	Potamogetonaceae
Brassicaceae (Cruciferae)	Haloragaceae
Chenopodiaceae	Typhaceae
Cucurbitaceae	Cyperaceae
Fabaceae (Leguminosae)	Alismaceae Chlorophyceae (algues vertes) ² Cyanophyceae (algues bleu-vert) ² Bacillariophyceae (diatomées) ²
Liliaceae	
Malvaceae	
Poaceae (Gramineae)	
Polygonaceae	
Rosaceae	
Solanaceae	
Pinaceae ¹	

¹ Requis dans le cas de produits microbiens à usages forestiers.

² Dans le cas de produits microbiens à profils d'emploi aquatiques et dans le cas d'utilisations terrestres où une exposition en milieu aquatique est prévue, il faut également tester au moins une espèce représentative de chaque famille d'algues.

Annexe XIII Liste de publications pertinentes

Autorité réglementaire

Loi sur les produits antiparasitaires et ses règlements d'application

Loi sur les aliments et drogues et ses règlements d'application

Documents d'orientation connexes de l'ARLA

Lignes directrices pour les permis de recherche sur les antiparasitaires microbiens

Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des pesticides chimiques

Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des herbicides et des substances de croissance

Évaluation des avantages économiques des pesticides

Lignes directrices pour l'évaluation de l'efficacité des fongicides, des bactéricides et des nématocides

Politique sur la gestion des demandes d'homologation

Bonnes pratiques de laboratoire

Sommaires exhaustifs des données

Instructions et présentation d'une demande d'homologation complète pour les produits antiparasitaires (à paraître)

Autres publications d'intérêt

International Commission on Microbiological Specifications for Foods (ICMSF). 1978. *Microorganisms in Foods, 1. Their Significance and Methods of Enumeration*. 2nd Edition. International Commission on Microbiological Specifications for Foods. University of Toronto Press, Toronto (ISBN 0-8020-2293-6).

International Commission on Microbiological Specifications for Foods (ICMSF). 1986. *Microorganisms in Foods, 2. Sampling for Microbiological Analysis. Principles and Specific Applications*, 2nd Edition. International Commission on Microbiological Specifications for Foods. University of Toronto Press, Toronto (ISBN 0-8020-5693-8).

Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° A-404, Irritation/Corrosion dermique aiguë, 1993.

Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire (2^e édition, 1996, Santé Canada, Ottawa, Ontario, ISBN : 0-662-24214-9).

OECD. 2014. *OECD Issue Paper on Microbial Contaminants Limits for Microbial Pest Control Products*, Series on Pesticides and Biocides, No. 65, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264221642-en>.

OECD. 2018a. Working Document on the Risk Assessment of Secondary Metabolites of Microbial Biocontrol Agents Series on Pesticides No. 98. 21 November 2018. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mon\(2018\)33&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mon(2018)33&doclanguage=en).