

**Résumé de l'évaluation des risques réalisée en vertu du
Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)
Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)
NSN 16936 : Finalyse^{MC} EC**

Décision réglementaire

En vertu de la partie 6 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE [1999]) et de son *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)* [RRSN (O)], le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé ont évalué les renseignements concernant l'organisme déclaré et ont déterminé qu'il n'est pas soupçonné d'être nocif pour l'environnement canadien ni pour la santé humaine aux termes de l'article 64 de la LCPE (1999)¹ lorsqu'il est importé en vue d'être introduit dans l'environnement partout au Canada. Par conséquent, l'importation du produit Finalyse^{MC} EC peut être effectuée à cette fin après le 28 décembre 2012.

Annexe du RRSN (O) : 1

Identification de l'organisme: Finalyse^{MC} EC (produit contenant le microorganisme déclaré);
les noms du genre et de l'espèce sont confidentiels.

Déclarant: Elanco Canada, 150 Research Lane, Guelph (Ontario) Canada

Date de la décision: 28 décembre 2012

Utilisation proposée: Agent technologique utilisé en usine, conçu pour réduire le nombre de bactéries *Escherichia coli* (*E. coli*) pathogènes sur la peau des bovins

IDENTIFICATION / HISTORIQUE DE LA SOUCHE / MODIFICATIONS GÉNÉTIQUES

Le microorganisme déclaré présent dans le produit Finalyse^{MC} EC est un bactériophage d'origine naturelle. Les bactériophages sont des virus qui infectent les bactéries en se liant à des récepteurs spécifiques de la paroi cellulaire, en injectant leur ADN dans la cellule bactérienne et en induisant la réplication des particules virales suivi de la lyse de cette cellule. Le microorganisme déclaré a été isolé d'eaux usées recyclées provenant d'une usine de transformation du bœuf en Arkansas, aux États-Unis, à l'aide d'une culture active d'*E. coli*.

Le déclarant a identifié le microorganisme déclaré à l'aide du séquençage du génome entier. La classification de la souche déclarée a été établie d'après les caractéristiques distinctives de ce bactériophage.

¹ Conformément à l'article 64 de la LCPE (1999), est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à : a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique; b) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie; c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

EXAMEN DES DANGERS

Danger environnemental

Les bactériophages sont généralement répandus dans la nature et sont présents dans les eaux usées ainsi que les eaux marines (Zhao *et coll.*, 2009). On estime que la biosphère abrite un nombre supérieur ou égal à 10^{30} particules de phage. En 2006, le United States Department of Agriculture Food Safety and Inspection Service (USDAFSIS) a publié une lettre de non-objection à l'utilisation de bactériophages ciblant *E. coli* sur la peau d'animaux vivants, avant leur abattage, dans les établissements de transformation du bœuf. Finalyse^{MC} EC est utilisé à cette fin aux États-Unis depuis 2009 et aucun effet indésirable n'a été signalé.

Les dangers environnementaux liés au microorganisme déclaré ont été évalués en fonction de multiples facteurs, dont ses propriétés biologiques et écologiques, les antécédents d'utilisation sans danger, le transfert horizontal de gènes, la pathogénicité/toxicité et d'autres effets écologiques. Le bactériophage déclaré est un organisme d'origine naturelle qui n'a subi aucune modification génétique subséquente. Sa gamme d'hôtes bactériens est restreinte et ceux-ci ont été entièrement identifiés. Le bactériophage est exclusivement lytique (incapable de lysogénie) et ne comporte aucune séquence préoccupante connue. Il n'a pas été démontré qu'il était pathogène ou toxique pour les animaux, les champignons ou les végétaux, et il ne devrait avoir d'autres effets nocifs sur l'environnement que causé la mort de certaines bactéries.

Par conséquent, le risque que le microorganisme déclaré cause des effets indésirables sur l'environnement, la préservation de celui-ci ou sa diversité biologique a été jugée faible.

Danger pour la santé humaine

De façon générale, les bactériophages ont une gamme d'hôtes très restreinte, et il a été démontré que le phage contenu dans le produit Finalyse^{MC} EC n'infecte que certains sérotypes pathogènes d'*E. coli*. Malgré l'omniprésence des bactériophages dans l'environnement et dans la microflore humaine, aucun cas d'infection ou de toxicité n'a été signalé dans la littérature. Aucun effet indésirable n'a été recensé lors des essais cliniques utilisant des bactériophages, ni au cours des décennies d'utilisation de phages chez les humains comme traitement antimicrobien ni dans les essais de toxicité normalisés chez les modèles animaux utilisant Finalyse^{MC} EC (Summers, 2001; Merrill *et coll.*, 2003; Sulakvelidze et Kutter, 2005; Burrowes *et coll.*, 2011).

Étant donné que les bactériophages s'attaquent aux bactéries, ils pourraient perturber la microflore humaine normale. Les essais cliniques présentés dans la littérature indiquent que l'administration orale de bactériophages n'a aucun effet sur la microflore humaine, y compris les souches commensales d'*E. coli*. En outre, le déclarant a fourni des données d'analyse montrant que les bactéries commensales prédominantes de l'intestin humain ne sont pas sensibles au bactériophage déclaré.

Ainsi, on ne s'attend pas à ce que l'utilisation du microorganisme déclaré cause des effets défavorables chez la population générale. Le risque pour la santé humaine a été considéré comme faible.

EXAMEN DES ASPECTS LIÉS À L'EXPOSITION

Finalyse ^{MC} EC sera importé des États-Unis à un endroit au Canada, qui constituera le point de distribution canadien.

Environnement Canada a évalué le risque d'exposition environnemental et l'a jugé élevé vu que : i) le produit contenant le bactériophage déclaré est commercialisé avec un potentiel d'utilisation dans n'importe quel abattoir au Canada, et son utilisation à certains emplacements montre un profil de rejet d'une quantité moyenne à élevée, à une fréquence élevée et pendant une durée prolongée; ii) le risque de persistance de la souche déclarée dans l'environnement est inconnu, et des hypothèses prudentes ont été formulées à l'égard du risque de persistance, et iii) les autres utilisations possibles, comme le traitement des eaux usées, ne nécessiteront pas une nouvelle déclaration, puisque la souche déclarée est admissible à l'ajout à la Liste intérieure des substances et a donc déjà été évaluée dans le cadre de la présente déclaration. Ces utilisations pourraient aussi donner lieu à des cas de forte exposition, notamment en milieu aquatique.

Vu les utilisations proposées, l'évaluation de Santé Canada a permis de déterminer que l'exposition humaine potentielle est faible pour les raisons suivantes : i) le déclarant a fourni des données probantes indiquant que l'application des bactériophages sur la peau avant l'abattage ne contaminera pas les carcasses dépouillées et que le traitement au sel permet d'éliminer efficacement les bactériophages de la peau; de plus, il a été montré que les bactériophages contenus dans Finalyse ^{MC} EC ne pénètrent pas la peau; ii) les bactériophages se trouvant dans les liquides de ruissellement provenant de la pulvérisation du produit sur les animaux entreraient dans le flux des eaux usées, mais les phages devraient être éliminés efficacement dans les usines de traitement des eaux usées, de sorte que l'exposition au produit dans l'eau potable est peu probable; iii) en l'absence d'un hôte viable, les phages sont très sensibles aux conditions environnementales telles que la lumière ultraviolette, les températures extrêmes, le dessèchement, la prédation par les protozoaires ainsi que la digestion par des enzymes bactériennes. Par conséquent, les bactériophages ne devraient pas persister à des concentrations pouvant causer des effets nocifs sur la santé humaine.

D'autres utilisations potentielles telles qu'additif alimentaire, désinfectant ou produit pharmaceutique destinés à des utilisations dans les maisons ainsi que les institutions publiques ont également été prises en considération. Même si de grandes quantités de produit étaient appliquées dans les scénarios visant à assurer la salubrité des aliments, l'exposition à celui-ci serait limitée, car le bactériophage ne devrait pas persister dans les aliments en l'absence d'un hôte viable, et la cuisson ainsi que la réfrigération devraient éliminer efficacement les phages dans les aliments traités. L'exposition humaine indirecte provenant des utilisations potentielles a été considérée comme étant modérée puisque le bactériophage n'est pas susceptible de persister dans l'environnement en l'absence d'un hôte viable. L'exposition humaine directe provenant de des utilisations potentielles du microorganisme déclaré pourrait être élevée, mais une telle exposition ferait l'objet d'une évaluation conformément à la *Loi sur les aliments et drogues*.

CONCLUSION DE L'ÉVALUATION DES RISQUES / DÉCISION RÉGLEMENTAIRE

En se basant sur les considérations ci-dessus liées aux risques et à l'exposition, Environnement Canada et Santé Canada ont conclu dans leur évaluation des risques que le microorganisme déclaré contenu dans le produit Finalyse^{MC} EC ne devrait pas causer d'effet nocif pour l'environnement ou la santé humaine au Canada, conformément à l'article 64 de la LCPE (1999).

Selon la présente évaluation des risques, la substance est admissible à l'ajout à la Liste intérieure des substances.

RÉFÉRENCES

Veuillez noter que cette liste de références est partielle pour des raisons de confidentialité.

Burrowes, B., Harper, D.R., Andersen, J., McConville, M., and Enright, M.C. 2011. Bacteriophage therapy: potential uses in the control of antibiotic-resistant pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9, 775-85.

Denis, F. A., 1975. Contamination of shellfish with strains of *Pseudomonas aeruginosa* and specific bacteriophages. *Can J Microbiol.* 21, 1055-1057.

Merril, C.R., Scholl, D., and Adhya, S.L. 2003. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2, 489-497.

Sulakvelidze, A., and Kutter, E. 2005. Bacteriophage therapy in humans. In *Bacteriophages: biology and applications*, Kutter, Elizabeth, and Sulakvelidze, Alexander eds., (Boca Raton, FL: CRC Press) pp. 381-436.

Summers, W.C. 2001. Bacteriophage therapy. *Annu. Rev. Microbiol.* 55, 437-451.

Whitman, P.A. and Marshall R.T. 1971. Isolation of psychrophilic bacteriophage host systems from refrigerated food products. *Appl Microbiol* 22, 220-223.

Zhao, Y., Wang, K., Jiao, N., and Chen, F. 2009. Genome sequences of two novel phages infecting marine roseobacters. *Environ. Microbiol.* 11, 2055-2064.