

Direction de l'évaluation des produits réglementés (DEPR)

Comité d'experts spécialisé « Substances et produits biocides »

Procès-verbal de la réunion du 20 juin 2019

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présent(e)s :

Experts membres du collectif :

- Alain AYMARD
- Jean-Marc BERJEAUD
- Jean-Christophe CAHUZAC
- Georges DE SOUSA
- Philippe HARTEMANN (après-midi)
- Claire HELLIO
- Vincent RICHARD

Coordination scientifique de l'Anses :

- Unité de coordination biocides, DEPR

Etaient excusé(e)s, parmi les membres du collectif d'experts :

- Olivier ADAM



- Romain BONAFOS
- Emmanuel COMOY
- James DEVILLERS
- Annick VENANT

Présidence

G. DE SOUSA assure la présidence de la séance pour la journée.

1. Ordre du jour

Les expertises ayant fait l'objet d'une **finalisation** et d'une **adoption des conclusions** sont les suivantes :

1. Demande de première AMM¹ de l'Union de la famille de produits C(M)IT/MIT AQUEOUS 1.5-15, à base de C(M)IT/MIT, TP6²,12³,13⁴ (Specialty Electronic Materials Switzerland GmbH)
2. Demande de première AMM du produit biocide ADVION FLY GRANULAR BAIT à base d'indoxacarbe, TP18⁵
3. Autosaisine 2016-12-438 relative à une expertise sur la résistance des biocides antimicrobiens (validation des conclusions des travaux du GT « résistance aux biocides antimicrobiens »)

2. Gestion des risques de conflits d'intérêts

Le président, après avoir vérifié en début de réunion que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit au regard des points de l'ordre du jour mentionnés ci-dessus.

Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré par les experts en début de séance, avec les points à l'ordre du jour.

Le quorum était atteint durant cette séance.

¹ Autorisation de mise sur le marché

²TP6 : produits de protection durant le stockage

³ TP12 : Produits anti-biofilm

⁴ TP13 : produits de protection des fluides de travail ou de coupe

⁵ TP18 : Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes.



3. Synthèse des débats, détail et explication des votes, y compris les positions divergentes

3.1- Demande de première AMM de l'Union de la famille de produits C(M)IT/MIT AQUEOUS 1.5-15, à base de C(M)IT/MIT, TP6,12,13 (Specialty Electronic Materials Switzerland GmbH)

Présentation de la demande et discussions

L'Anses présente le dossier et les objectifs attendus à la séance du jour.

Il est à noter que **dans le cas des demandes d'AMM de l'Union, la décision d'AMM n'est pas délivrée par l'Anses mais par la Commission européenne.**

Il s'agit d'une demande d'AMM de l'Union pour une famille de produits à base de C(M)IT/MIT, soutenue en TP 2, 4, 6, 11, 12 et 13 par Specialty Electronic Materials Switzerland GmbH (anciennement DOW EUROPE GmbH).

Il est souligné que s'agissant d'une AMM de l'Union, seul un PAR⁶ a été mis à disposition du CES en vue de la séance, à la différence des demandes d'AMM nationales pour lesquelles l'Anses prépare et transmet, en plus, un projet de conclusions d'évaluation en français.

A la séance du jour, les usages défendus en TP6, 12 et 13 sont présentés en vue d'une validation du CES. Les usages relevant des TP2, 4 et 11 seront examinés lors d'une séance ultérieure.

La famille est composée de 4 Meta-RCP⁷, incluant des produits à base de C(M)IT/MIT (3:1) présent dans une gamme de concentrations allant de 1,5 % à 15 % m/m.

Les produits de cette famille sont destinés à des usages exclusivement industriels en vue de leur ajout dans les articles à préserver, tandis que les articles finaux préservés avec les produits (i.e articles traités), seront utilisés par des professionnels et/ou par le grand public.

Les produits ne contiennent pas de substance préoccupante.

En TP6, il est proposé de présenter de façon détaillée au CES les conclusions de l'évaluation des risques pour les 2 sous-usages suivants, la même démarche méthodologique ayant été appliquée pour l'ensemble des autres sous-usages :

- Le sous-usage #9 : protection des produits phytopharmaceutiques/ fertilisants / biocides (usage professionnel : 10-30 mg/kg C(M)IT/MIT (3:1) dans le produit final) pour la section exposition/risque via l'alimentation.
- Le sous-usage #11 : préservation des produits de construction (usage professionnel : 14,9-30 mg/kg C(M)IT/MIT (3:1) dans le produit final) pour les sections efficacité, risque pour la santé humaine et risque pour l'environnement.

⁶ Product assessment report

⁷ Résumé des caractéristiques du produit



En TP12, 3 sous-usages sont revendiqués dans la demande pour lutter contre les bactéries, levures et champignons. L'Anses axe sa présentation sur le sous-usage #25 : Traitement antibiofilm lors du désencrage de la pâte et du papier.

Pour ce sous-usage, une gamme de doses de 1-14,9 g C(M)IT/MIT (3:1) / m³ d'eau est revendiquée, dans le cadre de traitement:

- Curatif : 10 - 14,9 g C(M)IT/MIT (3:1) / volume d'eau à traiter ;
- Préventif : 1 - 5 g C(M)IT/MIT (3:1) / volume d'eau à traiter.

En TP13, un seul usage est soutenu : # 28 – Produits pour contrôler la détérioration microbienne des fluides utilisés pour le travail ou le découpage du métal, du verre ou d'autres matériaux.

Pour cet usage, le produit est utilisé pour lutter contre les bactéries, levures et champignons à la dose de 10-14,9 g C(M)IT/MIT (3:1) / m³ de fluide, dans le cadre de traitement :

- Curatif: 14,9 g C(M)IT/MIT (3:1) / m³ de fluide à traiter ;
- Préventif: 10 g C(M)IT/MIT (3:1) / m³ de fluide à traiter.

Les données soumises pour soutenir ces sous-usages, les scénarios pris en compte dans l'évaluation et les résultats de cette dernière sont détaillés en CES.

En ce qui concerne le TP6, l'Anses présente les conclusions sur l'ensemble des sous-usages revendiqués par le pétitionnaire, même si seule l'évaluation des sous-usages #9 et #11 a été détaillée en séance.

A l'exception du sous-usage #9 dont l'évaluation du risque via l'alimentation ne peut être finalisée par manque de données permettant d'estimer l'exposition, des usages conformes sont identifiés pour tous les autres sous-usages TP6.

A noter que les usages proposés à l'autorisation par l'Anses ne reflètent pas systématiquement les revendications initiales du pétitionnaire (cibles, doses d'emploi, mesures de gestion proposées). Les conditions d'autorisation ont été ajustées sur la base des données soumises dans la demande, et de l'évaluation conduite par l'Anses. L'ensemble des sous-usages TP6 est concerné par des restrictions / mesures de gestion de risques communes, qui s'adressent aux différentes catégories d'utilisateurs.

A noter que pour le sous-usage # 6 (préservation des fluides utilisés dans la fabrication du papier, des textiles et du cuir), une mesure de gestion spécifique, issue de l'évaluation des risques pour l'environnement, est requise en plus des mesures communes ci-dessus : les fluides de traitement préservés doivent être utilisés dans les usines connectées à une station d'épuration (STEP) industrielle.

En TP12, seul l'usage présenté en CES aboutit à des usages conformes contre bactéries, champignons et levures dans le cadre de traitements préventifs et curatifs, aux doses d'application et avec les mesures de gestion spécifiées dans le PAR de la famille.

Les 2 autres sous-usages en TP12 sont considérés comme non conformes à l'issue de l'évaluation :

- Sous-usage # 26 Phase humide – processus fabrication de la pâte et du papier (risques inacceptables pour l'environnement) ;
- Sous-usage # 27 Système de traitement par osmose inverse (efficacité non démontrée).



L'usage évalué en TP13 est identifié comme conforme, contre bactéries et champignons uniquement, dans le cadre de traitements curatif et préventif aux doses revendiquées par le pétitionnaire. Des instructions d'utilisation et des mesures de gestion de risque complètent les conditions d'autorisation proposées en TP13 par l'Anses (voir PAR).

En TP6, un expert note que l'Anses n'a pas validé, pour certains sous-usages, une efficacité fongicide, alors que les champignons étaient une cible revendiquée initialement pour l'ensemble du TP6, au même titre que bactéries et levures. Cet expert demande s'il ne conviendrait pas de revenir vers le pétitionnaire, pour que l'activité fongicide soit également démontrée. En effet, l'emploi d'un autre conservateur serait nécessaire si une efficacité sur ces 3 cibles est recherchée, ce qui conduirait à cumuler plusieurs produits différents. L'Anses souligne qu'en TP6, il n'y a pas d'obligation de démontrer une efficacité contre des cibles spécifiques, contrairement aux désinfectants pour lesquels des exigences sont spécifiées dans le document guide « efficacité biocide » de l'ECHA⁸.

Un expert s'étonne qu'un seul scénario « pire-cas » ait été considéré pour évaluer l'exposition secondaire directe (i.e professionnels et non professionnels exposés lors de l'utilisation des produits conservés). L'expert souligne en effet que l'exposition pourra être différente selon le produit préservé qui est manipulé. La phase de préparation d'un ciment vendu sous forme de poudre (i.e sous-usage #11), en opposition à une peinture déjà vendue sous forme liquide (sous-usage #4), est citée par l'expert à titre d'exemple. L'Anses confirme que le scénario « peintures appliquées par pinceau ou rouleau » a été retenu comme « pire-cas » pour couvrir les autres sous usages en TP6. Ce scénario couvre bien l'usage de préparation et application d'un ciment, dans la mesure où un ciment liquide a été considéré. En effet, les ciments en poudre sont exclus car ils ne contiennent pas de conservateurs (seules les phases aqueuses nécessitent un traitement conservateur).

En environnement, un expert demande des précisions sur les paramètres pris en compte dans le scénario « pire-cas » lié à l'utilisation de peinture (sous-usage #4), qui couvre le sous-usage #11 détaillé en CES. Notamment, l'expert demande combien de maisons connectées à une même STEP, dans le scénario. L'Anses précise qu'il est considéré que 4000 maisons émettent des rejets de produits préservés à base de C(M)IT/MIT (3:1) vers la même STEP et le même jour, sur les 10 000 maisons connectées à une même STEP. L'expert note que même en considérant la totalité des maisons connectées (10 000), le scénario tient compte d'une STEP de faible capacité.

Un expert demande comment sont distingués, à la vente, les produits professionnels des produits pour le grand public. Un expert répond qu'a priori les produits à usage professionnel ne sont pas disponibles dans les points de vente pour le grand public.

Un expert s'interroge sur la pertinence de proposer à l'autorisation des taux d'application aboutissant des concentrations allant jusqu'à 50 mg/kg de C(M)IT/MIT (3:1) dans les produits préservés (usages professionnels), alors qu'une efficacité biocide à 15 mg/kg (correspondant au seuil de sensibilisation) est démontrée (usages amateurs). L'Anses indique que les revendications présentées par le pétitionnaire ont été évaluées. Les usages proposés à l'autorisation correspondent à ceux identifiés comme conformes à l'issue de l'évaluation (i.e risques acceptables et efficacité démontrée).

En TP12, un expert demande que lui soit clarifié le sous-usage # 27 « osmose inverse ». L'Anses indique que ce sous-usage est présenté dans différents TP revendiqués (TP6, 12 et 4). Il est prévu

8

https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/bpr_guidance_assessment_evaluation_part_vol_ii_part_bc_en.pdf/950efefa-f2bf-0b4a-a3fd-41c86daae468



que le sous-usage « osmose inverse » évalué en TP4 soit présenté au CES à une séance ultérieure. L'Anses propose donc à l'expert de patienter jusqu'à la séance où sera présenté l'usage, pour avoir tous les détails souhaités. L'expert n'y voit pas d'inconvénient.

Un expert indique que les tonnages (et donc les rejets) pris en compte dans le scénario d'émission pour l'environnement (ESD) TP12 pour évaluer le sous-usage #25, lui semblent sous-considérés. L'Anses répond qu'il s'agit des paramètres par défaut du scénario. Toutefois, les ESD peuvent être rediscutés au niveau européen s'il est considéré que certains paramètres sont obsolètes ou pas suffisamment pertinents. Un expert souligne que ce type d'usine (ie fabrication de papier) relève à priori des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE). Les boues issues du processus de désencrage de la pâte et du papier seront traitées sur site avant d'être rejetées vers l'environnement.

S'agissant de l'usage TP13, un expert demande si la qualité de l'eau entrant dans la composition des matrices testées en efficacité, a été contrôlée. L'expert souligne que l'eau peut être contaminée, ce qui, en plus des températures élevées intervenant durant le processus d'usinage, favoriserait la prolifération bactérienne. L'Anses indique qu'elle ne dispose pas de cette information car seul un fluide de coupe prêt à l'emploi, sans phase de dilution, a été testé dans les essais d'efficacité.

En ce qui concerne l'évaluation des risques pour l'environnement en TP13, un expert demande s'il est tenu compte de la dégradation de l'huile de coupe en phase de maintenance. En effet, l'expert indique que d'un point de vue chimique, la composition de l'huile usagée sera différente de l'huile au stade initial. L'Anses répond que l'évaluation ne tient pas compte de la dégradation de l'huile après utilisation. Seule la substance active a été prise en compte à sa concentration d'emploi, pour mener l'évaluation des risques.

Conclusions

Au final, des usages conformes sont identifiés au sein des 3 TP présentés de la famille C(M)IT/MIT AQUEOUS 1.5-15. Ces usages sont proposés à l'autorisation, dans les conditions d'emploi et avec les mesures de gestion de risques spécifiées dans le RCP de la famille de produits.

Les experts sont appelés à se prononcer sur les conclusions de l'évaluation de l'efficacité et des risques pour les produits de TP6, 12 et 13 de la famille.

A l'unanimité des experts présents, le CES valide les conclusions de l'Anses sur l'évaluation de l'efficacité et des risques des produits TP6, 12 et 13 de la famille C(M)IT/MIT AQUEOUS 1.5-15.

3.2- Demande de première AMM du produit biocide ADVION FLY GRANULAR BAIT à base d'indoxacarbe, TP18

Présentation de la demande et discussions

L'Anses présente la demande à examiner.

Il s'agit d'une demande de première AMM en France pour le produit biocide ADVION FLY GRANULAR BAIT de la société SYNGENTA AGRO S.A.S.



Le produit biocide ADVION FLY GRANULAR BAIT est un TP18 destiné à lutter contre les mouches à base de 0,5 % d'indoxacarbe (pure)⁹. Le produit biocide est un appât prêt à l'emploi sous forme de granulés destiné à être appliqué dans des boîtes d'appât suspendues ou accrochées au mur, à l'intérieur et autour des bâtiments agricoles, résidentiels et commerciaux par des utilisateurs professionnels exclusivement.

Section physico-chimie

Les caractéristiques physico-chimiques du produit ADVION FLY GRANULAR BAIT sont considérées comme conformes dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP du produit. Les méthodes d'analyse sont considérées comme conformes.

Section efficacité

Les essais d'efficacité présentés dans la demande ont permis de valider les revendications telles que formulées par le demandeur, à savoir une efficacité contre les mouches domestiques (*Musca domestica*) et contre les mouches vertes et bleues (*Calliphora sp*), à la dose de 2 g / m² (1 boîte contenant 40 g de produit pour 20 m²).

Un expert demande, en ce qui concerne la dose d'application du produit, si une dose au m³ n'aurait pas été plus pertinente. L'Anses indique qu'une unité en surface est correcte, au regard du mode d'application du produit.

Un expert demande si les types de boîtes d'appâtage revendiqués par le demandeur (présentés en séance) sont vendus avec le produit en granulés. L'Anses indique que les 2 sont vendus séparément, mais confirme que le demandeur revendique bien une utilisation du produit dans ces types de boîtes d'appât spécifiques, i.e boîtes à suspendre ou à placer en hauteur, ou à fixer au mur.

Un expert s'interroge sur le test d'efficacité sur la mouche mis en oeuvre en boîte de pétris. Selon lui, les conditions du test ne reflètent pas les conditions réelles d'utilisation du produit. L'Anses précise que le test en question est un essai de laboratoire qui sert uniquement à tester le mode d'action du produit et déterminer des fourchettes de doses. Ce test n'est pas suffisant à lui seul pour démontrer l'efficacité du produit dans les conditions d'usage revendiquées.

Section toxicologie / santé humaine

Le produit est classé H317 : Sensibilisant cutanée, Cat.1B.

Il contient 2 substances préoccupantes du point de vue toxicologique : le dioxyde de silicium et le sorbate de potassium.

Aucun des co-formulants contenus dans les produits n'est identifié comme perturbateur endocrinien (PE).

Les scénarios pris en compte pour l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentés.

⁹ Directive 2009/87/CE de la Commission du 29 juillet 2009 modifiant la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil aux fins de l'inscription de l'indoxacarbe en tant que substance active à l'annexe I de ladite directive.



L'évaluation conduite par l'Anses permet d'identifier un risque acceptable pour le professionnel, avec les mesures suivantes permettant de limiter l'exposition :

- Port de gants;
- Eviter le contact avec la peau, les yeux et les objets et outils contaminés ;
- Proposition pour minimiser les phases manuelles : Placer l'appât dans la boîte d'appâtage à l'aide d'un dispositif de dosage gradué.

En termes d'exposition secondaire (le pire cas de l'enfant de 10 kg est considéré pour l'évaluation), le risque est acceptable moyennant la présence d'un amérissant dans le produit, et avec l'application de la mesure de gestion suivante « Le produit doit être placé hors de la portée des enfants (et des animaux) ».

Considérant les conditions d'emploi du produit, une contamination directe de l'alimentation n'est pas attendue. Par conséquent, une évaluation du risque alimentaire n'a pas été jugée pertinente. Pour éviter toute contamination alimentaire, la mesure de gestion suivante est toutefois proposée « Placer le produit à l'écart des aliments et boissons, y compris ceux pour animaux, ainsi que des ustensiles ou des surfaces qui entrent en contact avec ces derniers. »

Un expert soulève une remarque relative à la classification de l'indoxacarbe H372 : Risque avéré d'effets graves pour les organes (sang, système nerveux, cœur) à la suite d'expositions répétées ou prolongées, en lien avec l'identité de la substance active. L'indoxacarbe est en effet un mélange énantiomérique, composé des énantiomères (S) et (R) dans un rapport S:R de 75:25. Chaque énantiomère a un numéro CAS distinct: S-énantiomère: 173584-44-6 et R-énantiomère: 185608-75-7. Sur quoi porte exactement la classification H372 ? L'Anses précise que la classification H372 porte sur le mélange énantiomérique indoxacarbe (75:25) ainsi que le S-énantiomère, mais il est considéré que seul le S-énantiomère est actif (cet énantiomère correspond à la substance active pure). Ce mélange semble être inscrit dans le règlement (CE) n°1278/2008 avec le numéro CAS n° 144171-61-9. Il est ajouté que l'identité de l'indoxacarbe est un aspect que sera réexaminé au moment du renouvellement de l'approbation de la substance.

Section écotoxicologie / environnement

Le produit est classé H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme.

Il ne contient pas de substances préoccupantes du point de vue écotoxicologique ni de co-formulant identifié comme PE.

Les scénarios évalués en environnement sont présentés.

Le risque pour l'environnement est considéré acceptable avec l'application de la mesure de gestion suivante, destinée à protéger les milieux et les espèces non cibles « Lorsqu'elles sont utilisées à l'extérieur, les boîtes d'appâts doivent être conçues pour protéger le produit des intempéries et doivent être placées dans des zones à l'abri de l'humidité et des intempéries et hors de portée des animaux non-cibles ».



Un expert s'interroge sur une potentielle exposition des oiseaux lorsque le produit est utilisé dans la boîte d'appâtage simple (à suspendre en hauteur). Par ailleurs, l'expert s'interroge sur la stabilité du produit en présence d'humidité. L'Anses précise que le dispositif en question est revendiqué pour une utilisation en intérieur uniquement. En ce qui concerne la stabilité du produit en conditions humides, il est indiqué qu'elle n'est pas évaluée dans le cadre d'une demande d'AMM. Seules les propriétés du produit au stockage le sont.

Un expert demande si un lavage de la boîte d'appât est possible. L'Anses indique qu'un lavage de la boîte n'est pas prévu. En ce sens, aucune émission vers l'environnement n'a été considérée (tenant compte également, de la mesure de gestion de risque proposée ci avant, et de l'élimination des déchets de traitement en circuit de collecte approprié).

Un expert demande si l'AMM du produit ADVION FLY GRANULAR BAIT englobera aussi les 2 boîtes d'appâtage spécifiques dans lesquelles il est destiné à être utilisé. L'Anses précise que l'AMM porte sur le produit biocide uniquement. Les types de boîtes d'appât revendiquées par le pétitionnaire ne sont pas autorisées en tant que telles, toutefois les conditions de l'AMM spécifient l'usage autorisé et son mode d'application « Appât prêt à l'emploi sous forme de granulés destiné à être appliqué dans des boîtes d'appât spécifiquement adaptées à cet usage à l'intérieur et autour des bâtiments agricoles et d'élevages, résidentiels et commerciaux. »

Conclusions

Au final, les usages revendiqués du produit sont conformes au terme de l'évaluation dans les conditions d'emploi et avec les mesures de gestion de risques reportées dans le RCP du produit.

Les experts sont appelés à se prononcer sur les conclusions de l'évaluation de l'efficacité et des risques du produit.

A l'unanimité des experts présents, le CES valide les conclusions de l'Anses sur l'évaluation de l'efficacité et des risques du produit ADVION FLY GRANULAR BAIT à base d'indoxacarbe (

3.3- Autosaisine 2016-12-438 relative à une expertise sur la résistance des biocides antimicrobiens (validation des conclusions des travaux du GT « résistance aux biocides antimicrobiens »)

Présentation de la saisine et discussions

L'Anses s'est autosaisie le 9 novembre 2016 pour la réalisation d'une expertise relative à la résistance des biocides antimicrobiens.

Dans ce cadre, un groupe de travail (GT) composé de plusieurs membres du CES « substances et produit biocides » et présidé par l'un d'entre eux, ainsi que d'un expert extérieur au CES, a été constitué.

L'objectif de cette autosaisine est de proposer des démarches d'évaluation de la capacité des bactéries à développer une résistance et d'évaluation du niveau de leur résistance, en lien avec la diversité des usages couverts par la réglementation européenne sur les biocides. Ces démarches ne s'appliquent qu'aux biocides antibactériens et ne concernent que le développement de



résistances acquises.

Les travaux du GT « résistance aux biocides antimicrobiens » avaient déjà été discutés en CES à deux reprises, lors des séances du 21 février et du 28 mars 2019. A l'issue de ces séances, une validation des travaux du GT par le CES n'avait pas été possible.

Il s'agissait donc d'une troisième discussion en séance plénière, ayant pour objectif d'aboutir à une validation des travaux du GT par le CES.

Les débats relatifs à cette autosaisine lors des séances du 21 février et du 28 mars 2019, sont reportés dans le présent PV.

Séance du 21 février 2019

Le rapport d'expertise collective issu des travaux du GT, et l'avis relatif à cette expertise, étaient présentés à la séance du jour en vue d'une première discussion en CES.

L'objectif attendu était une validation des travaux du GT par le CES, à cette séance ou à l'issue d'un second passage en CES.

Le président du GT « Résistance aux antimicrobiens » expose l'objectif de cette autosaisine.

L'expertise comprend deux volets :

- (1) le développement d'une ou plusieurs approches méthodologiques dans le but d'évaluer le risque potentiel d'apparition de résistance ou / et de résistance croisée de bactéries suite à l'application de produits biocides à activité antibactérienne ;
- (2) la proposition d'une stratégie de gestion de la résistance.

La présentation en séance s'articule autour de la structure du rapport, et des différents chapitres qui le constituent.

Le développement de la résistance des bactéries présentes dans l'environnement, liée aux rejets dans l'environnement des produits biocides n'est pas traitée dans ce rapport car il ne correspond pas à une exigence réglementaire à satisfaire lors de la construction des dossiers de demande d'AMM.

Suite à la présentation du rapport, les experts du CES sont invités à réagir.

Un expert demande si la dose d'application du produit doit permettre de tuer les bactéries ou d'empêcher leur développement. Le président du GT indique que les deux sont possibles, tout dépend de la ou des revendication(s) supportée (s) pour le produit (bactéricide ou, et bactériostatique).

Un expert demande si les biofilms sont composés d'une seule espèce de bactéries. Si les biofilms ne sont pas composés que d'une seule espèce de bactéries, cela impacte-t-il l'activité biocide ? Un expert du GT confirme que les biofilms ne sont jamais composés d'une seule espèce de bactéries. En ce qui concerne le cas particulier des amibes, un expert indique qu'elles se nourrissent de bactéries, qui peuvent potentiellement être à l'origine de pathologies si elles sont relarguées par les amibes et inhalées par l'homme.

Un expert demande quel est l'intérêt de tester des doses sub-efficaces, considérant que dans le



cadre d'une demande d'AMM, le pétitionnaire va revendiquer une dose efficace de produit donc suffisante pour avoir l'effet biocide désiré. Le président du GT souligne l'importance de ne pas retenir que la ou les dose(s) d'emploi revendiquée(s) par le fabricant. L'importance et la complexité des milieux, équipements, matériels, ... à traiter font qu'un décalage inévitable existe entre les doses d'emploi et les doses d'impact au plus près des bactéries à détruire. De plus, pour certains usages, des rinçages des surfaces sont obligatoires. En conséquence, ces situations dites « pire-cas » (ou situations dégradées) ont besoin d'être envisagées reflétant au plus près les réalités du terrain. L'Anses note que des essais à doses « non actives » sont soumises dans certaines demandes d'AMM de produit, car elles sont requises par certaines normes.

Puis le projet d'avis relatif à l'expertise fait l'objet d'une relecture commentée en séance.

Un expert demande si l'utilisation des biocides désinfectants a fait l'objet de nombreuses remontées de terrain liées à la résistance jusqu'alors. L'Anses souligne qu'encore peu d'AMM au titre du règlement UE 528/2012 (BPR) ont été délivrées pour des désinfectants. La nécessité par les utilisateurs d'informer le détenteur de l'AMM en cas d'inefficacité du traitement, qui est reporté dans le RCP des produits autorisés afin de contribuer au suivi du risque de résistance, est une mesure qui se met tout juste en place. A ce jour, aucune remontée en lien avec la résistance n'a été reportée avec des désinfectants autorisés. L'Anses ajoute que pour les insecticides (TP18), ce type de recommandation liée à la nécessité d'avertir en cas d'inefficacité du traitement existe déjà. L'expérience acquise jusqu'ici avec les TP18, révèle que cette recommandation est difficile à mettre en œuvre en pratique. Une réflexion sur les voies d'amélioration possibles du suivi de la résistance est engagée.

Un expert note que l'avis est ciblé sur le stade d'autorisation des produits. Ne devrait-on pas prévoir des dispositions liées à la résistance dès le stade d'approbation des substances actives ? L'Anses indique que c'est déjà le cas. Certaines substances actives biocides, telles que les ammoniums quaternaires, font l'objet d'éléments d'attention reportés dans le rapport d'évaluation de la substance active (*Assessment report*), eu égard à la résistance. Ces éléments devront être pris en considération pour les AMM de produits.

Un expert s'interroge sur l'usage du terme « antimicrobien » dans l'autosaisine et préférerait le terme d'« antibactérien ». Le président du GT indique que les travaux de l'autosaisine ne s'intéressent qu'à l'activité antibactérienne. Le terme « antimicrobien » cité dans le rapport d'expertise et dans l'avis devrait être remplacé systématiquement par le terme « antibactérien » pour éviter toute confusion.

Cet expert demande si les bactériophages sont utilisés pour des usages biocide. Le président du GT répond que, jusqu'à aujourd'hui, il n'y a pas eu de dépôt de dossier substance active pour ce type de micro-organismes. Par contre, sur un plan international au-delà de l'Europe, des autorisations sont données en tant qu'auxiliaire technologique voire additifs alimentaires et que des usages pour traitements de surfaces sont parfois revendiqués.

L'Anses sollicite le CES sur la manière de refléter, dans l'avis, l'absence de consensus au sein du GT sur la définition de la « résistance ».

Un expert suggère de préciser le champ couvert par l'expertise (i.e résistance dans l'environnement exclue).

La notion de « situation dégradée » apparaissant dans l'avis fait l'objet de discussions en séance. Il est admis que ce terme est à expliciter et clarifier davantage, car il pourra paraître peu compréhensible pour les lecteurs de l'avis, tel que présenté actuellement. L'Anses indique que du fait des conditions de terrain et de la diversité des paramètres susceptibles d'intervenir sur l'efficacité d'un traitement, la dose d'emploi revendiquée pourra au final, ne pas être « efficace ». Mais dans un cadre réglementaire, le défaut d'efficacité (résistance) est *a priori* évalué à la dose d'emploi revendiquée. Un expert ajoute que la notion de situation dégradée est aussi à associer



aux défauts de maîtrise des procédures de traitement, qui peuvent être à l'origine de problèmes de résistance.

Puis le schéma décisionnel du rapport, reporté dans le projet d'avis, est discuté.

Il est demandé si l'apparition de résistance croisée est un phénomène exceptionnel, ou au contraire, une situation bien documentée. Existe-t-il un outil méthodologique pour mesurer la résistance croisée ? comment identifier une résistance « très faible » non significative ? Le président du GT indique que le phénomène de résistance croisée est connu et prouvé. C'est un phénomène sur lequel existe une riche bibliographie scientifique. En relation avec la résistance croisée, il est convenu qu'il sera nécessaire d'expliquer la référence aux « antibiotiques » introduite dans l'avis.

Un expert du GT ajoute que l'arbre décisionnel proposé vise à confirmer un phénomène d'adaptation. Sur ce point, il est noté que la stratégie proposée consiste à mesurer le niveau d'adaptation à un produit « X » et à un produit « Y » contenant une autre substance active différente du produit X, afin de vérifier si l'utilisation du produit X peut générer un phénomène de résistance croisée avec le produit Y. La question de la conséquence, au niveau réglementaire, en cas d'absence d'adaptation au produit X mais d'adaptation au produit Y, est soulevée en séance.

Un expert demande si plusieurs mécanismes de résistance peuvent être mis en œuvre pour développer une résistance. Le président du GT répond que cela est possible.

Cette présentation initiale des travaux du GT ayant suscité de nombreux commentaires en séance, il est proposé de prolonger la phase de consultation du CES à l'issue du CES, sous forme de consultation électronique.

Le CES pourra transmettre ses commentaires additionnels à l'Anses sur le rapport et le projet d'avis, jusqu'au 8 mars.

Une seconde discussion en vue d'une validation des travaux du GT sera envisagée à la séance du CES suivante (28 mars 2019).

Séance du 28 mars 2019

Cette seconde discussion avait pour objectifs de parvenir à un consensus sur les points majeurs laissés en suspens à l'issue de la dernière séance, et de procéder, si possible, à la validation des travaux du GT.

L'Anses propose une présentation axée sur les points ouverts à discuter à cette séance.

Le premier point à aborder portait sur le chapitre des définitions. L'objectif à cette séance était de parvenir à un accord sur les définitions de la résistance « en général » et de la résistance « en situation dégradée ». Le président du GT propose de parler de situation « pire-cas » au lieu de situation « dégradée », afin que cette notion soit plus compréhensible pour le lecteur. L'Anses interroge le CES sur la pertinence de conserver la définition de résistance en « situation dégradée » dans l'avis et le rapport. Après discussion, la nouvelle définition de la résistance en « situation dégradée » est validée par le CES. Cette définition sera conservée dans l'avis et le rapport.

Il est aussi accepté d'ajouter, dans le rapport uniquement, une définition de l'« adaptation » en note de bas de page.

En ce qui concerne la notion de « sensibilité réduite ou diminuée » qui apparaît dans l'avis, un expert souligne qu'elle n'est pas définie. Cette notion est-elle définie dans le rapport ? Auquel cas, il pourrait être pertinent d'ajouter dans l'avis un renvoi vers la définition disponible dans le rapport.



Un expert est d'avis qu'il faut définir ce terme dans l'avis, s'il est évoqué. Un des membres du GT suggère de conserver uniquement le terme de « résistance » dans l'avis, par souci de lisibilité de celui-ci, tandis que la définition de « sensibilité réduite ou diminuée » pourra être détaillée dans le rapport. Un expert demande si une diminution de sensibilité implique obligatoirement une résistance. Un membre du GT répond que oui, si l'on considère que la résistance peut être transitoire.

Au final, il est accepté de conserver, dans l'avis uniquement, le terme « sensibilité » dans les définitions et de le remplacer ailleurs par le terme de « résistance ». Les références à la « sensibilité réduite ou diminuée » figureront dans le rapport.

Puis l'arbre décisionnel développé dans le rapport (chapitre 5), et également reporté dans l'avis, est discuté.

Un expert s'interroge sur la nécessité de reporter dans la légende accompagnant l'arbre décisionnel, des paramètres (temps de contact, fréquence d'utilisation) précis pour la conduite des tests. Le président du GT explique qu'il s'agit d'un exemple concret qui a été pris pour mettre en application la méthodologie. Le rapport précise qu'il s'agit d'un exemple et non de paramètres obligatoires à mettre en œuvre.

Un expert note qu'il conviendrait de respecter le formalisme de construction d'un arbre décisionnel. Par ailleurs, l'expert note que d'après le schéma proposé, il est possible d'aboutir à une « non adaptation ». L'expert s'interroge sur le sens de cette conclusion. Le président du GT clarifie qu'en cas de « non adaptation », aucune résistance n'est attendue. Par conséquent, il est proposé d'ajouter une conclusion en fonction de la situation qui se présente.

Un expert suggère de clarifier à quoi correspondent les produits « X » et « Y » du schéma d'arbre décisionnel. Cet expert demande par ailleurs à qui s'adresse cette méthodologie et dans quel contexte il est attendu qu'elle soit utilisée. L'Anses répond que cet arbre décisionnel pourrait être utilisé dans le cadre des demandes d'AMM de produits. L'expert souligne que la mise en œuvre de cet arbre décisionnel lui paraît complexe en pratique. En outre, cet expert note que l'arbre décisionnel aboutit à un seul type de résistance, alors qu'il faudrait selon lui distinguer les situations conduisant à une résistance croisée. Un membre du GT indique que c'est une conclusion possible mais que l'arbre décisionnel ne présente pas tous les cas potentiels. Un expert suggère alors de préciser qu'il s'agit d'un arbre de décision « simplifié », qui n'a pas pour vocation à décrire de façon exhaustive tous les cas envisageables.

La stratégie de l'arbre décisionnel ayant aussi pour objectif de vérifier la possibilité de générer un phénomène de résistance croisée, l'Anses souhaitait solliciter l'avis du CES sur :

- la nécessité de tester d'autres substances actives biocides ou antibiotiques dans tous les cas (i.e même si la résistance à la substance active « X » de référence n'a pas été observée) ;
- les substances actives biocides et antibiotiques qu'il conviendrait de tester, le cas échéant.

Un expert indique qu'il paraît difficile d'exiger qu'un pétitionnaire fournisse des tests sur tout un panel de substances actives et antibiotiques, si la résistance à la substance active « X » n'a pas été observée.

L'Anses souligne que le BPR prévoit de vérifier l'existence de résistances croisées. Toutefois, il est noté que cela suppose à la base l'existence d'une résistance à la substance active « X ».

Au final, les questions de l'applicabilité de la stratégie proposée dans le cadre d'une demande d'AMM et de la conséquence, au niveau réglementaire, en cas d'absence d'adaptation au produit X (i.e produit objet de la demande d'AMM) mais d'adaptation à un produit « Y », se posent et mériteront des réflexions additionnelles.



Il est conclu que l'arbre décisionnel ne peut être validé en l'état actuel et nécessitera des discussions additionnelles.

A l'issue de cette seconde discussion en séance, un certain nombre de points en suspens reste toujours ouvert. L'arbre décisionnel, en particulier, nécessitera d'être retravaillé avec les membres du GT. L'Anses étudiera la solution la plus adéquate pour finaliser le travail du GT, avant d'envisager une nouvelle discussion en séance plénière du CES.

Séance du 20 juin 2019

Pour cette troisième discussion en réunion plénière, une version révisée du projet d'avis et de rapport sur les travaux du GT, avait été transmise en vue d'une validation.

Ces documents révisés résultaient des échanges et contributions successifs au CES du 28 mars, entre les membres du GT, le président du CES, et l'équipe de l'Anses en charge de cette autosaisine.

Les principales révisions apportées aux documents sont présentées en séance par l'Anses. Aucune remarque particulière n'est formulée par le CES.

Le consensus recherché par l'Anses ayant été trouvé, il est proposé aux experts de procéder à la validation des travaux du GT.

Conclusions

Les experts sont appelés à se prononcer sur le projet d'avis relatif à la « résistance aux biocides antimicrobiens » et de rapport du GT « résistance aux antimicrobiens » afférent.

A l'unanimité des experts présents, le CES valide le projet d'avis et le rapport du GT sur la résistance aux antimicrobiens.