

Maisons-Alfort, le 13 novembre 2020

Conclusions de l'évaluation relatives à la demande d'autorisation de mise sur le marché de la société MONSANTO SAS pour le produit B-370

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a notamment pour missions l'évaluation ainsi que la délivrance des décisions relatives aux autorisations de mise sur le marché (AMM) des matières fertilisantes, des adjuvants pour matières fertilisantes et des supports de culture.

Les « conclusions de l'évaluation » portent sur l'évaluation des effets que l'utilisation des matières fertilisantes, des adjuvants pour matières fertilisantes et des supports de culture peuvent présenter pour la santé humaine, la santé animale et pour l'environnement ainsi que sur l'évaluation de leur efficacité au regard des effets revendiqués dans les conditions d'emploi prescrites.

Le présent document ne constitue pas une décision.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

L'Anses a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de la société MONSANTO SAS pour le produit B-370.

La production du produit B-370 est actuellement en phase pilote.

Le produit B-370 est composé de lipo-chitoooligosaccharide (LCO) SP104 et se présente sous forme d'une solution à diluer avant utilisation en traitement des semences de blé.

Les effets revendiqués par le demandeur pour le produit B-370 concernent la stimulation de la germination des spores mycorhiziennes et l'augmentation du potentiel de rendement du blé.

Les caractéristiques garanties et l'usage revendiqué par le demandeur pour le produit B-370 sont présentés en annexe 1.

L'évaluation de la présente demande est fondée sur l'examen par la Direction d'évaluation des produits réglementés (DEPR) du dossier déposé à l'Anses pour cet additif agronomique, conformément aux dispositions du code rural et de la pêche maritime¹ et sur la base des recommandations proposées dans la « Note d'information aux pétitionnaires concernant l'homologation des MFSC² »

Les données prises en considération sont celles soumises par le demandeur et jugées valides par la DEPR, ainsi que l'ensemble des éléments dont la DEPR a eu connaissance. Les conclusions relatives à la conformité des éléments présentés se réfèrent aux critères définis dans le « Guide pour la constitution des dossiers de demande d'homologation Matières fertilisantes - Supports de culture » (formulaire cerfa n° 50644#01), sous réserve de l'utilisation des matières fertilisantes, des adjuvants pour matières fertilisantes et des supports de culture dans le respect des bonnes pratiques agricoles.

Lorsque des données complémentaires sont identifiées comme nécessaires, celles-ci sont détaillées à la fin des conclusions.

¹ Les principes de la mise sur le marché des matières fertilisantes, des adjuvants pour matières fertilisantes et des supports de culture sont définis dans le chapitre V du titre V du livre II du code rural et de la pêche maritime.

² Note d'information aux pétitionnaires concernant l'homologation des matières fertilisantes et supports de culture (MFSC) : Etat des exigences scientifiques - 1 août 2013.

SYNTHESE DE L'EVALUATION

Après évaluation de la demande et avec l'accord du Comité d'experts spécialisé "Matières Fertilisantes et Supports de Culture", réuni le 10 septembre 2019, 5 novembre 2019, 25 juin 2020 et 8 septembre 2020, la Direction d'évaluation des produits réglementés émet les conclusions suivantes.

CONCLUSIONS RELATIVES A LA CARACTERISATION DU PRODUIT ET A LA QUALITE DE LA PRODUCTION

Caractérisation et procédé de fabrication

Les spécifications du produit B-370 telles que décrites sur le formulaire cerfa n° 11385 et la fiche d'information permettent de le caractériser et sont conformes aux dispositions réglementaires.

Le procédé de production du produit B-370 repose sur le mélange des matières premières [lipochitoooligosaccharide (LCO) SP104, conservateurs et ajusteurs de pH] à pH contrôlé. Les LCO sont produits par un procédé de fermentation microbienne. Chaque lot de production industrielle correspondra à un volume compris entre 1136 L et 4542 L.

Le système de management de la qualité de la fabrication et de la traçabilité des matières premières et des lots de production est décrit de manière complète et considéré comme satisfaisant. Le site de fabrication est certifié ISO 9001 : 2008 pour la conception, le développement et la production de produits de protection des plantes et de biostimulants pour l'agriculture. La gestion des non-conformités est pertinente.

Les attestations croisées de fourniture et d'approvisionnement sont présentées de manière exhaustive pour ce qui concerne les sources des matières premières. Toute autre provenance correspondrait à un changement de composition et nécessiterait une évaluation complémentaire.

Les matières premières, ainsi que le procédé de fabrication, ne présentent pas de dangers physico-chimiques particuliers.

Méthodes d'échantillonnage et d'analyse

Le produit n'étant pas encore commercialisé, les échantillons utilisés pour les essais, les analyses de caractérisation et les études de stabilité proviennent de lots fabriqués spécifiquement à cet effet. Il n'y a pas à proprement dit d'échantillonnage sur un lot existant. Toutefois, un récapitulatif des échantillons utilisés au cours des différentes études avec les dates de production et de prélèvement, les volumes prélevés ainsi que l'analyse concernée par échantillon, ont été présentés dans le dossier technique.

Les méthodes d'analyse mises en œuvre pour la caractérisation du produit n'ont pas toutes été effectuées par un laboratoire accrédité par le COFRAC³ sur le programme 108 ou par un organisme reconnu équivalent ISO 17025 : 2005 sur un programme comparable. Ces méthodes sont jugées acceptables.

La méthode de détermination du LCO dans le produit B-370 est considérée comme acceptable.

Une méthode pour la détection d'ADN dans les LCO a été fournie et est considérée acceptable et en accord avec la limite de détection d'ADN recombinants selon l'EFSA⁴.

Il est rappelé que, aux écarts admissibles⁵ près, la conformité de chaque unité de commercialisation de la matière fertilisante aux teneurs garanties sur l'étiquette est requise, et que ces écarts admissibles ne peuvent pas être utilisés de manière systématique.

³ COFRAC = Comité Français d'Accréditation

⁴ EFSA = Autorité européenne de sécurité des aliments

⁵ Arrêté du 7 juillet 2005 relatif aux écarts admissibles en ce qui concerne les matières fertilisantes et les supports de culture

Constance de composition

La constance de composition du produit B-370 relative à l'élément de marquage obligatoire LCO, réalisée sur des lots de petits volumes fabriqués en laboratoire, est convenablement établie.

Les données de l'étude de stabilité montrent que le produit conditionné en bouteille en PEHD⁶ de 1 L est stable sur 3 ans dans les conditions de stockage préconisées pour la production industrielle (stockage dans un endroit frais, à l'abri de la lumière du soleil et de source directe de chaleur). Cette étude couvre la durée de stockage revendiquée de 2 ans.

Le produit se présentant sous forme d'une solution, il n'est pas attendu de variation de l'homogénéité entre la production pilote et la production industrielle. Il conviendra de confirmer l'invariabilité et la stabilité du produit B-370 sur la production industrielle.

CONCLUSIONS RELATIVES AUX PROPRIETES TOXICOLOGIQUES ET A L'EXPOSITION DE L'OPERATEUR

Profil toxicologique

Certaines des matières premières composant le produit B-370 disposent d'un classement harmonisé au sens du règlement (CE) n° 1272/2008⁷. Seule la teneur en 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one dans le produit B-370 entraîne sa classification H317.

Analyses réglementaires

Les teneurs en éléments traces métalliques (As, Cd, Cr, Cu, Hg, Ni, Pb, Se, Zn) permettent de respecter les critères d'innocuité⁸ pour l'autorisation de mise sur le marché des matières fertilisantes dans les conditions d'emploi préconisées.

Les teneurs en composés traces organiques (fluoranthène, benzo(a)pyrène, benzo(b)fluoranthène et 7 PCBs⁹) n'ont pas été mesurées. Cependant, compte tenu de la nature des matières premières et du procédé de fabrication, il n'est pas attendu de contamination du produit par des micropolluants organiques.

Les analyses microbiologiques effectuées sur un seul échantillon montrent que le produit B-370 respecte, par rapport à la culture revendiquée, l'ensemble des valeurs microbiologiques de référence⁶.

Etudes toxicologiques, autres analyses

Aucun essai de toxicologie n'a été réalisé sur le produit B-370.

Classement et conditions d'emploi proposés

La classification toxicologique du produit B-370, déterminée au regard de la classification des matières premières ainsi que de leurs teneurs dans le produit fini, est, au sens du règlement (CE) n° 1272/2008 : **H317** (Peut provoquer une allergie cutanée).

Considérant l'ensemble des informations disponibles, des gants et un vêtement de protection appropriés devront être portés pendant préparation et application du produit .

CONCLUSIONS RELATIVES AUX RESIDUS ET A L'EXPOSITION DU CONSOMMATEUR

Compte tenu de la composition du produit, de la culture (blé), du mode d'apport (traitement de semences) et de la dose d'application (0,033 mL/kg de semences) revendiqués, il n'est pas attendu de risque pour le consommateur dans les conditions d'emploi préconisées.

CONCLUSIONS RELATIVES AU DEVENIR ET AU COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT ET A L'ECOTOXICITE

Aucun test d'écotoxicité, ni essai visant à mesurer l'effet environnemental du produit B-370 n'a été effectué. Toutefois, compte tenu du mode d'apport (traitement de semences) et de la composition du produit, l'exposition des organismes terrestres et aquatiques est considérée négligeable. De ce

⁶ PEHD : polyéthylène haute densité

⁷ Règlement (CE) n° 1272/2008 = Règlement du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

⁸ Tels que définis à l'Annexe VII du formulaire cerfa n° 50644#01 « Guide pour la constitution des dossiers de demande d'homologation Matières fertilisantes - Supports de culture »

⁹ PCB = polychlorobiphényle

fait, il n'est pas attendu de risque lié à l'application du produit B-370 pour les organismes terrestres et aquatiques dans les conditions d'emploi revendiquées.

Classement proposé

La classification du produit B-370 vis-à-vis de l'environnement, déterminée par calcul au regard de la classification des matières premières, de leurs teneurs dans le produit fini et des tests d'écotoxicité est, au sens du règlement (CE) n° 1272/2008 : sans classement.

CONCLUSIONS RELATIVES A L'EFFICACITE

Caractéristiques biologiques

Effets revendiqués

Les effets revendiqués par le demandeur pour le produit B-370 concernent la stimulation de la germination des spores mycorhiziennes et l'augmentation du potentiel de rendement du blé (formulaire cerfa n° 11385 du 1^{er} juin 2018).

Eléments relatifs à l'efficacité intrinsèque et au mode d'action

Les effets de B-370 sont basés sur la nature de ses éléments de composition : lipochitooligosaccharides (LCO).

Le mode d'action proposé par le demandeur pour le produit repose sur les données présentées dans des publications fournies dans le dossier technique. Les LCO sont synthétisés et libérés dans le sol par des micro-organismes symbiotes et sont les pivots de l'association symbiotique entre les plantes et les inoculants couramment utilisés en agriculture tels que *Bradyrhizobium spp.*, *Rhizobium spp.*, ou encore, *Mycorrhizae spp.* L'exposition des champignons mycorhiziens aux LCO permet une activité pré-symbiotique précoce et plus importante de ces organismes avec les plantes par rapport aux champignons mycorhiziens seuls. En particulier, la littérature disponible montre que ces LCO peuvent stimuler la colonisation de la racine de la plante par le champignon mycorhizien et améliorer le développement des racines.

Essais d'efficacité

Le demandeur présente 21 essais dans les conditions d'emploi préconisées. Les essais ont été conduits en France (10 essais), Italie (5 essais) et Espagne (6 essais), entre les années 2016 et 2017.

Les analyses statistiques de chacun de ces 21 essais considérés individuellement montrent uniquement deux différences significatives par rapport au nombre de plants ou de pousses par m², paramètres qui ne sont pas directement en rapport avec les effets revendiqués. Les différences de rendement par rapport au témoin non traité s'échelonnent de -2,9% à +14,8%, ce qui témoigne d'une grande variabilité. De plus, la plus forte augmentation est observée pour un essai où le rendement du témoin est faible (41,2 qx/ha).

Une analyse statistique conduite sur le regroupement des 10 essais français ne met en évidence aucun effet significatif du produit B-370 sur le rendement du blé par rapport au témoin non traité.

Le demandeur propose une analyse statistique menée sur le regroupement de l'ensemble des essais européens, sur la base d'un modèle linéaire mixte.

Ce type de modèle est acceptable pour l'analyse d'un tel regroupement d'essais. Tels que présentés, les résultats montrent un effet significatif du produit B-370 sur le rendement. Néanmoins, l'analyse des résidus montre quelques valeurs anormalement élevées, notamment celle correspondant à la cinquième répétition de l'essai « Perez & Valencia 2017 », pour le produit B-370. L'analyse statistique, conduite sur le même modèle mais en enlevant cette seule valeur, amène à un résultat non significatif, tout en améliorant la qualité de l'ajustement du modèle.

La revendication relative à l'amélioration du rendement n'est donc pas considérée comme soutenue.

Par ailleurs, dans ces essais, aucune mesure relative à la stimulation de la germination de spores mycorhiziennes n'a été effectuée et aucun essai spécifique permettant de soutenir cet effet n'a été soumis.

Conclusions sur le mode d'emploi

Le mode d'emploi indiqué est suffisant pour permettre une bonne utilisation du produit.

Conclusions sur les revendications et la dénomination de classe et de type

Les données d'efficacité soumises ne permettent pas de soutenir l'effet relatif à l'augmentation du potentiel de rendement du blé. Par ailleurs, aucun essai n'a été soumis permettant de soutenir l'effet relatif à la stimulation de la germination des spores mycorhiziennes.

La dénomination de classe et de type proposée pourrait être : « Matière fertilisante » - « Solution de lipo-chitooligosaccharide SP104 ».

SYNTHESE DES RESULTATS DE L'EVALUATION

En se fondant sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de cette demande conformément aux dispositions réglementaires nationales, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont elle a eu connaissance, la Direction d'évaluation des produits réglementés estime que :

- A.** La caractérisation et la constance de composition du produit B-370, étudiées sur des lots de petits volumes fabriqués en laboratoire, sont convenablement établies pour le paramètre de marquage obligatoire LCO.

Les données de l'étude de stabilité montrent que le produit conditionné en bouteille en PEHD de 1 L est stable sur 3 ans dans les conditions de stockage préconisées pour la production industrielle (stockage dans un endroit frais, à l'abri de la lumière du soleil et de source directe de chaleur). Cette étude couvre la durée de stockage revendiquée de 2 ans.

Il conviendra toutefois de confirmer l'invariabilité et la stabilité du produit B-370 sur la production industrielle.

- B.** Dans le cadre de l'usage retenu et dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous, le produit B-370 est considéré comme conforme aux dispositions réglementaires pour les contaminants chimiques et biologiques pour lesquels il existe une valeur de référence.

Par ailleurs, considérant l'ensemble des éléments disponibles, aucun effet néfaste pour l'homme ou l'environnement lié à l'utilisation du produit B-370 n'est attendu pour les usages retenus et dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

- C.** Les données d'efficacité soumises ne permettent pas de soutenir l'effet relatif à l'augmentation du potentiel de rendement du blé. Par ailleurs, aucun essai n'a été soumis permettant de soutenir l'effet relatif à la stimulation de la germination des spores mycorhiziennes.

La dénomination de classe et de type proposée pourrait être : « Matière fertilisante » - « Solution de lipo-chitooligosaccharide SP104 ».

CONCLUSIONS

La conformité ou l'absence de conformité aux dispositions réglementaires nationales, **dans les conditions d'étiquetage et d'emploi décrites aux points II et IV et des compléments d'information et suivis de production listés au point V**, est précisée ci-après.

I. Usages : résultats de l'évaluation pour une autorisation de mise sur le marché du produit B-370

| Culture | Dose par apport (mL/kg de semences) | Nombre d'apport par an | Mode d'apport | Epoque d'apport | Conclusion (commentaires) |
|---------|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|----------------------------------|
| Blé | 0,033 | 1 | Traitement de semences | Semis | Non conforme (Efficacité) |

II. Résultats de l'évaluation pour les éléments de marquage obligatoire pour une autorisation de mise sur le marché du produit B-370

| Paramètre déclarable retenu | Teneur garantie retenue (sur produit brut) |
|---------------------------------|---|
| Lipo-chitooligosaccharide SP104 | 2,5.10 ⁻⁵ % |

III. Classification du produit B-370 au sens du règlement (CE) n° 1272/2008

| Catégorie | Code H |
|--|--|
| Sensibilisation cutanée, catégorie 1 | H317 : Peut provoquer une allergie cutanée |
| Contient de la 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one. Peut produire une réaction allergique Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur | |

IV. Conditions d'emploi

Les conditions d'emploi précisées ci-dessous sont issues de l'évaluation, pour chaque section du dossier pour laquelle l'usage revendiqué pourrait ainsi être considéré comme conforme. Il convient de les reprendre et/ou de les adapter au regard des usages qui seront effectivement accordés.

Port de gants et vêtement de protection appropriés pendant préparation et application du produit .

Durée maximale de stockage avant utilisation : 2 ans dans des bouteilles en PEHD et dans les conditions de stockage préconisées (stockage dans un endroit frais, à l'abri de la lumière du soleil et de source directe de chaleur).

Mots-clés : B-370 - Lipo-chitooligosaccharide (LCO) SP104 - traitement semences - blé - FSIM.

ANNEXE 1

Caractéristiques revendiquées par le demandeur pour une autorisation de mise sur le marché du produit B-370

| Paramètres déclarables | Teneurs garanties selon la déclaration du demandeur (sur produit brut) |
|---------------------------------|--|
| Matières sèche | 0,28% |
| Lipo-chitooligosaccharide SP104 | 2,5.10 ⁻⁵ % |

Usages revendiqués par le demandeur pour une autorisation de mise sur le marché du produit B-370

(Formulaire cerfa n° 11385 du 01/06/2018)

| Culture | Dose par apport (ml/kg de semences) | Nombre d'apport par an | Epoque d'apport |
|---------|-------------------------------------|------------------------|-----------------|
| Blé | 0,033 | 1 | Au semis |