

Maisons-Alfort, le 04/12/2017

Conclusions de l'évaluation relatives à une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation INTEGRAL PRO, à base de *Bacillus amyloliquefaciens* souche MBI 600, de la société BASF France S.A.S.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a notamment pour missions l'évaluation ainsi que la délivrance de la décision d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

*Les « conclusions de l'évaluation » portent uniquement sur l'évaluation des risques et des dangers que l'utilisation de ces produits peut présenter pour l'homme, l'animal ou l'environnement ainsi que sur l'évaluation de leur efficacité et de l'absence d'effets inacceptables sur les végétaux et produits végétaux.
Le présent document ne constitue pas une décision.*

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

L'Agence a accusé réception d'un dossier déposé par la société BASF France S.A.S. relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation INTEGRAL PRO pour un emploi par des utilisateurs professionnels.

La préparation INTEGRAL PRO est revendiquée comme un fongicide (en traitement de semences) et un stimulateur des défenses de la plante à base de 91,2 g/L (soit 2,2 10¹⁰ UFC¹/mL minimum) de *Bacillus amyloliquefaciens* MBI 600² se présentant sous la forme de liquide (FS), appliquée en traitement de semences. Les usages revendiqués (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés en annexe 1.

Ces conclusions sont fondées sur l'examen par la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés de l'Agence du dossier déposé pour cette préparation, conformément aux dispositions du règlement (CE) n°1107/2009³, de ses règlements d'application et de la réglementation nationale en vigueur.

Cette préparation a été évaluée par la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés dans le cadre de la procédure interzonale pour l'ensemble des Etats membres de l'Europe en tenant compte des usages pire-cas (principe du risque enveloppe⁴). Dans le cas où des mesures d'atténuation du risque sont proposées, elles sont adaptées aux usages revendiqués en France.

L'évaluation a donné lieu à la rédaction d'un « Registration Report » soumis à commentaire auprès des Etats membres et du demandeur avant finalisation et validation par la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés.

¹ UFC : Unité Formant Colonie

² RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2016/1429 DE LA COMMISSION du 26 août 2016 portant approbation de la substance active «*Bacillus amyloliquefaciens* souche MBI 600», conformément au règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et modifiant l'annexe du règlement d'exécution (UE) no 540/2011 de la Commission.

³ Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

⁴ SANCO document "risk envelope approach", European Commission (14 March 2011). Guidance document on the preparation and submission of dossiers for plant protection products according to the "risk envelope approach"; SANCO/11244/2011 rev. 5

Les conclusions de l'évaluation ci-dessous se rapportent à la partie A du « Registration Report » (en langue anglaise). C'est une synthèse de la demande d'autorisation, des résultats de l'évaluation et des conditions de l'autorisation proposée, que l'Agence rend publique sur son site internet.

Les données prises en compte dans l'évaluation sont celles qui ont été considérées comme valides, soit au niveau européen, soit par la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés. Les conclusions relatives à la conformité se réfèrent aux critères indiqués dans le règlement (UE) n°546/2011⁵. Lorsque des données complémentaires sont identifiées, celles-ci sont détaillées à la fin des conclusions.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Microorganismes et macroorganismes utiles aux végétaux", réuni le 11 mai 2017, la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés émet les conclusions suivantes.

SYNTHESE DES RESULTATS DE L'EVALUATION

En se fondant sur les principes uniformes définis dans le règlement (UE) n°546/2011, sur les conclusions de l'évaluation européenne de la substance active, sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de cette demande, les commentaires des Etats membres de la zone Sud de l'Europe ainsi que sur l'ensemble des-éléments dont elle a eu connaissance, la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés "Microorganismes et macroorganismes utiles aux végétaux", estime que :

- A.** Les caractéristiques physico-chimiques de la préparation INTEGRAL PRO ont été décrites et sont considérées comme conformes dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

Les méthodes d'analyse sont considérées comme conformes.

L'adresse de l'origine de la substance active microbienne (adresse du site de fabrication) n'est pas celle du site de fabrication autorisée au niveau européen. Seul le site autorisé au niveau européen devra être utilisé.

Sur la base de l'évaluation européenne de *Bacillus amyloliquefaciens* souche MBI 600, la fixation de valeurs de référence⁶ n'a pas été considérée comme nécessaire. Sur la base des informations disponibles, il n'est pas attendu de risques sanitaires pour les opérateurs⁷, les travailleurs⁷ dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

Toutefois, *Bacillus amyloliquefaciens* pouvant être responsable d'infections opportunistes, INTEGRAL PRO ne devrait pas être utilisé par des personnes fortement immunodéprimées ou sous traitement immunosupresseur.

⁵ Règlement (UE) n° 546/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques.

⁶ AOEL : (Acceptable Operator Exposure Level ou niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur) est la quantité maximale de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

⁷ Règlement (UE) N° 284/2013 de la Commission du 1er mars 2013 établissant les exigences en matière de données applicables aux produits phytopharmaceutiques, conformément au règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

Bacillus amyloliquefaciens MBI 600 est inscrit à l'Annexe IV du règlement (CE) n°396/2005⁸, qui regroupe les substances pour lesquelles il n'est pas nécessaire de fixer de limite maximale de résidus (LMR). L'ensemble des données montre qu'il n'est pas attendu de risque pour les consommateurs dans les conditions d'emploi de la préparation INTEGRAL PRO précisées ci-dessous.

La contamination des eaux souterraines par la souche MBI 600 de *Bacillus amyloliquefaciens* liée à l'utilisation de la préparation INTEGRAL PRO est considérée négligeable.

Les niveaux d'exposition estimés pour les espèces non-cibles terrestres et aquatiques liées à l'utilisation de la préparation INTEGRAL PRO sont inférieurs aux valeurs de toxicité de référence, pour chaque groupe d'organismes dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

- B. Le niveau d'efficacité de la préparation INTEGRAL PRO est variable et partiel pour les usages revendiqués. Toutefois, l'efficacité est considérée comme acceptable pour ce type de produit à base de micro-organismes. En l'absence de démonstration du mode d'action sur altises, il conviendra de fournir des éléments en post autorisation.

Le niveau de phytotoxicité de la préparation INTEGRAL PRO est considéré comme négligeable.

Les risques d'impact négatif sur le rendement, la qualité, la multiplication et les cultures suivantes sont considérés comme négligeables.

Le risque d'apparition ou de développement de résistance vis-à-vis de la souche MBI 600 de *Bacillus amyloliquefaciens* est considérée comme très faible.

CONCLUSIONS

En résumé, la conformité ou l'absence de conformité aux principes uniformes définis dans le règlement (UE) n°546/2011 est indiquée, usage par usage et sous réserve des conditions d'emploi décrites ci-après, dans le tableau suivant.

⁸ Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOCE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

I. Résultats de l'évaluation pour les usages revendiqués par le demandeur pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation INTEGRAL PRO

Usage(s) correspondant au catalogue des usages en vigueur au 1 ^{er} avril 2014 (a)	Dose d'emploi de la préparation	Nombre maximal d'applications (c)	Intervalle entre applications	Stade d'application	Délai avant récolte (DAR ⁹)	Conclusion (b)
15201201 – Crucifères oléagineuses * traitement semences * champignons autres que pythiacées <u>Portée de l'usage :</u> colza, navette <u>Cible visée :</u> <i>Phoma lingam</i> (<i>Leptosphaeria maculans</i>)	160 mL/q (correspondant à 3,52 10 ¹² UFC/q) 0,0128 L/ha (pour 8 kg de semences par ha)	1	-	BBCH ¹⁰ 00	F	Conforme Montré sur <i>phoma</i> (<i>Leptosphaeria maculans</i>)
A créer – Crucifères oléagineuses * traitement semences * Stimulation de Défenses des Plantes <u>Portée de l'usage :</u> colza, navette <u>Cibles visées :</u> <i>Psylliodes chrysocephala</i> et <i>Phyllotreta</i> sp.	160 mL/q (correspondant à 3,52 10 ¹² UFC/q) 0,0128 L/ha (pour 8 kg de semences par ha))	1	-	BBCH 00	F	Conforme Montré sur grosse altise (<i>Psylliodes chrysocephala</i>), et petite altise (<i>Phyllotreta</i> sp.)

Les lignes grisesées dans le tableau signalent que l'évaluation conduit à identifier un risque, que l'efficacité biologique n'a pas été démontrée ou bien qu'il n'a pas été possible de conclure avec les éléments disponibles. Dans la colonne « conclusion », est signalé le domaine de l'évaluation concerné.

(a) Arrêté du 26 mars 2014 relatif à la mise en œuvre du catalogue national des usages phytopharmaceutiques visés dans les décisions d'autorisation de mise sur le marché et de permis de commerce parallèle des produits phytopharmaceutiques et des adjuvants, JORF du 30 mars 2014.

(b) La conformité fait référence aux principes uniformes définis dans le règlement (UE) n°546/2011. Sauf mention explicite, cette conformité porte sur la culture de référence définie dans le catalogue. La compatibilité des LMR des cultures rattachées par le catalogue a été vérifiée. L'évaluation est non finalisée en l'absence ou par manque de données satisfaisant les critères d'évaluation.

(c) Nombre d'applications pour un cycle cultural par an ou à une fréquence indiquée dans les conditions d'emploi et par parcelle.

II. Classification de la préparation INTEGRAL PRO

Classification selon le règlement (CE) n° 1272/2008 ¹¹	
Catégorie	Code H
sans classement pour la santé humaine	-
sans classement pour l'environnement	-
Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur	

⁹ Le délai avant récolte (DAR) est le délai minimal autorisé entre le dernier traitement et la récolte d'une culture ; ce délai peut être défini soit en jours, soit par le stade de croissance de la culture lors de la dernière application (on parle alors de DAR F).

¹⁰ BBCH : code universel décimal permettant d'identifier le stade de croissance des cultures.

¹¹ Règlement (CE) n° 1272/2008 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, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

L'étiquette devra porter les mentions suivantes :

- Contient du *Bacillus amyloliquefaciens*. Peut provoquer des réactions de sensibilisation.
- Ne pas utiliser par des personnes fortement immunodéprimées ou sous traitement immunosupresseur.

La substance active *Bacillus amyloliquefaciens* MBI 600 est sans classement pour la santé humaine et l'environnement.

III. Conditions d'emploi

Les conditions d'emploi précisées ci-dessous sont issues de l'évaluation et de mesures de prévention, 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.

Pour l'opérateur¹², compte tenu de l'usage en traitement de semences, porter :

- **pendant le mélange/chargement + calibrage**
 - Gants certifiés EN 374-3 ;
 - Vêtement de travail polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
 - Combinaison de protection de catégorie III type 5/6 à porter par-dessus la combinaison précitée ;
 - Protections respiratoires certifiées : demi-masque certifié (EN 140) équipé d'un filtre P3 (EN143) ou A2P3 (EN 14387) ;
- OU
- Gants certifiés EN 374-3 ;
- Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
- Blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) ;
- Protections respiratoires certifiées : demi-masque certifié (EN 140) équipé d'un filtre P3 (EN143) ou A2P3 (EN 14387) ;
- **pendant l'ensachage**
 - Gants certifiés EN 374-2 à usage unique en cas d'intervention ;
 - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
 - Protections respiratoires certifiées : si le poste d'ensachage n'est pas équipé d'un système d'extraction des poussières, porter un demi-masque certifié (EN 140) équipé d'un filtre P3 (EN143) ou A2P3 (EN 14387) ;
- **pendant le nettoyage**
 - Gants certifiés EN 374-3 ;
 - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
 - Combinaison de protection de catégorie III type 5/6 ou blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) à porter par-dessus la combinaison précitée ;
 - Protections respiratoires certifiées : demi-masque certifié (EN 140) équipé d'un filtre P3 (EN143) ou A2P3 (EN 14387).

Pour le semeur, amené à manipuler les semences lors de la phase de semis, porter :

- **pendant le chargement du semoir**
 - Gants certifiés EN 374-3 ;
 - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste et pantalon) ;

¹² sur la base de l'estimation des expositions et des mesures de prévention des risques proposées par le demandeur et vérifiées par l'Anses.

- Blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) porté sur le vêtement de travail ;
- Protections respiratoires certifiées : demi-masque certifié (EN 140) équipé d'un filtre P2 ou P3 (EN143) ou A2P3 (EN 14387) ;
- **pendant le semis**
 - Gants certifiés EN 374-2 à usage unique en cas d'intervention sur le semoir ;
 - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste et pantalon) ;
- **pendant le nettoyage**
 - Gants certifiés EN 374-3 ;
 - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste et pantalon) ;
 - Blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) à porter par-dessus la combinaison précitée ;
 - Protections respiratoires certifiées : demi-masque certifié (EN 140) équipé d'un filtre P2 ou P3 (EN143) ou A2P3 (EN 14387).
- **SP 1** : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. (Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Eviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes).
- **SPe 6** : Pour protéger les oiseaux et les mammifères sauvages, récupérer tout produit accidentellement répandu.
- **Limites maximales de résidus (LMR)** : Se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne¹³.
- **Délai(s) avant récolte**¹⁴ :
 - Colza, navette : F – la dernière application doit être effectuée au plus tard au stade semence.
- **Autres conditions d'emploi** :
 - Ne pas stocker à plus de 20°C.
 - Stocker à l'abri de la lumière.

Recommandations de la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés pour réduire les expositions

Il convient de rappeler que l'utilisation d'un matériel adapté et entretenu et la mise en œuvre de protections collectives constituent la première mesure de prévention contre les risques professionnels, avant la mise en place de protections complémentaires comme les protections individuelles.

¹³ Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOCE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

¹⁴ Le délai avant récolte (DAR) est le délai minimal autorisé entre le dernier traitement et la récolte d'une culture ; ce délai peut être défini soit en jours, soit par le stade de croissance de la culture lors de la dernière application (on parle alors de DAR F).

En tout état de cause, le port de combinaison de travail dédiée ou d'EPI¹⁵ doit être associé à des réflexes d'hygiène (ex : lavage des mains, douche en fin de traitement) et à un comportement rigoureux (ex : procédure d'habillage/déshabillage). Les modalités de nettoyage et de stockage des combinaisons de travail et des EPI réutilisables doivent être conformes à leur notice d'utilisation.

Emballages

- Bidon en PEHD¹⁶ (5 L)
- Fût en PEHD (30 L et 120 L)
- Cuve en PEHD (1000 L)

IV. Données post-autorisation

Les éléments mentionnés, pour information, dans la liste ci-dessous, concernent exclusivement les sections pour lesquelles l'usage revendiqué pourrait être considéré comme conforme, le cas échéant dans des conditions d'emploi adaptées. Les données qui permettraient éventuellement de conduire à la conformité d'un usage indiqué comme « non conforme » ou « non finalisé » dans le tableau 1 ne figurent pas dans cette liste.

Il conviendrait de fournir dans un délai de 24 mois :

- La détermination de la substance active microbienne et des contaminants microbiens dans 4 lots commerciaux de la préparation INTEGRAL PRO, conformément au document SANCO 12116/2012 rev 0, en utilisant des méthodes validées ou des méthodes standards internationales.
- Le mode d'action par stimulation de défenses des plantes devra être démontré pour confirmer la dénomination de l'usage pour lutter contre les altises.

Selon les conclusions de l'EFSA¹⁷ :

- Une méthode moléculaire d'identification de la substance active *Bacillus amyloliquefaciens* MBI600 au niveau de la souche est requise.
- La détermination des métabolites (iturin, surfactin et fengycin) est requises et les impuretés d'une teneur supérieure à 1 g/kg doivent être déterminées et spécifiées si elles sont détectés à des valeurs significatives dans la substance technique (MPCA). Dans ce cas une méthode validée devra être fournie.
- La détermination de l'amylosine dans la substance technique est requise.

¹⁵ EPI : équipement de protection individuelle

¹⁶ PEHD : PolyEthylène Haute Densité

¹⁷ EFSA, 2016. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance *Bacillus amyloliquefaciens* strain MBI 600. EFSA Journal 2016;14(1):4359, 37 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4359

Annexe 1

Usage(s) revendiqué(s) par le demandeur pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation INTEGRAL PRO

Substance(s) active(s)	Composition de la préparation	Dose(s) maximale(s) de substance active
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> MBI 600	91,2 g/L (soit $5 \cdot 10^{11}$ UFC/g)	1,17 g/ha

Usage(s) correspondant au catalogue des usages en vigueur au 1 ^{er} avril 2014	Dose d'emploi de la préparation	Nombre d'application	Intervalle entre applications	Stade d'application	Délai avant récolte (DAR)
15201201 – Crucifères oléagineuses * traitement semences * champignons autres que pythiacées	0,0128 L/ha (correspondant à 160 mL/q et 8 kg semences/ha et $3,52 \cdot 10^{12}$ UFC/q)	1	-	-	Non concerné
15201103 – Crucifères oléagineuses * traitement semences * ravageurs des parties aériennes – <i>Psylliodes chrysocephala</i> et <i>Phylloptreta</i> sp. (stimulation de Défenses des Plantes)	0,0128 L/ha (correspondant à 160 mL/q et 8 kg semences/ha et $3,52 \cdot 10^{12}$ UFC/q)	1	-	-	Non concerné

Annexe 2

Classification de la substance active

Substance (Référence)	Classification selon le règlement (CE) n°1272/2008 ¹⁸	
	Catégorie	Code H
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> MBI 600 (Reg. (CE) n°1272/2008)	sans classement pour la santé humaine sans classement pour l'environnement	-

¹⁸ Règlement (CE) n° 1272/2008 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, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.