

Bruxelles, le 19 mai 2022  
(OR. fr)

9161/22  
ADD 1

**AGRILEG 71**

**NOTE DE TRANSMISSION**

---

Origine:	Commission européenne
Date de réception:	12 mai 2022
Destinataire:	Secrétariat général du Conseil
N° doc. Cion:	D076407/05 ANNEXES 1 to 2
Objet:	ANNEXES du RÉGLEMENT (UE) .../... DE LA COMMISSION modifiant le règlement (UE) n° 283/2013 en ce qui concerne les informations à fournir pour les substances actives et les exigences spécifiques en matière de données applicables aux micro-organismes

---

Les délégations trouveront ci-joint le document D076407/05 ANNEXES 1 to 2.

---

p.j.: D076407/05 ANNEXES 1 to 2

Bruxelles, le **XXX**  
SANTÉ/12040/2020 ANNEX Rev. 2  
(POOL/E4/2020/12040/12040R2-EN  
ANNEX.docx)  
D076407/05  
[...](2022) **XXX** draft

ANNEXES 1 to 2

## ANNEXES

du

### RÈGLEMENT (UE) .../... DE LA COMMISSION

**modifiant le règlement (UE) n° 283/2013 en ce qui concerne les informations à fournir  
pour les substances actives et les exigences spécifiques en matière de données applicables  
aux micro-organismes**

## ANNEXE I

### «Introduction

#### **Quelles informations fournir? Comment les recueillir et comment les présenter?**

Un dossier doit être présenté conformément à la partie A si la substance active est:

- a) une substance chimique (y compris les substances sémiocchimiques et les extraits de matériel biologique), ou
- b) un métabolite produit par un micro-organisme lorsque:
  - le métabolite est épuré du micro-organisme; ou
  - le métabolite n'est pas épuré d'un micro-organisme producteur qui n'est plus capable de se reproduire ou de transférer du matériel génétique.

Un dossier doit être présenté conformément à la partie B si la substance active est:

- a) un micro-organisme, en tant que souche unique ou que combinaison de souches définie qualitativement telles qu'elles se présentent à l'état naturel ou par fabrication, ou
- b) un micro-organisme, en tant que souche unique ou que combinaison de souches définie qualitativement telles qu'elles se présentent à l'état naturel ou par fabrication, et un ou plusieurs métabolites produits par le micro-organisme qui sont censés jouer un rôle dans l'action phytoprotectrice (c'est-à-dire lorsque l'application du ou des métabolites épurés du micro-organisme n'entraînerait pas l'action phytoprotectrice revendiquée).

1. Aux fins de la présente annexe, on entend par:

- 1) **«efficacité»**: une mesure concernant l'effet général de l'application d'un produit phytopharmaceutique sur le système agricole dans lequel il est utilisé (y compris les effets positifs du traitement en ce qui concerne l'activité phytoprotectrice recherchée et les effets négatifs tels que le développement d'une résistance, la phytotoxicité ou la réduction du rendement qualitatif ou quantitatif);
- 2) **«impureté pertinente»**: une impureté chimique préoccupante pour la santé humaine, la santé animale ou l'environnement;
- 3) **«efficacité»**: la capacité du produit phytopharmaceutique de produire un effet positif en ce qui concerne l'activité phytoprotectrice recherchée;
- 4) **«toxicité»**: le degré de lésion ou de dommage causé à un organisme par une toxine ou une substance toxique;
- 5) **«toxine»**: une substance produite au sein de cellules ou d'organismes vivants capable de causer une lésion ou un dommage à un organisme vivant.

Les informations fournies doivent satisfaire aux conditions établies aux points 1.1 à 1.14.

1.1. Les informations doivent être suffisantes pour permettre l'évaluation des risques prévisibles, immédiats ou à plus long terme, que la substance active peut comporter pour l'homme, y compris les groupes vulnérables, les animaux et l'environnement, et contenir au moins les informations et résultats des études visées dans la présente annexe.

- 1.2. Toute information, y compris toute donnée connue, sur les effets potentiellement nocifs de la substance active, de ses métabolites et de ses impuretés sur la santé humaine ou animale ou sur leur présence potentielle dans les eaux souterraines doit être incluse.
- 1.3. Toute information, y compris toute donnée connue, sur les effets potentiellement inacceptables de la substance active, de ses métabolites et de ses impuretés sur l'environnement, les végétaux et les produits végétaux doit être incluse.
- 1.4. Les informations doivent comprendre toutes les données pertinentes de la documentation scientifique accessible, validée par la communauté scientifique, relative à la substance active, à ses métabolites et, le cas échéant, produits de dégradation ou de réaction, ainsi qu'aux produits phytopharmaceutiques contenant la substance active, et traitant des effets secondaires sur la santé humaine et animale, l'environnement et les espèces non ciblées. Il convient de fournir une synthèse de ces données.
- 1.5. Les informations doivent comprendre un rapport exhaustif et impartial des études menées ainsi que leur description complète. Il n'est pas nécessaire de fournir ces informations si une justification est fournie montrant que:
  - a) la fourniture des informations n'est pas nécessaire du fait de la nature du produit phytopharmaceutique ou des utilisations qui en sont proposées, ou elle n'est pas nécessaire d'un point de vue scientifique; ou
  - b) la fourniture des informations est techniquement impossible.
- 1.6. L'utilisation simultanée de la substance active en tant que produit biocide ou médicament vétérinaire doit être mentionnée. Si le demandeur qui sollicite l'approbation de la substance active à incorporer dans le produit phytopharmaceutique est aussi le responsable de la notification de la substance active en tant que produit biocide ou médicament vétérinaire, une synthèse de toutes les données pertinentes fournies pour l'approbation du produit biocide ou du médicament vétérinaire doit être fournie. Le cas échéant, cette synthèse doit comprendre les valeurs toxicologiques de référence et les propositions de LMR, lesquelles sont fixées en tenant compte d'une éventuelle exposition cumulée résultant de différentes utilisations de la même substance et sur la base de méthodes scientifiques agréées par les autorités compétentes de l'Union, et elle doit être accompagnée d'informations sur les résidus, les données toxicologiques et l'utilisation du produit phytopharmaceutique. Si le demandeur qui sollicite l'approbation de la substance active à incorporer dans le produit phytopharmaceutique n'est pas le responsable de la notification de la substance active en tant que produit biocide ou médicament vétérinaire, une synthèse de toutes les données disponibles doit être fournie.
- 1.7. Le cas échéant, les informations doivent être obtenues par l'application des méthodes d'essai énumérées dans la liste visée à la section 6.

En l'absence de lignes directrices adéquates en matière d'essais, validées à l'échelon national ou international, il convient d'utiliser le protocole d'essai convenu avec les autorités compétentes de l'Union et accepté par celles-ci. Tout écart des lignes directrices en matière d'essais doit être décrit et justifié.
- 1.8. Les informations doivent comprendre une description exhaustive des méthodes d'essai utilisées.

- 1.9. Le cas échéant, les informations doivent inclure la liste des valeurs de référence de la substance active.
- 1.10. Le cas échéant, les informations doivent être obtenues dans le respect de la directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil<sup>1</sup>.
- 1.11. Les informations sur la substance active, jointes aux informations relatives à un ou plusieurs produits phytopharmaceutiques contenant la substance active et, le cas échéant, aux informations relatives aux phytoprotecteurs et synergistes ainsi qu'à d'autres composants du produit phytopharmaceutique, doivent être suffisantes pour:
- a) permettre d'évaluer les risques pour l'homme découlant de la manipulation et de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant la substance active;
  - b) permettre, en ce qui concerne les substances actives chimiques, d'évaluer les risques pour la santé humaine et animale provenant des résidus de la substance active et de ses métabolites pertinents, impuretés et, le cas échéant, produits de dégradation et de réaction présents dans l'eau, l'air, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux;
  - c) permettre, en ce qui concerne les substances actives qui sont des micro-organismes, d'évaluer les risques pour la santé humaine et animale provenant des résidus des métabolites préoccupants présents dans l'eau, l'air, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux;
  - d) prévoir, en ce qui concerne les substances actives chimiques, la dispersion, le devenir et le comportement dans l'environnement de la substance active et de ses métabolites et produits de dégradation et de réaction, lorsque ceux-ci sont significatifs sur le plan toxicologique ou environnemental, ainsi que les cinétiques associées;
  - e) permettre une évaluation de l'incidence sur les espèces non ciblées (flore et faune), y compris sur le comportement de ces espèces susceptibles d'être exposées à la substance active ainsi qu'à ses métabolites pertinents et, le cas échéant, produits de dégradation et de réaction lorsque ceux-ci sont significatifs sur le plan toxicologique, pathogénique ou environnemental. Cette incidence peut résulter d'une exposition unique, prolongée ou répétée et peut être directe ou, le cas échéant, indirecte, réversible ou irréversible;
  - f) évaluer l'incidence sur la biodiversité et l'écosystème;
  - g) identifier les espèces et populations non ciblées menacées en raison d'une exposition éventuelle;
  - h) permettre d'évaluer les risques à court et long terme pour les espèces, populations, communautés et processus non ciblés;
  - i) classer la substance active chimique en fonction du danger, conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil<sup>2</sup>;

---

<sup>1</sup> Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (JO L 276 du 20.10.2010, p. 33).

<sup>2</sup> 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 (JO L 353 du 31.12.2008, p. 1).

- j) fixer les pictogrammes, les mentions d'avertissements et les mentions de danger et conseils de prudence appropriés pour la protection de la santé humaine et animale, des espèces non ciblées et de l'environnement, à faire figurer sur l'étiquette;
- k) fixer, le cas échéant, une dose journalière admissible (DJA) pour l'homme;
- l) fixer, le cas échéant, des niveaux acceptables d'exposition de l'opérateur (NAEO);
- m) fixer, le cas échéant, une dose aiguë de référence (DARf) pour l'homme;
- n) définir les mesures de premiers soins adéquates ainsi que les mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées à prendre en cas d'empoisonnement ou d'infection chez l'homme;
- o) fixer, pour les substances actives chimiques, la composition isomérique et l'éventuelle conversion métabolique des isomères, le cas échéant;
- p) fixer, le cas échéant, des définitions de résidus adaptées à l'évaluation des risques;
- q) fixer, le cas échéant, des définitions de résidus adaptées à la surveillance et au contrôle;
- r) permettre une évaluation des risques de l'exposition du consommateur, y compris, le cas échéant, une évaluation du risque cumulé découlant de l'exposition à plus d'une substance active;
- s) permettre une estimation de l'exposition des opérateurs, des travailleurs, des résidents et de toute autre personne présente sur les lieux, y compris, le cas échéant, l'exposition cumulée à plus d'une substance active;
- t) fixer, le cas échéant, les limites maximales de résidus et les facteurs de concentration/dilution conformément au règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil<sup>3</sup>;
- u) permettre une évaluation de la nature et de l'étendue des risques pour l'homme, les animaux (les espèces normalement nourries et détenues par l'homme ou les animaux producteurs de denrées alimentaires) et des risques pour d'autres espèces de vertébrés non ciblées;
- v) déterminer les mesures nécessaires pour atténuer les risques décelés pour la santé humaine et animale, pour l'environnement et/ou pour les espèces non ciblées;
- w) décider, pour les substances actives chimiques, si la substance active doit ou non être considérée comme un polluant organique persistant (POP), une substance persistante, bioaccumulable et toxique (PBT) ou une substance très persistante et très bioaccumulable (vPvB) conformément aux critères établis à l'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009;
- x) décider s'il convient, ou non, d'approuver la substance active;

---

<sup>3</sup> 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 (JO L 70 du 16.3.2005, p. 1).

- y) décider, pour les substances actives chimiques, si la substance active doit ou non être considérée comme une substance dont on envisage la substitution conformément aux critères établis à l'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009;
  - z) décider si la substance active doit ou non être considérée comme une substance active à faible risque conformément aux critères établis à l'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009;
  - aa) fixer les conditions ou restrictions liées à toute approbation.
- 1.12. S'il y a lieu, des essais doivent être mis au point et les données obtenues analysées à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Des informations sur l'analyse statistique doivent être fournies de façon transparente.
- 1.13. Les calculs d'exposition doivent se référer aux méthodes scientifiques acceptées par l'Autorité européenne de sécurité des aliments, le cas échéant. L'utilisation éventuelle de méthodes supplémentaires doit être justifiée.
- 1.14. Pour chaque section de la présente annexe, il convient de fournir une synthèse de toutes les données, informations et évaluations effectuées, laquelle doit également comporter une évaluation détaillée et critique conformément à l'article 4 du règlement (CE) n° 1107/2009.
- 2.** Les exigences fixées dans la présente annexe correspondent aux données minimales à fournir. Les États membres peuvent fixer des exigences supplémentaires à l'échelon national pour faire face à des circonstances particulières, à des scénarios d'exposition particuliers et à des utilisations particulières autres que celles prises en considération pour l'approbation. Le demandeur accorde une attention particulière aux conditions environnementales, climatiques et agronomiques au moment où les essais sont mis en place, sous réserve de l'approbation par l'État membre dans lequel la demande a été présentée.
- 3. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)**
- 3.1. Les essais et analyses doivent être effectués conformément aux principes fixés dans la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil<sup>4</sup> lorsqu'ils ont pour but de recueillir des données sur les propriétés intéressant la santé humaine et animale ou l'environnement, et sur la sécurité dans ces domaines.
- 3.2. Par dérogation au point 3.1:
- a) pour les substances actives qui sont des micro-organismes, les essais et analyses effectués afin de recueillir des données sur les propriétés et la sécurité en ce qui concerne des aspects autres que la santé humaine peuvent être réalisés par des services ou organismes d'essai officiels ou officiellement reconnus remplissant au minimum les conditions fixées aux points 3.2 et 3.3 de l'introduction de l'annexe du règlement (UE) n° 284/2013 de la Commission<sup>5</sup>;

---

<sup>4</sup> Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques (JO L 50 du 20.2.2004, p. 44).

<sup>5</sup> Règlement (UE) n° 284/2013 de la Commission du 1<sup>er</sup> mars 2013 établissant les exigences en matière de données applicables aux produits phytopharmaceutiques, conformément au règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques (JO L 93 du 3.4.2013, p. 85).

- b) pour les essais et analyses effectués pour recueillir des données sur les cultures d'importance mineure, exigés au titre de la partie A, points 6.3 et 6.5.2:
- la phase au champ peut être réalisée par des services ou organismes d'essai officiels ou officiellement reconnus remplissant les conditions fixées aux points 3.2 et 3.3 de l'introduction de l'annexe du règlement (UE) n° 284/2013;
  - la phase d'analyses, si elle n'est pas réalisée conformément aux principes de bonnes pratiques de laboratoire («principes BPL»), doit être réalisée par des laboratoires accrédités pour la méthode en question conformément à la norme européenne EN ISO/IEC 17025 «Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais»;
- c) les études menées avant la mise en application du présent règlement, même si elles ne sont pas totalement conformes aux principes BPL, peuvent être intégrées à l'évaluation si elles sont menées conformément à des lignes directrices en matière d'essais validées scientifiquement, ce qui évite de refaire des essais sur les animaux, notamment aux fins d'études de cancérogénicité et de toxicité pour la reproduction. Cette dérogation au point 3.1 s'applique notamment aux études réalisées sur les espèces de vertébrés.

#### **4. Matériel d'essai**

- 4.1. Il convient de fournir une description détaillée (spécifications) du matériel d'essai utilisé. Si des essais sont effectués avec la substance active, le matériel d'essai utilisé doit être conforme aux spécifications définies pour la fabrication des produits phytopharmaceutiques à autoriser, sauf pour les substances chimiques radiomarquées ou la substance active chimique épurée.
- 4.2. Si des études sont effectuées avec une substance active fabriquée en laboratoire ou dans une installation pilote, elles doivent être répétées avec la substance active fabriquée, sauf si le demandeur prouve que la matière d'essai utilisée est fondamentalement la même aux fins des essais toxicologiques, pathologiques, écotoxicologiques, environnementaux et sur les résidus, et de l'évaluation de ces aspects. En cas de doute, il y a lieu de présenter des études de recoupement permettant de trancher quant à l'éventuelle nécessité de répéter les études.
- 4.3. Si des études sont effectuées avec une substance active de pureté différente, contenant différentes impuretés ou affichant des teneurs en impuretés différentes par rapport aux spécifications techniques, ou si la substance active est un mélange de composants, l'importance des différences doit être explicitée à l'aide de données ou d'une argumentation scientifique. En cas de doute, des études appropriées effectuées avec la substance active fabriquée à des fins de production commerciale doivent être présentées afin de pouvoir trancher.
- 4.4. Dans le cas d'études dans lesquelles le dosage s'étend sur une certaine période (études à doses répétées, par exemple), le même lot de substance active doit être utilisé, si la stabilité le permet. Si une étude comporte l'utilisation de doses différentes, la relation entre la dose et l'effet nocif doit être décrite.
- 4.5. Pour les substances actives chimiques, si les essais sont réalisés avec une substance active chimique épurée ( $\geq 980$  g/kg) répondant à des spécifications données, il convient d'indiquer le degré de pureté de cette matière d'essai, qui doit être aussi élevé que le permet la meilleure technologie disponible. Une justification doit être



produite dans les cas où le degré de pureté atteint est inférieur à 980 g/kg. Cette justification doit démontrer que toutes les possibilités techniquement réalisables et acceptables de production de la substance active chimique épurée ont été épuisées.

- 4.6. Pour les substances actives chimiques, si les essais sont effectués à l'aide d'une substance active chimique radiomarquée, le marquage doit être situé sur un site (ou plusieurs si nécessaire) permettant l'analyse des voies du métabolisme et de la transformation ainsi que les études sur la dispersion de la substance active et de ses métabolites et produits de réaction et de dégradation.

## **5. Essais sur des animaux vertébrés**

- 5.1. Les essais sur des animaux vertébrés ne peuvent être effectués qu'en cas d'absence d'autres méthodes validées. Les méthodes de remplacement comprennent les méthodes *in vitro* et *in silico*. Il convient également d'encourager les méthodes de réduction et de raffinement pour les essais *in vivo* afin de réduire au maximum le nombre d'animaux utilisés dans les essais.
- 5.2. Les principes de remplacement, réduction et raffinement de l'utilisation des animaux vertébrés doivent être pris en compte lors de l'élaboration des méthodes d'essais, notamment lorsque des méthodes appropriées et validées permettant de remplacer, réduire ou raffiner les essais sur les animaux deviennent disponibles.
- 5.3. La conception des études doit être mûrement réfléchie d'un point de vue éthique, et tenir compte de l'objectif de réduction, de raffinement et de remplacement des essais sur les animaux. En intégrant par exemple à une étude un ou plusieurs groupes de dosage ou une ou plusieurs heures de prélèvement de sang supplémentaires, il peut être possible d'éviter la réalisation d'une autre étude.
6. À des fins d'information et d'harmonisation, la liste des méthodes d'essai et lignes directrices pertinentes pour l'application du présent règlement est publiée au *Journal officiel de l'Union européenne*. Cette liste est mise à jour régulièrement.»

**ANNEXE II**

«PARTIE B

SUBSTANCES ACTIVES QUI SONT DES MICRO-ORGANISMES

## TABLE DES MATIÈRES

### INTRODUCTION DE LA PARTIE B

1. Identité du demandeur, identité de la substance active et informations relatives à la fabrication
  - 1.1. Demandeur
  - 1.2. Producteur
  - 1.3. Identité, taxinomie et phylogénie du micro-organisme
  - 1.4. Spécification de l'agent microbien de lutte antiparasitaire fabriqué
    - 1.4.1. Teneur en substance active
    - 1.4.2. Identité et quantification des additifs, des micro-organismes contaminants pertinents et des impuretés pertinentes
      - 1.4.2.1. Identité et quantification des additifs
      - 1.4.2.2. Teneur en micro-organismes contaminants pertinents et identité de ceux-ci
      - 1.4.2.3. Identité et quantification des impuretés pertinentes
    - 1.4.3. Profil analytique des lots
  - 1.5. Informations sur le processus de fabrication et les mesures de contrôle de la substance active
    - 1.5.1. Production et contrôle de qualité
    - 1.5.2. Méthodes et précautions recommandées en matière de manutention, d'entreposage et de transport ou en cas d'incendie
    - 1.5.3. Procédures de destruction ou de décontamination
2. Propriétés biologiques du micro-organisme
  - 2.1. Origine, présence et historique d'utilisation
    - 2.1.1. Origine et source d'isolement
    - 2.1.2. Présence
    - 2.1.3. Historique d'utilisation
  - 2.2. Écologie et cycle biologique du micro-organisme
  - 2.3. Mode d'action sur l'organisme ciblé et spectre d'hôtes
  - 2.4. Exigences en matière de croissance
  - 2.5. Infectiosité pour l'organisme ciblé
  - 2.6. Parenté avec des agents pathogènes humains connus et avec des agents pathogènes pour les organismes non ciblés
  - 2.7. Stabilité génétique et facteurs susceptibles de la compromettre
  - 2.8. Informations relatives aux métabolites préoccupants
  - 2.9. Présence de gènes de résistance aux antimicrobiens transférables
3. Informations complémentaires

- 3.1. Fonction et organisme ciblé
- 3.2. Domaine d'utilisation envisagé
- 3.3. Cultures ou produits protégés ou traités
- 3.4. Informations concernant la possibilité d'apparition d'une résistance du ou des organismes ciblés
- 3.5. Données bibliographiques
- 4. Méthodes d'analyse
  - 4.1. Méthodes d'analyse de l'AMLA fabriqué
  - 4.2. Méthodes de détermination de la densité du micro-organisme et de quantification des résidus
- 5. Effets sur la santé humaine
  - 5.1. Données médicales
    - 5.1.1. Mesures thérapeutiques et de premiers soins
    - 5.1.2. Surveillance médicale
    - 5.1.3. Informations relatives à la sensibilisation/au caractère allergène
    - 5.1.4. Observation directe
  - 5.2. Évaluation de l'infectiosité et de la pathogénicité potentielles du micro-organisme pour l'homme
  - 5.3. Études d'infectiosité et de pathogénicité sur le micro-organisme
    - 5.3.1. Infectiosité et pathogénicité
      - 5.3.1.1. Infectiosité et pathogénicité par voie orale
      - 5.3.1.2. Infectiosité et pathogénicité par voie intratrachéale/intranasale
      - 5.3.1.3. Exposition unique par voie intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée
    - 5.3.2. Étude sur cultures cellulaires
  - 5.4. Études d'infectiosité et de pathogénicité spécifiques sur le micro-organisme
  - 5.5. Informations et études de toxicité sur les métabolites
    - 5.5.1. Informations sur les métabolites
    - 5.5.2. Études de toxicité supplémentaires sur les métabolites préoccupants
- 6. Résidus dans ou sur les produits, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux traités
  - 6.1. Estimation de l'exposition des consommateurs aux résidus
  - 6.2. Génération de données sur les résidus
- 7. Présence du micro-organisme dans l'environnement, y compris devenir et comportement des métabolites préoccupants
  - 7.1. Présence du micro-organisme dans l'environnement
    - 7.1.1. Densité prévisible du micro-organisme dans l'environnement
      - 7.1.1.1. Sol

- 7.1.1.2. Eau
- 7.1.2. Exposition à des micro-organismes connus pour être pathogènes pour les végétaux ou pour d'autres organismes
- 7.1.3. Évaluation qualitative de l'exposition au micro-organisme
- 7.1.4. Données sur l'exposition expérimentale au micro-organisme
- 7.2. Devenir et comportement du ou des métabolites préoccupants
  - 7.2.1. Concentration prévisible dans l'environnement
  - 7.2.2. Évaluation qualitative de l'exposition
  - 7.2.3. Données sur l'exposition expérimentale
- 8. Études écotoxicologiques
  - 8.1. Effets sur les vertébrés terrestres
  - 8.2. Effets sur les organismes aquatiques
    - 8.2.1. Effets sur les poissons
    - 8.2.2. Effets sur les invertébrés aquatiques
    - 8.2.3. Effets sur les algues
    - 8.2.4. Effets sur les macrophytes aquatiques
  - 8.3. Effets sur les abeilles
  - 8.4. Effets sur les arthropodes non ciblés autres que les abeilles
  - 8.5. Effets sur les méso-organismes et macro-organismes non ciblés du sol
  - 8.6. Effets sur les végétaux terrestres non ciblés
  - 8.7. Études complémentaires sur le micro-organisme
  - 8.8. Informations et études de toxicité sur les métabolites
    - 8.8.1. Informations sur les métabolites
    - 8.8.2. Études de toxicité supplémentaires sur les métabolites préoccupants

## INTRODUCTION DE LA PARTIE B

- i) La présente introduction de la partie B complète l'introduction de la présente annexe par des points spécifiques aux substances actives qui sont des micro-organismes.
- ii) Aux fins de la partie B, on entend par:
- 1) **«souche»**: un variant génétique d'un organisme à son niveau taxinomique (espèce) qui est constitué des descendants d'un seul isolement en culture pure à partir de la matrice d'origine (par exemple, l'environnement) et qui est généralement constitué d'une succession de cultures finalement dérivée d'une seule colonie initiale;
  - 2) **«unité formant colonie» («UFC»)**: une unité de mesure utilisée pour estimer le nombre de cellules bactériennes ou fongiques dans un échantillon à même de se multiplier dans des conditions de croissance contrôlées, avec pour conséquence qu'une ou plusieurs cellules se reproduisent et se multiplient pour former une colonie visible unique;
  - 3) **«unité internationale» («UI»)**: une quantité d'une substance qui produit un effet particulier lorsqu'elle est soumise à des essais conformément à une procédure biologique internationalement reconnue;
  - 4) **«agent microbien de lutte antiparasitaire fabriqué» («AMLA fabriqué»)**: le produit du processus de fabrication du (des) micro-organisme(s) destiné à être utilisé comme substance active dans des produits phytopharmaceutiques, composé du (des) micro-organisme(s) et d'éventuels additifs, métabolites (y compris des métabolites préoccupants), impuretés chimiques (y compris des impuretés pertinentes), micro-organismes contaminants (y compris des micro-organismes contaminants pertinents) et du milieu usé/de la fraction résiduelle résultant du processus de fabrication ou, en cas de processus de fabrication continu ne permettant pas une séparation stricte entre la fabrication du (des) micro-organisme(s) et le processus de production du produit phytopharmaceutique, un intermédiaire non isolé;
  - 5) **«additif»**: un composant ajouté à la substance active au cours de sa fabrication, pour préserver la stabilité microbienne et/ou faciliter la manutention;
  - 6) **«pureté»**: la teneur en micro-organisme, exprimée dans une unité pertinente, de l'AMLA fabriqué et la teneur maximale en substances préoccupantes éventuellement identifiées;
  - 7) **«micro-organisme contaminant pertinent»**: un micro-organisme pathogène/infectieux accidentellement présent dans l'AMLA fabriqué;
  - 8) **«inoculum»**: une culture de démarrage de souche microbienne utilisée pour fabriquer l'AMLA fabriqué ou le produit phytopharmaceutique final;
  - 9) **«milieu usé/fraction résiduelle»**: la fraction de l'AMLA fabriqué consistant en des matières de départ résiduelles ou transformées, à l'exclusion du ou des micro-organismes constituant la substance active, des métabolites préoccupants, des additifs, des micro-organismes contaminants pertinents, et des impuretés pertinentes ;
  - 10) **«matériel de départ»**: les substances utilisées dans le processus de fabrication de l'AMLA fabriqué en tant que substrat et/ou agent tampon;

- 11) **«niche écologique»**: une fonction écologique et un espace physique réel occupés par une espèce particulière au sein de la communauté ou de l'écosystème;
- 12) **«spectre d'hôtes»**: le spectre des différentes espèces d'hôtes biologiques susceptibles d'être infectées par une espèce ou souche microbienne;
- 13) **«infectiosité»**: la capacité d'un micro-organisme de causer une infection;
- 14) **«infection»**: l'introduction ou l'entrée non opportuniste d'un micro-organisme dans un hôte sensible, dans lequel le micro-organisme est capable de se reproduire pour former de nouvelles unités infectieuses et persister dans l'hôte, que le micro-organisme provoque ou non des effets pathologiques ou une maladie;
- 15) **«pathogénicité»**: la capacité non opportuniste d'un micro-organisme de causer des lésions et des dommages à l'hôte lors de l'infection;
- 16) **«non opportuniste»**: une situation dans laquelle un micro-organisme cause une infection, une lésion ou un dommage lorsque l'hôte n'est pas affaibli par un facteur prédisposant (par exemple, un système immunitaire affaibli par une cause indépendante);
- 17) **«infection opportuniste»**: une infection se produisant chez un hôte affaibli par un facteur prédisposant (par exemple, un système immunitaire affaibli par une cause indépendante);
- 18) **«virulence»**: le degré de pathogénicité qu'un micro-organisme pathogène est capable d'exercer chez l'hôte;
- 19) **«facteur de virulence»**: un facteur qui accroît la pathogénicité/la virulence d'un micro-organisme;
- 20) **«métabolite préoccupant»**: un métabolite produit par le micro-organisme évalué, possédant une toxicité connue ou une activité antimicrobienne pertinente connue, qui est présent dans l'AMLA fabriqué à des niveaux susceptibles de présenter un risque pour la santé humaine, la santé animale ou l'environnement, et/ou pour lequel il ne peut être adéquatement justifié que la production in situ du métabolite n'est pas pertinente pour l'évaluation des risques;
- 21) **«production in situ»**: la production d'un métabolite par le micro-organisme après application du produit phytopharmaceutique contenant ce micro-organisme;
- 22) **«niveau de fond d'un métabolite»**: le niveau d'un métabolite susceptible d'être présent dans les environnements européens pertinents (y compris également de sources différentes de ceux du produit phytopharmaceutique) et/ou dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux (par exemple, des parties de plantes comestibles), lorsque les micro-organismes sont en conditions de croître, de se reproduire et de produire un tel métabolite en présence d'un hôte ou de sources de carbone ou de nutriments, compte tenu des fortes densités d'hôtes et des nutriments;
- 23) **«résistance aux antimicrobiens» («RAM»)**: la capacité intrinsèque ou acquise d'un micro-organisme de se multiplier malgré la présence d'un agent antimicrobien à des concentrations adaptées à des mesures thérapeutiques en

médecine humaine ou vétérinaire, rendant cette substance inefficace sur le plan thérapeutique;

- 24) **«agent antimicrobien»**: tout agent antibactérien, antiviral, antifongique, anthelminthique ou antiprotozoaire qui est une substance d'origine naturelle, semi-synthétique ou synthétique qui, en concentration in vivo, tue les micro-organismes ou empêche leur croissance en interagissant avec une cible spécifique;
- 25) **«résistance acquise aux antimicrobiens»**: une résistance nouvelle non intrinsèque et acquise permettant à un micro-organisme de survivre ou de se multiplier malgré la présence d'un agent antimicrobien à des concentrations supérieures à celle inhibant les souches de type sauvage de la même espèce;
- 26) **«résistance intrinsèque aux antimicrobiens»**: toutes les propriétés inhérentes d'une espèce microbienne qui limitent l'action des agents antimicrobiens, lui permettant ainsi de survivre et de se multiplier malgré la présence d'agents antimicrobiens à des concentrations adaptées à leurs usages thérapeutiques. Les propriétés inhérentes des micro-organismes sont considérées comme non transférables et peuvent inclure des caractéristiques structurelles telles que l'absence de cibles pharmacologiques, l'imperméabilité des enveloppes cellulaires, l'activité de pompes d'efflux responsables de multirésistance ou l'activité des enzymes métaboliques. Un gène de résistance aux antimicrobiens est considéré comme intrinsèque s'il est situé sur un chromosome en l'absence d'élément génétique mobile et partagé par la majorité des souches de type sauvage de la même espèce;
- 27) **«activité antimicrobienne pertinente»**: l'activité antimicrobienne causée par des agents antimicrobiens pertinents;
- 28) **«agents antimicrobiens pertinents»**: tous les agents antimicrobiens importants à des fins thérapeutiques chez l'homme ou chez l'animal, tels que décrits dans les dernières versions disponibles au moment de la présentation du dossier:
- dans une liste adoptée en vertu du règlement (UE) 2021/1760 de la Commission<sup>6</sup> conformément à l'article 37, paragraphe 5, du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil<sup>7</sup>, ou
  - par l'Organisation mondiale de la santé<sup>8</sup> dans les listes des antimicrobiens d'importance critique, hautement importants et importants pour la médecine humaine;
- 29) **«viroïde»**: toute catégorie d'agents infectieux consistant en un petit brin d'ARN non associé à une protéine. L'ARN ne détermine pas le code des protéines et n'est pas traduit; il est reproduit par réplication par les enzymes de la cellule hôte;

---

<sup>6</sup> Règlement délégué (UE) 2021/1760 de la Commission du 26 mai 2021 complétant le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en définissant les critères pour la désignation des antimicrobiens qui doivent être réservés au traitement de certaines infections chez l'homme (JO L 353 du 6.10.2021, p. 1).

<sup>7</sup> Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (JO L 4 du 7.1.2019, p. 43).

<sup>8</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>.



- 30) «densité prévisible dans l'environnement»:** une estimation prudente de la densité de population du micro-organisme dans le sol ou les eaux de surface lors de l'application conformément aux conditions d'utilisation, calculée sur la base du taux d'application maximal et du nombre maximal d'applications par an du produit phytopharmaceutique contenant le micro-organisme.
- iii) Les informations tirées de la littérature validée par la communauté scientifique visées au point 1.4 de l'introduction doivent être fournies au niveau taxinomique pertinent du micro-organisme (par exemple, souche, espèce, genre). Une explication de la raison pour laquelle un niveau taxinomique choisi est jugé pertinent pour l'exigence en matière de donnée traitée doit être fournie.
  - iv) D'autres sources d'informations disponibles, telles que des rapports médicaux, peuvent aussi être produites et fournies dans un résumé.
  - v) Le cas échéant ou si expressément indiqué dans les exigences en matière de données, des lignes directrices en matière d'essais telles que décrites dans la partie A doivent également être utilisées pour la présente partie, moyennant leur adaptation aux composés chimiques présents dans l'AMLA fabriqué.
  - vi) Pour les essais effectués, une description détaillée (spécification) du matériel utilisé et des impuretés qu'il contient doit être fournie, conformément aux dispositions du point 1.4. Si des études sont effectuées avec des micro-organismes obtenus en laboratoire ou dans un système de production à l'échelle pilote, elles doivent être répétées avec les AMLA fabriqués, sauf s'il peut être démontré que le matériel utilisé est essentiellement le même aux fins des tests et des évaluations.
  - vii) Si la substance active est un micro-organisme génétiquement modifié, une copie de l'évaluation des données relatives à l'évaluation des risques doit être fournie, comme prévu à l'article 48 du règlement (CE) n° 1107/2009.
  - viii) L'évaluation de la pathogénicité et de l'infectiosité des micro-organismes doit reposer sur une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, compte tenu du fait que:
    - les essais sur les animaux ne permettent pas toujours une extrapolation à l'homme en raison des différences entre l'homme et les animaux de laboratoire (par exemple, système immunitaire, microbiome), et
    - les micro-organismes sont susceptibles de présenter un spectre d'hôtes plus restreint, en conséquence de quoi il n'est pas toujours possible de partir du principe qu'un micro-organisme qui ne provoque pas de maladie chez les animaux soumis à des essais ne provoquera pas de maladie chez l'homme, et vice-versa.
  - ix) Les informations relatives au micro-organisme doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer le risque de résistance aux antimicrobiens.
  - x) Jusqu'à ce que des méthodes validées d'essai de sensibilisation cutanée et respiratoire due aux micro-organismes soient disponibles, tous les micro-organismes doivent être considérés comme des sensibilisants potentiels.

## **1. IDENTITE DU DEMANDEUR, IDENTITE DE LA SUBSTANCE ACTIVE ET INFORMATIONS RELATIVES A LA FABRICATION**

### **1.1. Demandeur**

Le nom et l'adresse du demandeur doivent être donnés, tout comme le nom, l'adresse, le numéro de téléphone et l'adresse électronique d'une personne de contact.

### **1.2. Producteur**

Les informations suivantes doivent être fournies:

- a) le nom et l'adresse du producteur de la substance active;
- b) le nom et l'adresse de chaque usine de fabrication dans laquelle la substance active est ou sera produite;
- c) une personne de contact (de préférence au niveau central), y compris le nom, le numéro de téléphone et l'adresse électronique.

Si, après l'approbation du micro-organisme, l'adresse ou le nombre de producteurs change, les informations requises doivent de nouveau être fournies.

### **1.3. Identité, taxinomie et phylogénie du micro-organisme**

Les informations fournies doivent permettre d'identifier et de caractériser le micro-organisme sans équivoque.

- i) Le micro-organisme doit être déposé auprès d'une collection de cultures reconnue à l'échelle internationale au moment de la présentation du dossier. Les coordonnées de contact de la collection de cultures ainsi que le numéro d'accès doivent être fournis.
- ii) Le micro-organisme doit être identifié comme appartenant sans équivoque à une espèce donnée, sur la base des informations scientifiques les plus récentes, et désigné par son nom de souche, y compris toute autre désignation susceptible d'être pertinente pour le micro-organisme (par exemple, niveau de l'isolat, si pertinent pour les virus). Son nom scientifique et son groupement taxinomique doivent être indiqués. Cela inclut la classification linnéenne traditionnelle (règne, embranchement, classe, ordre, famille, genre, espèce et souche) ainsi que le taxon phylogénétique sans rang établi entre ces rangs linnéens et toute autre dénomination pertinente pour le micro-organisme (par exemple, sérovar, pathovar, biovar).
- iii) Toutes les dénominations synonymes, alternatives et anciennes connues doivent être fournies. Si des noms de code ont été utilisés au cours de l'élaboration, ceux-ci doivent également être fournis.
- iv) Un arbre phylogénétique incluant le micro-organisme doit être fourni. La taille de l'arbre phylogénétique doit être choisie de manière à inclure les souches et espèces pertinentes (par exemple, en cas de lecture croisée entre souches ou espèces apparentées pour répondre aux exigences en matière de données). Les dénominations anciennes des micro-organismes ou des groupements taxinomiques inclus peuvent être indiquées dans l'arbre phylogénétique.
- v) Il y a lieu d'indiquer si le micro-organisme est d'un type sauvage, un mutant (spontané ou induit) ou s'il a été génétiquement modifié. Si le micro-organisme

est un mutant ou s'il a été modifié, toutes les différences connues dans les propriétés, y compris les différences génétiques, entre le micro-organisme modifié et la souche sauvage isolée doivent être indiquées. La technique utilisée pour la modification doit être mentionnée.

#### **1.4. Spécification de l'agent microbien de lutte antiparasitaire fabriqué**

##### *1.4.1. Teneur en substance active*

La teneur minimale et maximale en micro-organisme de l'AMLA fabriqué doit être établie sur la base de l'analyse de cinq lots représentatifs, comme indiqué au point 1.4.3, et communiquée. La teneur doit être exprimée dans l'unité microbienne appropriée qui reflète le plus précisément l'action phytoprotectrice, telle que le nombre d'unités actives, d'unités formant colonies, ou d'unités internationales par volume ou poids ou toute autre manière pertinente pour l'évaluation des risques présentés par le micro-organisme. Il y a lieu d'expliquer pourquoi l'unité microbienne utilisée dans le contexte des essais menés est pertinente. Cette unité doit être utilisée de manière systématique dans les études et les données bibliographiques fournies. Si des données bibliographiques sont fournies avec des unités différentes, il doit être procédé à un recalcul sur la base des unités utilisées.

S'il est affirmé qu'un ou plusieurs métabolites présents dans l'AMLA fabriqué jouent un rôle dans l'action phytopharmaceutique, leur teneur doit être indiquée conformément au point 1.9 de la partie A.

##### *1.4.2. Identité et quantification des additifs, des micro-organismes contaminants pertinents et des impuretés pertinentes*

Des données sur les additifs, les micro-organismes contaminants pertinents, les impuretés pertinentes et les métabolites préoccupants présents dans l'AMLA fabriqué doivent être établies directement sur la base de l'analyse de cinq lots représentatifs, comme indiqué au point 1.4.3, et communiquées.

###### *1.4.2.1. Identité et quantification des additifs*

Pour chaque additif présent dans l'AMLA fabriqué, l'identité et la teneur minimale et maximale en g/kg doivent être fournies.

###### *1.4.2.2. Teneur en micro-organismes contaminants pertinents et identité de ceux-ci*

L'identité des micro-organismes contaminants pertinents et la teneur maximale en ces micro-organismes de l'AMLA fabriqué, exprimée dans l'unité appropriée, doivent être indiquées.

###### *1.4.2.3. Identité et quantification des impuretés pertinentes*

La teneur maximale (en g/kg) en impuretés chimiques présentes dans l'AMLA fabriqué et pertinentes en raison de propriétés toxicologiques, écotoxicologiques ou environnementales indésirables et l'identité de ces impuretés doivent être indiquées, y compris les métabolites préoccupants produits par le micro-organisme en tant qu'impuretés dans le lot fabriqué.

##### *1.4.3. Profil analytique des lots*

Au moins cinq lots représentatifs de la production récente et en cours du micro-organisme doivent être analysés. Tous les lots représentatifs doivent être datés des cinq dernières années de fabrication. Les dates de fabrication des lots représentatifs et la taille des lots doivent être indiquées.

Lorsque la substance active est produite dans plusieurs usines de fabrication, il y a lieu de fournir les informations requises au titre du présent point séparément pour chacune des installations.

Si les informations fournies concernent le système de production pilote, elles doivent être fournies une nouvelle fois lorsque les méthodes et procédures de production à l'échelle industrielle se sont stabilisées. Si elles sont disponibles, les données sur la production à l'échelle industrielle doivent être fournies avant l'approbation au titre du règlement (CE) n° 1107/2009. Si ces données ne sont pas disponibles, une justification doit être fournie.

## **1.5. Informations sur le processus de fabrication et les mesures de contrôle de la substance active**

### *1.5.1. Production et contrôle de qualité*

Des informations sur le mode de production à grande échelle du micro-organisme doivent être fournies pour toutes les étapes du processus de fabrication. Ces informations doivent inclure des descriptions pertinentes des éléments suivants:

- matériels de départ,
- stérilisation des milieux de culture (par exemple, autoclave),
- niveau d'inoculum initial pour le milieu de culture (par exemple, nombre de conidies/g de milieu de culture sec),
- cultures et conditions du milieu [par exemple pH, température, activité de l'eau ( $a_w$ )],
- phase de la courbe de croissance et stade de croissance du micro-organisme au cours du processus de production,
- ratio cellules végétatives/(endo)spores,
- processus de fermentation,
- purification et déshydratation cellulaire,
- autres paramètres techniques (par exemple, protocoles de centrifugation).

Le type de processus de fabrication (par exemple, continu ou par lot) doit être indiqué.

La méthode ou le processus de production et le produit doivent être soumis à un contrôle de qualité continu, et les critères d'assurance qualité doivent être communiqués. En particulier, les éventuelles modifications spontanées des caractéristiques du micro-organisme doivent être surveillées. Il y a lieu d'indiquer à quel moment au cours du processus les étapes d'assurance qualité sont mises en œuvre et de décrire comment les échantillons destinés au contrôle de qualité sont prélevés.

Les techniques employées pour garantir l'uniformité du produit, et les méthodes d'analyse pour sa normalisation, sa maintenance et sa pureté, afin de prévenir la présence de micro-organismes contaminants pertinents et d'impuretés pertinentes dans l'AMLA fabriqué doivent être décrites et spécifiées.

Des informations sur la possibilité de perte d'activité des cultures de démarrage doivent être fournies, ainsi que les méthodes d'évaluation correspondantes. Le cas

échéant, toute méthode visant à éviter que le micro-organisme ne perde son efficacité sur l'organisme ciblé doit être décrite.

*1.5.2. Méthodes et précautions recommandées en matière de manutention, d'entreposage et de transport ou en cas d'incendie*

La fiche de données de sécurité visée à l'article 31 du règlement (CE) n° 1907/2006<sup>9</sup> doit être fournie pour l'AMLA fabriqué.

*1.5.3. Procédures de destruction ou de décontamination*

Les méthodes employées pour éliminer l'AMLA fabriqué en toute sécurité ou, s'il y a lieu, pour rendre le micro-organisme non viable avant d'éliminer l'AMLA fabriqué (par exemple, méthodes chimiques ou autoclavage), ainsi que les méthodes employées pour éliminer les emballages et autres matériels contaminés doivent être décrites.

Des informations permettant d'établir l'efficacité et la sûreté de ces méthodes doivent être fournies.

---

<sup>9</sup> Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JO L 396 du 30.12.2006, p. 1).

## **2. PROPRIETES BIOLOGIQUES DU MICRO-ORGANISME**

### **2.1. Origine, présence et historique d'utilisation**

#### *2.1.1. Origine et source d'isolement*

L'emplacement géographique et le compartiment environnemental (par exemple, substrat, organismes hôtes) dont le micro-organisme a été isolé doivent être indiqués. La méthode d'isolement et la procédure de sélection du micro-organisme doivent être mentionnées.

#### *2.1.2. Présence*

La répartition géographique du micro-organisme doit être décrite.

Le ou les compartiments environnementaux dans lesquels le micro-organisme est déjà susceptible d'être présent doivent être décrits (par exemple, sol, eau, rhizosphère, phyllosphère, organisme hôte).

Le cas échéant, les denrées alimentaires ou aliments pour animaux dans lesquels le micro-organisme est déjà susceptible d'être présent doivent être décrits.

Les informations visées dans le présent point doivent être fournies au niveau taxinomique pertinent le plus élevé (par exemple, souche, espèce, genre) et le choix du niveau taxinomique pertinent le plus élevé doit être justifié.

#### *2.1.3. Historique d'utilisation*

Les utilisations connues précédentes et actuelles du micro-organisme (par exemple, recherche, utilisation commerciale, utilisations évaluées pour recommander le statut de présomption d'innocuité reconnue<sup>10</sup>) doivent être décrites. La description inclut les utilisations phytopharmaceutiques et autres (par exemple, les utilisations et/ou évaluations au titre d'autres cadres réglementaires, la bioremédiation, et les utilisations dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux).

Les informations visées dans le présent point doivent être fournies au niveau taxinomique pertinent le plus élevé (par exemple, souche, espèce, genre). Le choix du niveau taxinomique pertinent le plus élevé doit être justifié.

### **2.2. Écologie et cycle biologique du micro-organisme**

Le ou les cycles biologiques connus du micro-organisme, son ou ses modes de vie (par exemple parasitaire, saprophyte, endophyte, pathogène) et sa ou ses niches écologiques doivent être décrits, ainsi que toutes les formes susceptibles de survenir et le type de reproduction.

Pour les bactériophages, des informations doivent être fournies, le cas échéant, sur les propriétés lysogènes et lytiques.

Pour les champignons et les bactéries, des informations doivent être fournies, le cas échéant, sur:

- les conditions extérieures pour les phases de repos, la résistance des spores aux conditions environnementales défavorables, le temps de survie des spores et les conditions de germination, et/ou
- la formation d'un biofilm.

<sup>10</sup> <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>.

### **2.3. Mode d'action sur l'organisme ciblé et spectre d'hôtes**

Toutes les informations disponibles sur les modes d'action contre le ou les organismes ciblés doivent être fournies.

En cas de mode d'action pathogène ou parasitaire sur l'organisme ciblé, des informations sur le site d'infection et le mode d'entrée dans l'organisme ciblé, la dose infectieuse et les phases sensibles de l'organisme ciblé doivent être fournies. Les résultats de toute étude expérimentale doivent être communiqués.

Dans le cas d'un mode d'action fondé sur un métabolite préoccupant produit par le micro-organisme faisant l'objet de l'évaluation et identifié conformément au point 2.8, il y a lieu de fournir des informations provenant de la littérature scientifique validée par la communauté scientifique ou de toute autre source fiable sur le mode d'action probable du métabolite préoccupant et sur la voie probable d'exposition de l'organisme ciblé au métabolite préoccupant.

Tous les organismes hôtes connus du micro-organisme doivent être répertoriés au niveau taxinomique pertinent. Les informations disponibles sur la densité possible des organismes hôtes, corroborant l'indication de présence naturelle des micro-organismes, doivent être fournies.

### **2.4. Exigences en matière de croissance**

Les conditions de croissance et de prolifération du micro-organisme doivent être décrites (par exemple, hôte, nutriments, pH, potentiel osmotique, humidité). La température minimale, optimale et maximale requise pour la croissance et la prolifération doit être mentionnée. Le temps de génération dans des conditions de croissance favorables doit être mentionné.

### **2.5. Infectiosité pour l'organisme ciblé**

Si un ou plusieurs modes d'action pathogènes sur l'organisme ciblé sont décrits au point 2.3, les facteurs de virulence et (le cas échéant) les facteurs environnementaux influençant ceux-ci doivent être indiqués et décrits. Les résultats des études expérimentales pertinentes et/ou les données/informations tirées de la littérature existante au niveau taxinomique pertinent doivent être communiqués.

### **2.6. Parenté avec des agents pathogènes humains connus et avec des agents pathogènes pour les organismes non ciblés**

Lorsque le micro-organisme est étroitement apparenté à un agent pathogène connu pour l'homme, les animaux, les cultures ou une autre espèce non ciblée, le demandeur doit:

- répertorier les agents pathogènes et le type de maladies connues causées,
- décrire les facteurs de virulence connus des agents pathogènes,
- décrire les facteurs de virulence connus du micro-organisme qui constitue la substance active,
- décrire la relation phylogénétique entre le micro-organisme et les agents pathogènes apparentés recensés,
- décrire la manière ou le moyen de distinguer le micro-organisme actif des espèces pathogènes.

## **2.7. Stabilité génétique et facteurs susceptibles de la compromettre**

Lorsque le micro-organisme est un variant non virulent d'un virus phytopathogène, la probabilité qu'il redevienne virulent à la suite d'une mutation après application dans les conditions d'utilisation proposées doit être mentionnée, et des informations sur les mesures à prendre pour réduire cette probabilité et sur leur efficacité doivent être fournies.

## **2.8. Informations relatives aux métabolites préoccupants**

Le demandeur doit identifier et répertorier au titre du présent point les métabolites préoccupants produits par le micro-organisme et fournir une synthèse des informations fournies au titre des points 5.5.1, 8.8.1, 6.1, 7.2.1 et 7.2.2 et utilisées pour établir le caractère préoccupant ou non des métabolites, sauf si le micro-organisme est un virus.

Les métabolites préoccupants peuvent être identifiés sur la base de la littérature scientifique, ou par observation de la toxicité, de l'écotoxicité ou de l'activité antimicrobienne dans les études menées sur le micro-organisme ou sur des souches très proches. L'absence du ou des gènes nécessaires à la production du ou des métabolites potentiellement préoccupants identifiés, démontrée par l'utilisation de méthodes génomiques appropriées (par exemple un séquençage du génome entier), est réputée prouver l'absence d'un tel danger pour ce ou ces métabolites.

Toutes les informations disponibles (par exemple, la littérature scientifique, les études expérimentales) sur les métabolites et les dangers identifiés qui y sont associés (caractérisation toxicologique, par exemple) et, le cas échéant, sur l'exposition au métabolite doivent être présentées conformément aux points pertinents (à savoir les points 5.5, 6.1, 6.2 et 7.2 s'il y a lieu pour la santé humaine et animale, et les points 7.2 et 8.8, s'il y a lieu pour les organismes non ciblés).

## **2.9. Présence de gènes de résistance aux antimicrobiens transférables**

Lorsque le micro-organisme est une bactérie, des informations sur toute résistance aux antimicrobiens pertinents doivent être fournies au niveau de la souche, et il y a lieu de préciser si les gènes de résistance aux antimicrobiens sont acquis, transférables et fonctionnels. Les informations fournies doivent être suffisantes pour réaliser une évaluation des risques pour la santé humaine et animale résultant d'un éventuel transfert de gènes pertinents de résistance aux antimicrobiens.



### **3. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES**

#### **3.1. Fonction et organisme ciblé**

La fonction biologique doit être précisée:

- bactéricide,
- fongicide,
- virucide,
- insecticide,
- acaricide,
- molluscicide,
- nématocide,
- herbicide,
- autre (à préciser).

#### **3.2. Domaine d'utilisation envisagé**

Le ou les domaines d'utilisation actuels et proposés du produit phytopharmaceutique contenant le micro-organisme doivent être précisés parmi ceux qui figurent dans la liste ci-après:

- utilisation au champ, comme en agriculture, horticulture, sylviculture et viticulture,
- cultures protégées (sous serre, par exemple),
- terres non cultivées,
- jardinage,
- plantes d'intérieur,
- denrées alimentaires/aliments pour animaux entreposés,
- traitement des semences,
- autre (à préciser).

#### **3.3. Cultures ou produits protégés ou traités**

L'utilisation actuelle ou envisagée, s'agissant des cultures, groupes de cultures, végétaux ou produits végétaux protégés, doit être précisée.

#### **3.4. Informations concernant la possibilité d'apparition d'une résistance du ou des organismes ciblés**

Toute information disponible provenant de la littérature validée par la communauté scientifique ou de toute autre source d'informations fiable sur la possibilité de l'apparition d'une résistance ou d'une résistance croisée du ou des organismes ciblés doit être fournie. Si possible, les stratégies de gestion appropriées doivent être décrites.

#### **3.5. Données bibliographiques**

Un résumé de l'analyse systématique de la littérature validée par la communauté scientifique employée pour fournir les données requises dans la partie B doit être

fourni, y compris une indication des bases de données bibliographiques employées, des critères appliqués lors de l'évaluation de la pertinence et de la fiabilité en relation avec les exigences en matière de données, et des stratégies de recherche, etc.

Le résumé doit mentionner les références utilisées pour compiler le dossier et préciser à quels points les différentes références se rapportent.

#### 4. METHODES D'ANALYSE

##### Introduction

Les méthodes d'analyse doivent être utilisées dans le contexte de l'analyse de la conformité des lots de fabrication avec la spécification convenue, le cas échéant (section 1), et de la génération des données pour l'évaluation des risques concernant la toxicologie humaine ou l'écotoxicologie. Les méthodes d'analyse doivent aussi accompagner les étapes postérieures à l'approbation, par exemple la surveillance des résidus sur les cultures (section 6), le cas échéant. La méthode utilisée doit être justifiée.

Une description des méthodes d'analyse contenant toutes les données utiles relatives à l'équipement, au matériel ainsi qu'aux conditions d'application doit être fournie. La possibilité d'appliquer une méthode internationalement reconnue doit être signalée.

Des données sur la spécificité, la linéarité, l'exactitude et la répétabilité, telles qu'établies dans la partie A, points 4.1 et 4.2, sont également requises pour les méthodes d'analyse chimique utilisées aux fins de l'analyse des impuretés pertinentes, des métabolites préoccupants et des additifs présents dans l'AMLA fabriqué.

À la demande de l'État membre rapporteur, les éléments suivants doivent être fournis:

- i) des échantillons de l'AMLA fabriqué;
- ii) si la technique le permet, des étalons pour l'analyse des métabolites préoccupants et de tous les autres composants compris dans la définition des résidus (la non-présentation d'un tel échantillon doit être justifiée);
- iii) s'ils sont disponibles, des échantillons des substances de référence pour les impuretés pertinentes.

##### 4.1. Méthodes d'analyse de l'AMLA fabriqué

Les méthodes suivantes doivent être décrites, données de validation à l'appui:

- a) les méthodes employées pour identifier le micro-organisme conformément aux points 1.3, ii) et 1.3, iv), y compris les méthodes d'analyse moléculaire ou phénotypique les plus appropriées, basées sur des caractéristiques génotypiques ou phénotypiques uniques afin de distinguer la souche d'autres souches appartenant à la même espèce, avec des informations sur les procédures d'essai appropriées et les critères utilisés pour l'identification (par exemple, la morphologie, la biochimie, la sérologie et l'identification moléculaire);
- b) les méthodes employées pour caractériser le micro-organisme, y compris les méthodes d'analyse moléculaire ou les méthodes phénotypiques les plus appropriées, comme le prévoit la section 2, avec des informations sur les procédures d'essai appropriées et les critères utilisés pour l'identification (par exemple, la morphologie, la biochimie, la sérologie et l'identification moléculaire);
- c) les méthodes employées pour fournir des informations sur la variabilité possible de l'inoculum initial/du micro-organisme actif et sur son aptitude au stockage (y compris la perte d'activité et son évaluation), conformément à la section 1;

- d) les méthodes employées pour différencier un mutant spontané ou induit du micro-organisme de la souche sauvage initiale, par exemple les méthodes d'analyse moléculaire les plus appropriées, comme le prévoit la section 1;
- e) les méthodes employées pour établir la pureté de l'inoculum à partir duquel les lots sont produits et les méthodes employées pour contrôler la pureté, par exemple les méthodes d'analyse moléculaire les plus appropriées, comme le prévoit la section 1;
- f) les méthodes employées pour déterminer la teneur en micro-organisme du lot de fabrication, et celles employées pour détecter et dénombrer les micro-organismes contaminants pertinents, comme le prévoit la section 1, afin de permettre la vérification de la conformité du matériel/lot avec un seuil maximal de micro-organismes contaminants pertinents;
- g) les méthodes employées pour déterminer les impuretés pertinentes, les métabolites préoccupants, et les additifs, lorsqu'il y en a dans le matériel de fabrication, comme le prévoit la section 1.

#### **4.2. Méthodes de détermination de la densité du micro-organisme et de quantification des résidus**

Les méthodes employées pour déterminer et quantifier:

- la densité des micro-organismes, le cas échéant, conformément aux exigences des points 5.3, 5.4, 6.1 et 7.1.4 et de la section 8,
- les résidus de métabolites préoccupants, le cas échéant, conformément aux points 2.8, 5.5 et 8.8 et à la section 6;

sur et/ou dans les cultures, denrées alimentaires, aliments pour animaux, tissus et fluides corporels animaux et humains et dans les compartiments environnementaux pertinents doivent être décrites.

Le cas échéant, les méthodes de surveillance postapprobation doivent être décrites. Ces méthodes doivent, autant que possible, être simples, peu onéreuses et faire appel à des équipements courants.

## 5. EFFETS SUR LA SANTE HUMAINE

### Introduction

- i) Les informations fournies, jointes à celles fournies concernant un ou plusieurs produits phytopharmaceutiques contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour permettre une évaluation des risques pour la santé humaine et animale (chez les espèces normalement nourries et détenues par l'homme ou les animaux producteurs de denrées alimentaires):
  - a) découlant, directement ou indirectement, de la manipulation et de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant le micro-organisme;
  - b) associés à la manipulation de produits traités; et
  - c) liés aux résidus ou aux impuretés subsistant dans les denrées alimentaires et dans l'eau.

En outre, les informations fournies doivent être suffisantes pour:

- permettre de prendre une décision quant à l'approbation du micro-organisme,
  - fixer les conditions ou restrictions appropriées liées à l'approbation,
  - permettre la définition des mentions relatives à la nature des risques et aux conseils de prudence pour la protection de la santé humaine et animale et de l'environnement à faire figurer sur les emballages (récipients),
  - définir les mesures de premiers soins adéquates ainsi que les mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées à prendre en cas d'infection ou d'autre effet nocif chez l'homme.
- ii) Tous les effets nocifs constatés au cours des recherches doivent être mentionnés. Les recherches éventuellement nécessaires pour évaluer la cause probable des effets constatés et la gravité de ces effets doivent également être engagées.
  - iii) Pour toutes les études, la dose réelle employée du micro-organisme ou du métabolite préoccupant, exprimée en unités par kilogramme de masse corporelle appropriées (par exemple, en UFC/kg), ou dans toute autre unité appropriée, doit être mentionnée. Le choix de l'unité doit être justifié.
  - iv) Les informations disponibles sur l'identité et les propriétés biologiques du micro-organisme (sections 1 et 2) ainsi que des rapports sanitaires et médicaux peuvent être suffisants pour évaluer le potentiel d'infectiosité et de pathogénicité du micro-organisme.
  - v) Des études complémentaires sont susceptibles d'être requises pour mener à bien l'évaluation des effets sur la santé humaine, dont le type sera déterminé au cas par cas sur la base de l'avis des spécialistes, en fonction des informations disponibles fournies, en particulier concernant les propriétés biologiques du micro-organisme. Dans l'attente de l'adoption de lignes directrices spécifiques à l'échelon international, les informations requises doivent être obtenues en appliquant les lignes directrices d'essai disponibles.

- vi) Des études complémentaires (voir point 5.4) doivent être menées si les informations disponibles (voir point 5.2) ou les essais prévus au point 5.3 nécessitent des recherches supplémentaires ou ont mis au jour des effets nocifs sur la santé. Le type d'études à réaliser dépend de la nature des effets en question.

## **5.1. Données médicales**

### *5.1.1. Mesures thérapeutiques et de premiers soins*

Les traitements thérapeutiques et les mesures de premiers soins à appliquer en cas d'ingestion, d'inhalation ou de contamination des yeux ou de la peau doivent être décrits. Les informations disponibles fondées sur l'expérience pratique ou sur des considérations théoriques doivent être fournies.

Si elles sont disponibles, et sans préjudice de l'article 10 de la directive 98/24/CE<sup>11</sup>, les données et les informations pratiques concernant la reconnaissance des symptômes d'infection ou de pathogénicité et l'efficacité des mesures thérapeutiques doivent être présentées.

Pour les micro-organismes à l'exclusion des virus, les agents antimicrobiens efficaces contre le micro-organisme doivent être répertoriés. Si un ou plusieurs métabolites préoccupants sont recensés, l'efficacité des antagonistes connus de ce ou ces métabolites doit être mentionnée conformément au point 2.8.

### *5.1.2. Surveillance médicale*

Les rapports disponibles des programmes de surveillance de la médecine du travail doivent être soumis. Ces rapports peuvent concerner la souche évaluée, des souches étroitement apparentées ou des métabolites préoccupants, et doivent être étayés par des informations sur la conception du programme, sur l'utilisation de mesures de protection appropriées, y compris l'équipement de protection individuelle, et sur l'exposition au micro-organisme ou aux métabolites préoccupants. Ces rapports doivent comporter les données éventuellement disponibles concernant les effets sur les personnes exposées au micro-organisme ou aux métabolites préoccupants dans les usines de fabrication ou après application du micro-organisme (par exemple, les travailleurs agricoles ou les chercheurs). Ces rapports doivent comporter des informations, lorsqu'elles sont disponibles, sur des cas de sensibilisation et/ou de réaction allergique.

En cas d'effets indésirables, il convient de veiller à déterminer si la sensibilité de la personne peut avoir été modifiée par des conditions prédisposantes, telles qu'une maladie préexistante, une médication, une immunité déficiente, une grossesse ou un allaitement.

### *5.1.3. Informations relatives à la sensibilisation/au caractère allergène*

Les rapports disponibles provenant de publications validées par la communauté scientifique relatifs au micro-organisme ou à des membres étroitement apparentés du même groupe taxinomique et concernant la sensibilisation chez l'homme doivent être fournis. Par manque de méthode adéquate permettant d'évaluer le potentiel de sensibilisation des micro-organismes, ceux-ci doivent être considérés comme des

---

<sup>11</sup> Directive 98/24/CE du Conseil du 7 avril 1998 concernant la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (quatorzième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE) (JO L 131 du 5.5.1998, p. 11).

sensibilisants potentiels jusqu'à ce qu'un essai validé soit disponible et que l'éventuelle absence de potentiel de sensibilisation soit démontrée au cas par cas.

#### 5.1.4. *Observation directe*

Les rapports provenant de publications validées par la communauté scientifique relatifs aux cas cliniques d'infection chez l'homme concernant le micro-organisme ou des membres étroitement apparentés du même groupe taxinomique doivent être fournis, ainsi que tout rapport concernant d'éventuelles études de suivi. Ces rapports doivent comporter des descriptions de la nature et du degré de l'exposition ainsi que la mention des symptômes cliniques observés, les dispositions relatives aux mesures de premiers soins et thérapeutiques appliquées, les données mesurées et les autres observations faites.

En cas d'effets indésirables, il convient de veiller à déterminer si la sensibilité de la personne peut avoir été modifiée par des conditions prédisposantes, telles qu'une maladie préexistante, une médication, une immunité déficiente, une grossesse ou un allaitement.

### 5.2. **Évaluation de l'infectiosité et de la pathogénicité potentielles du micro-organisme pour l'homme**

Des études visant à déterminer l'infectiosité et la pathogénicité potentielles du micro-organisme doivent être réalisées conformément aux points 5.3.1 et 5.4, sauf si le demandeur démontre, en suivant une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, qu'aucun effet de ce type n'est à craindre. L'approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles peut porter sur les informations fournies aux points 2.1, 2.3, 2.4, 2.6 et 5.1 et/ou provenant de toute autre source fiable (par exemple la présomption d'innocuité reconnue<sup>12</sup>). Ces informations seront prises en considération dans un résumé visant à démontrer l'absence d'infectiosité et de pathogénicité pour l'homme, afin de justifier pourquoi les études requises aux points 5.3.1 et 5.4 n'ont pas été fournies.

### 5.3. **Études d'infectiosité et de pathogénicité sur le micro-organisme**

#### 5.3.1. *Infectiosité et pathogénicité*

À moins que le demandeur ne puisse démontrer l'absence d'infectiosité et de pathogénicité en se fondant sur une analyse de la valeur des preuves disponibles comme le prévoit le point 5.2, des études, données et informations doivent être fournies conformément aux points 5.3.1.1 à 5.3.1.3. Celles-ci doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets d'une exposition unique au micro-organisme, et en particulier d'établir ou d'indiquer:

- l'infectiosité et la pathogénicité du micro-organisme,
- l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets avec des détails exhaustifs sur les modifications (cliniques et comportementales) observées et les éventuelles constatations macropathologiques à l'inspection post mortem,
- les dangers relatifs associés aux diverses voies d'exposition, et
- les analyses réalisées au cours de toutes les études, afin d'évaluer l'élimination du micro-organisme.

Si ces études sont réalisées, le demandeur doit:

<sup>12</sup> <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6377>.

- adapter la période d’observation aux propriétés biologiques du micro-organisme administré, en particulier sa période d’incubation, son taux d’élimination et la durée nécessaire pour observer des effets nocifs,
- estimer, au cours des études d’infectiosité et de pathogénicité, l’élimination du micro-organisme dans les organes pertinents pour l’examen microbien (par exemple foie, reins, rate, poumons, cerveau, sang et site d’administration),
- tenir compte des potentielles différences de sensibilité au micro-organisme entre les espèces (pertinence de l’espèce choisie pour les essais), par exemple sur la base de la littérature, lors de l’évaluation des résultats de l’étude et de leur pertinence pour l’homme.

#### 5.3.1.1. Infectiosité et pathogénicité par voie orale

L’infectiosité et la pathogénicité par voie orale à la suite d’une exposition unique au micro-organisme doivent être mentionnées.

Une étude sur des animaux de laboratoire doit être réalisée conformément aux lignes directrices pertinentes, sauf si le demandeur peut démontrer l’absence d’infectiosité et de pathogénicité par voie orale en se fondant sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, conformément au point 5.2.

#### 5.3.1.2. Infectiosité et pathogénicité par voie intratrachéale/intranasale

L’infectiosité et la pathogénicité par voie intratrachéale/intranasale à la suite d’une exposition unique au micro-organisme doivent être mentionnées. L’avis des spécialistes peut corroborer l’évaluation visant à déterminer laquelle des deux voies d’exposition est la plus adaptée aux recherches, sur la base des propriétés biologiques du micro-organisme et des informations disponibles décrites aux points 5.1 et 5.2.

Une étude sur des animaux de laboratoire doit être réalisée conformément aux lignes directrices pertinentes, sauf si le demandeur peut démontrer l’absence d’infectiosité et de pathogénicité par voie intratrachéale/intranasale en se fondant sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, conformément au point 5.2.

#### 5.3.1.3. Exposition unique par voie intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée

L’essai intraveineux/intrapéritonéal ou sous-cutané est considéré comme un mode hautement sensible de mise en évidence, notamment, de l’infectiosité. Le pire scénario (dans lequel le micro-organisme franchit la barrière cutanée et entre dans l’organisme à une concentration élevée) peut être utilisé pour évaluer les résultats d’un essai oral et intratrachéal/intranasal en cas d’incertitudes.

La décision concernant la voie d’exposition la plus appropriée à étudier doit être fondée sur les propriétés biologiques du micro-organisme et sur les informations disponibles requises aux points 5.1 et 5.2.

Une étude sur des animaux de laboratoire doit être réalisée conformément aux lignes directrices pertinentes, sauf si le demandeur peut démontrer l’absence d’infectiosité et de pathogénicité par voie intraveineuse/intrapéritonéale ou sous-cutanée en se fondant sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, conformément au point 5.2.

#### 5.3.2. *Étude sur cultures cellulaires*

Ces informations sont requises pour les micro-organismes à réplification intracellulaire tels que les virus, les viroïdes ou, le cas échéant, les bactéries et les protozoaires, sauf



dans les cas où il ressort clairement des informations fournies conformément aux sections 1, 2 et 3 que le micro-organisme concerné ne se réplique pas dans les organismes homéothermes (à sang chaud).

Si ces informations sont requises, une étude doit être réalisée sur des cultures de cellules ou de tissus humains provenant de différents organes, sélectionnés par exemple sur la base des organes potentiellement ciblés par l'infection. Si les cultures de cellules ou de tissus humains provenant d'organes spécifiques ne sont pas disponibles, des cultures de cellules et de tissus provenant d'autres mammifères doivent être utilisées. Pour les virus, une attention particulière doit être accordée à la capacité d'interagir avec le génome humain.

#### **5.4. Études d'infectiosité et de pathogénicité spécifiques sur le micro-organisme**

Si, de l'avis des spécialistes, les informations disponibles (voir point 5.2) ou les effets observés dans les études d'infectiosité et de pathogénicité à dose unique (voir point 5.3.1) nécessitent des recherches supplémentaires, des études d'infectiosité et/ou de pathogénicité spécifiques doivent être réalisées, en particulier en cas de parenté étroite avec des micro-organismes pathogènes pour l'homme ou l'animal.

Si ces études sont requises, elles doivent être conçues sur une base individuelle, compte tenu des paramètres spécifiques à examiner et des objectifs à atteindre.

#### **5.5. Informations et études de toxicité sur les métabolites**

##### *5.5.1. Informations sur les métabolites*

Des informations (par exemple, littérature scientifique, résultats d'études) concernant la caractérisation toxicologique des métabolites et les dangers connexes recensés pour la santé humaine et animale, collectées ou générées dans le but de déceler les métabolites préoccupants, ou d'exclure leur caractère préoccupant, doivent être fournies.

Une estimation de l'exposition humaine doit être fournie conformément aux points 6.1 et 7.2.1 pour les métabolites pour lesquels un danger pour la santé humaine ou animale a été décelé.

##### *5.5.2. Études de toxicité supplémentaires sur les métabolites préoccupants*

Pour le ou les métabolites préoccupants, décelés sur la base des informations fournies concernant le danger pour la santé humaine et animale (voir point 5.5.1) et l'exposition humaine ou animale (voir points 6.1, 7.2.1 et 7.2.2) et répertoriés au point 2.8, la ou les valeurs de référence toxicologiques doivent être fixées sur la base des informations toxicologiques disponibles pour chaque métabolite préoccupant. Les valeurs de référence doivent permettre d'évaluer les risques pour les opérateurs, les travailleurs, les personnes présentes sur les lieux, les résidents et les consommateurs, le cas échéant, sauf si une évaluation des risques peut être effectuée par d'autres moyens [par exemple, une évaluation qualitative ou le recours au concept de seuil de préoccupation toxicologique (TTC)].

S'il n'est pas possible de fixer des valeurs de référence sur la base des informations disponibles ou si les effets signalés doivent être étudiés plus avant, des études peuvent être requises et doivent être réalisées au cas par cas (par exemple, des études de toxicité et de génotoxicité à court terme). Si des études de toxicité sur les métabolites sont menées, les exigences définies dans la partie A pour ce type d'étude doivent être respectées.

Pour les organismes qui n'ont pas fait l'objet d'études détaillées, autrement dit pour lesquels la quantité d'informations publiées n'est pas suffisante pour déterminer si des métabolites préoccupants sont produits, une étude de toxicité à doses répétées sur les fractions pertinentes de l'AMLA fabriqué doit être menée conformément aux dispositions énoncées dans la partie A pour le même type d'étude. La décision d'exiger des études complémentaires doit être fondée sur le type d'effets toxiques observés au cours de cette étude de toxicité à doses répétées et sur l'avis des spécialistes.

## **6. RESIDUS DANS OU SUR LES PRODUITS, LES DENREES ALIMENTAIRES ET LES ALIMENTS POUR ANIMAUX TRAITES**

### **Introduction**

Des données concernant les résidus doivent être fournies en vertu du point 6.2, sauf si:

- sur la base d'une analyse de la valeur probante des informations fournies conformément aux sections 2, 3, 5 et 7, il peut être justifié que les métabolites préoccupants potentiels décelés (voir point 2.8) ne sont pas dangereux pour l'homme à la suite de l'utilisation envisagée,
- il est possible de conclure, par une estimation de l'exposition des consommateurs aux résidus des métabolites pour lesquels un danger pour la santé humaine a été décelé (voir point 5.5.1), que le risque pour les consommateurs est acceptable, ou
- le micro-organisme est un virus.

### **6.1. Estimation de l'exposition des consommateurs aux résidus**

Une estimation de l'exposition des consommateurs aux résidus doit être fournie pour les métabolites pour lesquels un danger pour la santé humaine a été décelé sur la base des informations fournies conformément au point 5.5.1, compte tenu de l'utilisation envisagée.

L'estimation doit inclure, pour les métabolites pour lesquels un danger pour la santé humaine a été décelé, un calcul des niveaux de résidus de ces métabolites escomptés sur les parties comestibles des cultures traitées sur la base d'estimations du cas le plus défavorable, en tenant compte de la ou des bonnes pratiques agricoles critiques, de l'écologie du micro-organisme, telle que son mode de vie (par exemple saprophyte, parasitaire, endophyte), du spectre d'hôtes, du cycle biologique, des exigences en matière de croissance de population et des conditions qui suscitent la production et les propriétés des métabolites pour lesquels un danger pour la santé humaine a été décelé.

L'estimation de l'exposition aux résidus des métabolites pour lesquels un danger pour la santé humaine a été décelé peut aussi être étayée par des mesures directes du métabolite visant, par exemple, à montrer l'absence de métabolite sur les parties comestibles au moment de la récolte. Au moment de déterminer la nécessité de mesures directes, la possibilité et la pertinence de l'exposition au métabolite produit après application sur les parties comestibles (production in situ) doivent être prises en considération. Il peut notamment s'agir de procéder à une comparaison entre le niveau de fond du métabolite et son niveau plus élevé à la suite du traitement au moyen du produit phytopharmaceutique contenant la substance active. Le recours aux références croisées doit être justifié.

Une estimation de l'exposition à des métabolites pour lesquels un danger pour la santé humaine a été décelé peut être étayée par les mesures directes de la densité du micro-organisme sur les parties comestibles des cultures traitées, par exemple s'il ne peut être adéquatement justifié que la production in situ du métabolite n'est pas pertinente pour les consommateurs. Ces mesures doivent être effectuées dans des conditions d'utilisation normales et conformément à la bonne pratique agricole.

L'estimation doit tenir compte, selon le cas, de l'ensemble du cycle biologique des cultures (par exemple, les étapes antérieures et postérieures à la récolte) afin de permettre d'évaluer correctement les risques pour les consommateurs. Une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles doit être adoptée. Le cas échéant, la lecture croisée (par exemple, entre différentes substances, différents membres d'une même espèce, différentes conditions climatiques) doit être dûment justifiée.

Sur la base de l'estimation de l'exposition, une évaluation indicative des risques pour les consommateurs doit être effectuée afin de démontrer que l'exposition prévue aux métabolites pour lesquels un danger pour la santé humaine a été décelé ne constitue pas un risque alimentaire inacceptable pour les consommateurs.

## **6.2. Génération de données sur les résidus**

Pour les métabolites préoccupants identifiés conformément au point 2.8 et pour lesquels il n'a pas été démontré de manière satisfaisante que le risque pour les consommateurs était acceptable sur la base des informations fournies au titre du point 6.1, des études pertinentes sur le dossier complet relatif aux résidus visé dans la partie A, section 6, sont requises. Les études doivent être réalisées avec un produit phytosanitaire représentatif en vue d'analyser et, si possible, de quantifier les différents métabolites préoccupants recensés, comme le prévoit le point 2.8.

Si un dossier complet relatif aux résidus est requis:

- la moitié des essais contrôlés sur les résidus doivent être des essais de dissipation des résidus qui comprennent, sauf s'il peut être démontré que seuls des micro-organismes non viables sont présents au moment de la récolte, au moins une mesure après la récolte,
- des informations sur les niveaux de micro-organisme et les concentrations du ou des métabolites préoccupants doivent être fournies,
- sur la base des essais sur les résidus, une évaluation des risques pour les consommateurs doit être effectuée afin de démontrer que l'exposition ne constitue pas un risque inacceptable pour les consommateurs.

## **7. PRÉSENCE DU MICRO-ORGANISME DANS L'ENVIRONNEMENT, Y COMPRIS DEVENIR ET COMPORTEMENT DES MÉTABOLITES PRÉOCCUPANTS**

### **Introduction**

- i) La présente section décrit les exigences permettant de déterminer les implications écologiques du micro-organisme, compte tenu de sa présence dans les compartiments environnementaux pertinents, et d'évaluer l'exposition potentielle de l'homme et des organismes non ciblés à la substance active et, le cas échéant, aux métabolites préoccupants. Les informations relatives aux propriétés biologiques et à l'écologie du micro-organisme ainsi qu'à son utilisation prévue, c'est-à-dire les informations soumises conformément aux sections 1 à 6, telles que la présence dans des environnements européens, constituent la principale source d'information. Celles-ci peuvent être complétées par des données bibliographiques, des recherches en laboratoire ou des mesures sur le terrain.
- ii) Les informations fournies concernant le micro-organisme et une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer l'exposition des organismes non ciblés au micro-organisme. En outre, des informations suffisantes doivent être fournies pour permettre d'évaluer les éventuels métabolites préoccupants identifiés conformément au point 2.8.
- iii) Les informations fournies doivent être suffisantes pour déterminer les mesures nécessaires pour réduire au minimum l'incidence sur les espèces non ciblées et sur l'environnement.

### **7.1. Présence du micro-organisme dans l'environnement**

#### *7.1.1. Densité prévisible du micro-organisme dans l'environnement*

##### **7.1.1.1. Sol**

La densité prévisible dans l'environnement du micro-organisme dans le sol à la suite de l'application du produit phytopharmaceutique contenant ce micro-organisme dans les conditions d'utilisation proposées doit être estimée, sauf si le demandeur justifie dûment l'absence de danger conformément à la section 8.

##### **7.1.1.2. Eau**

La densité prévisible dans l'environnement du micro-organisme dans les eaux de surface à la suite de l'application du produit phytopharmaceutique contenant ce micro-organisme dans les conditions d'utilisation proposées doit être estimée, sauf si le demandeur justifie dûment l'absence de danger conformément à la section 8.

#### *7.1.2. Exposition à des micro-organismes connus pour être pathogènes pour les végétaux ou pour d'autres organismes*

Pour les micro-organismes non présents dans les environnements européens pertinents au niveau taxinomique pertinent le plus élevé et qui sont connus pour être pathogènes pour les végétaux ou pour d'autres organismes (voir points 2.2 et 2.3), les organismes hôtes dans lesquels la prolifération du micro-organisme est à craindre doivent être indiqués. Si les organismes non ciblés indiqués à la section 8 sont susceptibles d'être exposés aux organismes hôtes colonisés par l'agent pathogène,

des informations sur la probabilité et, le cas échéant, le degré d'exposition doivent être fournies.

Ces informations peuvent être fournies sur la base des propriétés biologiques (voir section 2), des données bibliographiques et/ou les études requises à la section 8.

### 7.1.3. *Évaluation qualitative de l'exposition au micro-organisme*

Une évaluation qualitative de l'exposition au micro-organisme doit être réalisée si:

- des effets nocifs sont observés sur des organismes non ciblés (voir section 8) après exposition à des concentrations pertinentes sur le plan environnemental, sur la base de la densité prévisible dans l'environnement du micro-organisme calculée conformément au point 7.1.1, ou si les informations ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions à cet égard, ou
- compte tenu des informations fournies conformément au point 7.2, un risque pour l'homme ou pour un ou des organismes non ciblés est décelé, ou si les informations ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions à cet égard.

Si c'est nécessaire pour fournir des informations à l'appui de l'évaluation des risques, il y a lieu de réaliser une évaluation qualitative de l'exposition au micro-organisme en suivant une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles. Cette évaluation qualitative doit tenir compte des densités prévisibles dans l'environnement calculées conformément au point 7.1.1, et peut être basée sur l'écologie du micro-organisme, telle que son mode de vie (par exemple, saprophyte, parasitaire, endophyte), le spectre d'hôtes et les densités des hôtes possibles, le cycle biologique, les exigences en matière de croissance de population ou les données de surveillance disponibles au niveau taxinomique pertinent le plus élevé. Le recours à la lecture croisée (par exemple, entre des souches de la même espèce) doit être dûment justifié.

### 7.1.4. *Données sur l'exposition expérimentale au micro-organisme*

Si, compte tenu des informations fournies aux points 7.1.1, 7.1.2, 7.1.3 et 7.2, un risque pour l'homme ou pour un ou des organismes non ciblés est décelé ou si les informations ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions à cet égard, la densité de population du micro-organisme doit être déterminée dans le ou les compartiments environnementaux pertinents (par exemple, le sol, l'eau, la surface des plantes).

Les données expérimentales doivent inclure les densités de population mesurées pendant une période commençant avant l'application et s'achevant immédiatement après celle-ci, afin de démontrer la diminution potentielle de la densité de population.

## 7.2. **Devenir et comportement du ou des métabolites préoccupants**

### 7.2.1. *Concentration prévisible dans l'environnement*

Dans le cas où des métabolites dangereux pour l'homme ou pour les organismes non ciblés (voir points 5.5.1 et 8.8.1) sont présents dans l'AMLA fabriqué, la concentration prévisible dans l'environnement des métabolites dans le compartiment environnemental pertinent (autrement dit, le sol, les eaux de surface, les eaux souterraines ou l'air) doit être fournie. S'il ne peut être dûment démontré que la production in situ des métabolites n'est pas pertinente pour l'évaluation des risques, les dispositions du point 7.2.2 s'appliquent.

Il n'est pas nécessaire de calculer la concentration prévisible dans l'environnement des métabolites pour lesquels un danger pour la santé humaine ou pour les

organismes non ciblés a été décelé et qui sont produits in situ mais ne sont pas présents dans l'AMLA fabriqué.

#### 7.2.2. *Évaluation qualitative de l'exposition*

Si des métabolites pour lesquels un danger pour la santé humaine ou pour les organismes non ciblés a été décelé sont recensés (voir points 5.5.1 et 8.8.1), une évaluation qualitative de l'exposition doit être réalisée sur ces métabolites lorsque les informations fournies au point 7.2.1 ne sont pas suffisantes pour conclure à un risque acceptable pour les organismes non ciblés ou à l'absence de risque pour la santé humaine.

Si nécessaire l'évaluation peut être fondée sur les connaissances existantes concernant:

- le micro-organisme, telles que son écologie, son mode de vie, son spectre d'hôtes, son cycle biologique, les exigences en matière de croissance de la population, les données de surveillance disponibles au niveau taxinomique pertinent le plus élevé ou les conditions qui suscitent la production du métabolite, ou
- le métabolite, telles que ses propriétés physiques et chimiques ou ses niveaux de fond.

Une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles doit être adoptée. Le recours à la lecture croisée (par exemple, entre différentes substances, différents membres d'une même espèce, différentes conditions climatiques) doit être dûment justifié.

#### 7.2.3. *Données sur l'exposition expérimentale*

Des données sur l'exposition expérimentale doivent être fournies pour les métabolites préoccupants recensés conformément au point 2.8 pour lesquels les informations fournies conformément aux points 7.2.1 et 7.2.2 ne sont pas suffisantes pour conclure à un risque acceptable pour les organismes non ciblés ou à l'absence de risque pour la santé humaine.

Dans ces cas, et si la technique le permet, des informations suffisantes sur la concentration du métabolite préoccupant dans les compartiments environnementaux pertinents (par exemple, le sol, les eaux de surface, les eaux souterraines, l'air, les fleurs, les feuilles, les racines, les organismes hôtes) doivent être fournies afin de permettre une évaluation. L'étude doit être menée conformément aux dispositions pertinentes de la partie A pour le type d'étude pertinent.

## 8. ÉTUDES ECOTOXICOLOGIQUES

### Introduction

- i) La présente section décrit les exigences en matière de données pour permettre:
- d'évaluer les effets nocifs potentiels sur les organismes non ciblés susceptibles d'être exposés au micro-organisme et aux métabolites préoccupants apparentés pertinents, et
  - de déterminer les essais pertinents à réaliser sur certains organismes non ciblés, sur la base d'informations relatives aux propriétés intrinsèques, de manière à limiter les essais au strict nécessaire pour achever l'évaluation des risques.

Une attention particulière doit être accordée aux espèces microbiennes dont la présence n'est pas connue dans les environnements européens pertinents. Les informations fournies doivent être suffisantes pour déterminer le spectre d'hôtes physiologique et écologique (en combinaison avec l'analyse des traits biologiques essentiels des micro-organismes) afin d'évaluer les incidences sur les organismes non ciblés.

- ii) Les informations fournies au niveau taxinomique pertinent le plus élevé, jointes à celles qui concernent une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer les effets sur les espèces non ciblées pour lesquelles une exposition au micro-organisme peut être dangereuse. Au moment de fournir ces informations, le demandeur doit tenir compte du fait que les effets sur les espèces non ciblées peuvent être dus à une exposition unique, prolongée ou répétée et peuvent être réversibles ou irréversibles. Les informations fournies doivent être suffisantes pour:
- permettre de prendre une décision quant à l'approbation du micro-organisme,
  - fixer les conditions ou restrictions appropriées liées à toute approbation,
  - permettre une évaluation des risques à court et à long terme pour les espèces non ciblées, les populations, les communautés et les processus, selon le cas, et
  - préciser les précautions jugées nécessaires pour protéger les espèces non ciblées.

- iii) En général, la durée des études expérimentales doit être suffisante pour permettre l'incubation, l'infection et la manifestation des effets nocifs chez les organismes non ciblés en fonction des propriétés biologiques du micro-organisme. Les études fournies doivent tenir compte du taux d'application maximal recommandé ou de la concentration prévue dans l'environnement, de l'exposition potentielle due aux utilisations envisagées et du potentiel du micro-organisme à proliférer dans l'environnement ou dans l'hôte.

Afin de distinguer la pathogénicité du micro-organisme vivant des effets toxiques suscités par ses métabolites préoccupants, outre le groupe témoin non traité, il y a lieu d'utiliser des témoins appropriés, tels que des formes inactivées des micro-organismes vivants et/ou des filtrats stériles/des surnageants.



- iv) Si des études de pathogénicité/d'infectiosité sont requises pour un des groupes d'organismes non ciblés indiqués aux points 8.1 à 8.6, le choix de l'espèce adéquate de ces groupes d'organismes non ciblés doit reposer sur les propriétés biologiques du micro-organisme (y compris la spécificité du spectre d'hôtes, le mode d'action et l'écologie), le ou les modes d'utilisation proposés du produit phytopharmaceutique (par exemple, les cultures traitées, la fréquence, le calendrier, les modes d'utilisation tels que la pulvérisation ou l'application à la brosse), et suivre les lignes directrices pertinentes, le cas échéant.

Des études complémentaires, notamment sur des espèces supplémentaires, peuvent être effectuées si les essais visés aux points 8.1 à 8.6 ont mis au jour des effets nocifs pour un ou plusieurs organismes non ciblés.

- v) Tous les effets nocifs connus sur l'environnement doivent être mentionnés. Des études complémentaires peuvent se révéler nécessaires pour étudier les mécanismes probables en jeu et évaluer la gravité de ces effets.
- vi) Il peut être nécessaire d'effectuer des études distinctes pour les métabolites préoccupants recensés au point 2.8, qui constituent un risque pertinent pour les organismes non ciblés. L'étude sur les organismes non ciblés doit être effectuée conformément à la disposition pertinente de la partie A.
- vii) Pour faciliter l'évaluation de la signification des résultats obtenus, il y a lieu d'utiliser la même espèce, la même origine certifiée ou, dans la mesure du possible, la même souche de chaque espèce non ciblée concernée pour les différents essais effectués.

## **8.1. Effets sur les vertébrés terrestres**

Un résumé concernant l'infectiosité et la pathogénicité potentielles du micro-organisme pour les vertébrés terrestres (par exemple les mammifères, les oiseaux, les reptiles et les amphibiens) doit être fourni sur la base des informations déjà fournies conformément aux sections 1, 2, 3, 5 et 7 et d'informations provenant de toute autre source fiable.

Des études de pathogénicité/d'infectiosité pertinentes doivent être réalisées, sauf si le demandeur démontre, en suivant une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, que la pathogénicité/l'infectiosité du micro-organisme pour les vertébrés terrestres non ciblés peuvent être évaluées sur la base du résumé fourni.

Si ces études sont requises:

- une autopsie à l'échelle macroscopique doit être réalisée, et
- pour les micro-organismes qui ont un mode d'action pathogène ou pour les virus (par exemple les agents entomopathogènes) qui sont censés proliférer considérablement dans l'environnement à la suite d'une application, la dose orale administrée dans les études peut être justifiée sur la base des informations fournies aux points 7.1.1 et 7.1.2.

## **8.2. Effets sur les organismes aquatiques**

### *8.2.1. Effets sur les poissons*

Un résumé concernant l'infectiosité et la pathogénicité potentielles du micro-organisme pour les poissons doit être fourni sur la base des informations déjà fournies conformément aux sections 1, 2, 3 et 7 et d'informations provenant de toute autre source fiable.

Des études de pathogénicité/d'infectiosité pertinentes doivent être réalisées, sauf si le demandeur démontre, en suivant une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, que:

- la pathogénicité/l'infectiosité du micro-organisme pour les poissons peuvent être évaluées sur la base du résumé fourni; ou
- l'exposition des poissons au micro-organisme est censée être inexistante sur la base des informations fournies à la section 7.

Si des effets nocifs sont observés dans ces études, d'autres études pertinentes (par exemple dans des conditions représentatives des conditions d'utilisation proposées) doivent être réalisées.

#### 8.2.2. *Effets sur les invertébrés aquatiques*

Un résumé concernant l'infectiosité et la pathogénicité potentielles du micro-organisme pour les invertébrés aquatiques doit être fourni sur la base des informations déjà fournies conformément aux sections 1, 2, 3 et 7 et d'informations provenant de toute autre source fiable.

Des études de pathogénicité/d'infectiosité pertinentes doivent être réalisées, sauf si le demandeur démontre, en suivant une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, que:

- la pathogénicité/l'infectiosité du micro-organisme pour les invertébrés aquatiques peuvent être évaluées sur la base du résumé fourni, ou
- l'exposition des invertébrés aquatiques au micro-organisme est censée être inexistante sur la base des informations fournies à la section 7.

Si des effets nocifs sont observés dans ces études, d'autres études pertinentes (par exemple dans des conditions représentatives des conditions d'utilisation proposées) doivent être réalisées.

#### 8.2.3. *Effets sur les algues*

Un résumé concernant l'infectiosité et la pathogénicité potentielles du micro-organisme pour les algues doit être fourni sur la base des informations déjà fournies conformément aux sections 1, 2, 3 et 7 et d'informations provenant de toute autre source fiable.

Des études pertinentes sur les effets pathogènes/infectieux sur la croissance et le taux de croissance des algues doivent être réalisées si le micro-organisme est connu pour avoir un mode d'action herbicide ou un lien de parenté étroit avec un agent phytopathogène, sauf si le demandeur démontre, en suivant une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, que:

- la pathogénicité/l'infectiosité du micro-organisme pour les algues peuvent être évaluées sur la base du résumé fourni, ou
- l'exposition des algues au micro-organisme est censée être inexistante sur la base des informations fournies conformément à la section 7.

Si des effets nocifs sont observés dans ces études, d'autres études pertinentes (par exemple dans des conditions représentatives des conditions d'utilisation proposées) doivent être réalisées.

#### 8.2.4. *Effets sur les macrophytes aquatiques*

Un résumé concernant l'infectiosité et la pathogénicité potentielles du micro-organisme pour les macrophytes aquatiques doit être fourni sur la base des informations déjà fournies conformément aux sections 1, 2, 3 et 7 et d'informations provenant de toute autre source fiable.

Des études de pathogénicité/d'infectiosité pertinentes sur les macrophytes aquatiques doivent être réalisées si le micro-organisme est connu pour avoir un mode d'action herbicide ou un lien de parenté étroit avec un agent phytopathogène, sauf si le demandeur démontre, en suivant une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, que:

- la pathogénicité/l'infectiosité du micro-organisme pour les macrophytes aquatiques peuvent être évaluées sur la base du résumé fourni, ou
- l'exposition des macrophytes aquatiques au micro-organisme est censée être inexistante sur la base des informations fournies à la section 7.

Si des effets nocifs sont observés dans ces études, d'autres études pertinentes (par exemple dans des conditions représentatives des conditions d'utilisation proposées) doivent être réalisées.

### 8.3. **Effets sur les abeilles**

Un résumé concernant l'infectiosité et la pathogénicité potentielles du micro-organisme pour les abeilles doit être fourni sur la base des informations déjà fournies conformément aux sections 1, 2, 3 et 7 et d'informations provenant de toute autre source fiable.

Des études de pathogénicité/d'infectiosité pertinentes, y compris à l'âge adulte et au stade larvaire, doivent être réalisées, sauf si le demandeur démontre, en suivant une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, que:

- la pathogénicité/l'infectiosité du micro-organisme pour les abeilles peuvent être évaluées sur la base du résumé fourni, ou
- l'exposition prévue des abeilles au micro-organisme est censée être inexistante sur la base des informations fournies à la section 7.

Si des effets nocifs sont observés dans ces études, d'autres études pertinentes (par exemple des études sur le terrain dans des conditions représentatives des conditions d'utilisation proposées) doivent être réalisées.

### 8.4. **Effets sur les arthropodes non ciblés autres que les abeilles**

Un résumé concernant l'infectiosité et la pathogénicité potentielles du micro-organisme pour les arthropodes non ciblés autres que les abeilles doit être fourni sur la base des informations déjà fournies conformément aux sections 1, 2, 3 et 7 et d'informations provenant de toute autre source fiable.

Des études de pathogénicité/d'infectiosité pertinentes doivent être réalisées, sauf si le demandeur démontre, en suivant une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, que:

- la pathogénicité/l'infectiosité du micro-organisme pour les arthropodes non ciblés autres que les abeilles peuvent être évaluées sur la base du résumé fourni, ou

- l'exposition des arthropodes non ciblés au micro-organisme est censée être inexistante sur la base des informations fournies à la section 7.

Si des études sont requises, elles doivent être réalisées sur deux espèces d'arthropodes autres que les abeilles jouant un rôle dans la protection biologique et appartenant à des groupes taxinomiques (ordres) différents, dans la mesure du possible, pour lesquels des protocoles d'essai convenus sont disponibles, et le demandeur doit justifier le nombre et la taxinomie des espèces soumises aux essais. De plus, ces essais sont susceptibles de nécessiter des conditions qui affectent la croissance ou la viabilité du micro-organisme.

Si des effets nocifs sont observés dans ces études, d'autres études pertinentes (par exemple des études de laboratoire approfondies ou des études sur le terrain dans des conditions représentatives des conditions d'utilisation proposées) doivent être réalisées.

#### **8.5. Effets sur les méso-organismes et macro-organismes non ciblés du sol**

Un résumé concernant l'infectiosité et la pathogénicité potentielles du micro-organisme pour les méso-organismes et macro-organismes non ciblés du sol doit être fourni sur la base des informations déjà fournies conformément aux sections 1, 2, 3 et 7 et d'informations provenant de toute autre source fiable.

Des études de pathogénicité/d'infectiosité pertinentes doivent être réalisées, sauf si:

- la pathogénicité/l'infectiosité du micro-organisme pour les méso-organismes et macro-organismes non ciblés du sol peuvent être évaluées sur la base du résumé fourni, ou
- l'exposition des méso-organismes et macro-organismes non ciblés du sol au micro-organisme est censée être inexistante sur la base des informations fournies à la section 7.

Si des études sont requises, elles doivent être réalisées sur deux espèces de méso-organismes et macro-organismes non ciblés choisies sur la base des propriétés biologiques du micro-organisme évalué, dans la mesure du possible, pour lesquels des protocoles d'essai convenus sont disponibles.

Si des effets nocifs sont observés dans ces études, d'autres études pertinentes (par exemple dans des conditions représentatives des conditions d'utilisation proposées) doivent être réalisées.

#### **8.6. Effets sur les végétaux terrestres non ciblés**

Un résumé concernant l'infectiosité et la pathogénicité potentielles du micro-organisme pour les végétaux terrestres non ciblés doit être fourni sur la base des informations déjà fournies conformément aux sections 1, 2, 3 et 7 et d'informations provenant de toute autre source fiable.

Des études de pathogénicité/d'infectiosité pertinentes sur les végétaux terrestres non ciblés doivent être réalisées si le micro-organisme est connu pour avoir un mode d'action herbicide ou un lien de parenté étroit avec un agent phytopathogène, sauf si le demandeur démontre, en suivant une approche fondée sur une analyse de la valeur des preuves disponibles, que:

- la pathogénicité/l'infectiosité du micro-organisme pour les végétaux terrestres non ciblés peuvent être évaluées sur la base du résumé fourni, ou

- l'exposition des végétaux non ciblés au micro-organisme est censée être inexistante sur la base des informations fournies à la section 7.

Si des effets nocifs sont observés dans ces études, d'autres études pertinentes (par exemple dans des conditions représentatives des conditions d'utilisation proposées) doivent être réalisées.

## **8.7. Études complémentaires sur le micro-organisme**

Il peut être nécessaire de fournir des données supplémentaires sur la pathogénicité/infectiosité potentielle du micro-organisme sur des espèces non ciblées différentes des espèces évaluées pour satisfaire aux exigences énoncées aux points 8.1 à 8.6.

Les données peuvent aussi consister en un résumé des informations déjà fournies conformément aux sections 2, 3, 5 et 7 et de celles provenant de toute autre source, ou d'études d'infectiosité et de pathogénicité complémentaires.

## **8.8. Informations et études de toxicité sur les métabolites**

### *8.8.1. Informations sur les métabolites*

Des informations (par exemple de la littérature scientifique et des résultats d'études) concernant la caractérisation toxicologique des métabolites et les dangers connexes recensés pertinents pour les organismes non ciblés, collectées ou générées dans le but de déceler les métabolites préoccupants, ou d'exclure leur caractère préoccupant, doivent être fournies.

Pour les métabolites pour lesquels un danger pour les organismes non ciblés est décelé, une estimation de l'exposition des organismes non ciblés concernés doit être fournie conformément au point 7.2.1.

### *8.8.2. Études de toxicité supplémentaires sur les métabolites préoccupants*

Pour le ou les métabolites préoccupants, décelés sur la base des informations fournies concernant le danger pour les organismes non ciblés (voir point 8.8.1) et l'exposition de ces derniers (voir points 7.2.1 et 7.2.2) et répertoriés au point 2.8, des informations supplémentaires sur leur toxicité pour les organismes non ciblés qui sont pertinentes (par exemple, sur la base de l'exposition et de l'indication de toxicité) parmi celles décrites aux points 8.1 à 8.6, doivent être fournies. Dans le cas où il est nécessaire de générer des données expérimentales, des études pertinentes sur l'écotoxicologie réalisées conformément aux dispositions de la partie A, section 8, doivent être fournies.»