

I

(Actes dont la publication est une condition de leur applicabilité)

DIRECTIVE 2001/36/CE DE LA COMMISSION**du 16 mai 2001****portant modification de la directive 91/414/CEE du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991 concernant la mise sur le marché de produits phytopharmaceutiques ⁽¹⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 2001/28/CE de la Commission ⁽²⁾, et notamment son article 18, paragraphe 2,

considérant ce qui suit:

- (1) Les annexes II B et III B de la directive 91/414/CEE prévoient les conditions à remplir pour introduire respectivement le dossier d'inscription d'une substance active constituée de micro-organismes ou de virus dans l'annexe I de ladite directive et le dossier d'autorisation d'un produit phytopharmaceutique à base de préparations de micro-organismes ou de virus.
- (2) Il est nécessaire d'indiquer à l'intention des demandeurs, avec le plus de précision possible, dans les annexes II B et III B, les détails de l'information requise, tels que les circonstances, les conditions et les protocoles techniques en application desquels certaines données doivent être produites. Il convient d'arrêter dès que possible des dispositions en ce sens, afin de permettre aux demandeurs de les appliquer dans la préparation de leurs dossiers.
- (3) Il y a lieu de distinguer dans une certaine mesure les informations relatives aux substances chimiques de celles qui concernent les micro-organismes. En effet, plusieurs exigences, relatives, par exemple, à certains aspects concernant le devenir et le comportement du produit dans l'environnement, ainsi que les résidus, sont spécifiques aux produits chimiques alors que d'autres, relatives par exemple à l'infectiosité, sont spécifiques aux micro-organismes.

- (4) Grâce à l'expérience acquise lors de l'évaluation de plusieurs substances actives nouvelles contenant des micro-organismes, il est maintenant possible d'affiner la précision des exigences applicables aux informations à fournir. Dans les domaines de la santé au travail, de l'exposition des consommateurs et des risques pour l'environnement, en particulier, des évolutions importantes sont intervenues.
- (5) Le comité scientifique des plantes a émis un avis sur les principes liés à l'utilisation des micro-organismes comme produits phytosanitaires et formulé des commentaires sur un avant-projet relatif aux données requises. Les recommandations figurant dans l'avis du comité ⁽³⁾, y compris les propositions d'amendements au libellé du projet concernant les données requises ont été prises en compte par la Commission.
- (6) Les mesures prévues par la présente directive sont conformes à l'avis du comité phytosanitaires permanent,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

L'annexe II de la directive 91/414/CEE est modifiée comme indiqué à l'annexe I de la présente directive.

Article 2

L'annexe III de la directive 91/414/CEE est modifiée comme indiqué à l'annexe II de la présente directive.

Article 3

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 1^{er} mai 2002. Ils en informent immédiatement la Commission.

⁽¹⁾ JO L 230 du 19.8.1991, p. 1.

⁽²⁾ JO L 113 du 24.4.2001, p. 5.

⁽³⁾ Comité scientifique des plantes, SCP/MICR/006 final.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

Article 4

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes*.

Article 5

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 16 mai 2001.

Par la Commission

David BYRNE

Membre de la Commission

ANNEXE I

L'annexe II de la directive 91/414/CEE est modifiée comme suit:

- 1) Le point 2.4 suivant est ajouté à l'introduction:

«2.4. Par dérogation au point 2.1, pour les substances actives constituées de micro-organismes ou de virus, les tests et les analyses effectués afin de recueillir des données sur les propriétés et/ou la sécurité en ce qui concerne des aspects autres que la santé humaine peuvent être réalisés par des services ou des organismes d'expérimentation officiels ou officiellement reconnus remplissant au minimum les conditions visées aux points 2.2 et 2.3 de l'introduction de l'annexe III.»

- 2) La partie B est remplacée par le texte suivant:

«PARTIE B**Introduction**

- i) Les substances actives sont définies à l'article 2, paragraphe 4; elles incluent les substances chimiques et les micro-organismes, y compris les virus.

La présente partie énonce les informations requises pour les substances actives constituées de micro-organismes, y compris les virus.

Aux fins de l'annexe II, partie B, le terme "micro-organisme" est utilisé dans l'acception suivante:

"entité microbiologique, cellulaire ou non, capable de répliquer ou de transférer du matériel génétique".

La définition s'applique, notamment mais pas exclusivement, aux bactéries, champignons, protozoaires, virus et viroïdes.

- ii) Toute demande concernant des micro-organismes doit être accompagnée de toutes les informations et de toute la documentation pertinentes disponibles en l'état actuel des connaissances.

Les informations les plus importantes et les plus utiles sont fournies par la caractérisation et l'identification du micro-organisme. Les informations de ce type sont définies dans les sections 1, 2 et 3 (identité, propriétés biologiques, informations complémentaires). Elles constituent la base de l'évaluation des effets du micro-organisme sur la santé humaine et sur l'environnement.

Des données récentes issues d'expérimentations toxicologiques et/ou pathologiques sur des animaux de laboratoire sont normalement exigées, sauf si le demandeur est en mesure de démontrer, sur la base des informations précédemment fournies, que l'utilisation du micro-organisme, dans les conditions proposées, n'a aucun effet nocif sur la santé humaine ou animale, ni sur les eaux souterraines, et n'a aucune incidence inacceptable sur l'environnement.

- iii) Dans l'attente de l'adoption de procédures spécifiques au niveau international, les informations requises seront obtenues en appliquant les procédures de test adoptées par l'autorité compétente [comme celles de l'USEPA, par exemple ⁽¹⁾]. Le cas échéant, il y a lieu d'adapter les procédures décrites à l'annexe II, partie A, pour qu'elles puissent convenir aux micro-organismes. Les tests doivent porter sur des micro-organismes viables, et, le cas échéant, non viables, et comporter un contrôle à blanc.

- iv) Pour les tests effectués, il y a lieu de fournir une description détaillée (spécifications techniques) du matériel utilisé et des impuretés qu'il contient, conformément aux dispositions de la section 1, point 1.4. Le matériel utilisé doit correspondre aux spécifications techniques définies pour la fabrication des préparations à autoriser.

Si des études sont effectuées avec des micro-organismes obtenus en laboratoire ou dans une installation pilote, elles doivent être répétées avec des micro-organismes obtenus industriellement, sauf s'il peut être démontré que le matériel utilisé est essentiellement le même aux fins des tests et des évaluations.

⁽¹⁾ USEPA Microbial pesticide test guidelines, OPPTS Series 885, février 1996 (<http://www.epa.gov/oppbppd1/biopesticides/guidelines/series885.htm>).

- v) Dans le cas de micro-organismes génétiquement modifiés au sens de la directive 90/220/CEE du Conseil du 23 avril 1990 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement ⁽²⁾, il y a lieu de fournir une copie de l'évaluation des données relatives à l'estimation du risque pour l'environnement, comme prévu à l'article 1^{er}, paragraphe 3, de la directive 91/414/CEE.
- vi) Le cas échéant, les données sont analysées à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Les analyses statistiques doivent être rapportées de manière exhaustive (par exemple, toutes les estimations ponctuelles doivent être délimitées par un intervalle de confiance et il y a lieu de fournir les valeurs de probabilité exactes plutôt que d'utiliser la mention "significatif/non significatif").
- vii) Dans le cas des études prévoyant une administration prolongée sur une certaine période, l'administration doit être effectuée de préférence au moyen d'un seul lot de micro-organismes, si la stabilité de celui-ci le permet.
- Si les études ne sont pas réalisées au moyen d'un lot unique de micro-organismes, il convient de certifier la similarité des différents lots utilisés.
- Si une étude comporte l'utilisation de doses différentes, la relation entre la dose et l'effet néfaste doit être notée.
- viii) S'il est acquis que l'action de protection phytosanitaire est due à l'effet résiduel d'une toxine ou d'un métabolite, ou s'il faut s'attendre à la présence de résidus significatifs de toxines ou de métabolites non liés à l'effet de la substance active, ces toxines ou ces métabolites doivent faire l'objet d'un dossier constitué conformément aux prescriptions de l'annexe II, partie A.

1. IDENTITÉ DU MICRO-ORGANISME

L'identification ainsi que la caractérisation du micro-organisme fournissent les informations les plus importantes et constituent un élément clé de la prise de décision.

1.1. Demandeur

Le nom et l'adresse du demandeur (adresse permanente dans la Communauté) doivent être indiqués, tout comme les nom, qualité, numéros de téléphone et de télécopieur de la personne à contacter.

Lorsque, en outre, le demandeur dispose d'un bureau, d'un agent ou d'un représentant dans l'État membre auquel est présentée la demande d'inscription à l'annexe I et, s'il est différent, dans l'État membre rapporteur nommé par la Commission, il convient d'indiquer le nom et l'adresse du bureau, de l'agent ou du représentant local, ainsi que les nom, position, numéros de téléphone et de télécopieur de la personne à contacter.

1.2. Producteur

Le nom et l'adresse du ou des producteur(s) du micro-organisme doivent être fournis, de même que le nom et l'adresse de chaque unité assurant la production du micro-organisme. Indiquer un point de contact (de préférence central, avec nom, numéro de téléphone et numéro de télécopieur), auquel seront envoyées les données d'actualisation et où il sera répondu aux questions concernant la technologie de production, les procédés et la qualité du produit (y compris, le cas échéant, en ce qui concerne les lots individuels). Si la localisation ou le nombre des producteurs viennent à être modifiés après l'inscription de la substance active dans l'annexe I, l'information requise doit être à nouveau notifiée à la Commission et aux États membres.

1.3. Nom et description des espèces; caractérisation de la souche

- i) Le micro-organisme doit être déposé auprès d'une banque de collection de cultures de réputation internationale. Indiquer le numéro de dépôt correspondant, ainsi que les coordonnées de l'institution.
- ii) Chacun des micro-organismes visés par la demande doit être identifié et désigné par son nom d'espèce. Il convient d'indiquer le nom scientifique et le groupe taxonomique, c'est-à-dire la famille, le genre, l'espèce, la souche, le sérotype, le pathovar et toute autre dénomination pertinente de chaque micro-organisme.

Préciser si le micro-organisme:

- est indigène ou non indigène, au niveau de l'espèce, du domaine d'application proposé,
- est une souche sauvage,

⁽²⁾ JO L 117 du 8.5.1990, p. 15.

- est un mutant spontané ou induit,
- a été modifié au moyen de techniques décrites aux annexes I A, partie 2, et I B de la directive 90/220/CEE.

Dans ces deux derniers cas, il convient d'indiquer toutes les différences connues entre le micro-organisme modifié et la souche sauvage initiale.

- iii) La technologie la plus avancée disponible doit être utilisée pour identifier et caractériser le micro-organisme au niveau de la souche. Indiquer les procédures de test et les critères utilisés pour l'identification (par exemple, morphologie, biochimie, sérologie, identification moléculaire).
- iv) Indiquer le nom commun, ainsi que, le cas échéant, tout nom supplémentaire, de remplacement ou de code utilisés lors de la phase de développement.
- v) Indiquer toute parenté avec des pathogènes connus.

1.4. Spécifications techniques du matériel utilisé pour la fabrication des produits formulés

1.4.1. Teneur en micro-organisme

La teneur minimale et maximale en micro-organisme du matériel utilisé pour la fabrication des produits formulés doit être indiquée, et ce en termes appropriés, tels que le nombre d'unités actives par unité de volume ou de poids, ou de toute autre manière adéquate pour le micro-organisme considéré.

Lorsque l'information fournie concerne un système de production pilote, l'information requise doit de nouveau être fournie à la Commission et aux États membres lorsque les méthodes et les procédures de production à l'échelle industrielle se sont stabilisées et si les changements intervenus dans la production modifient les spécifications en termes de pureté.

1.4.2. Identité et teneur des impuretés et des additifs contaminant les micro-organismes

Dans toute la mesure du possible, il est souhaitable que les produits phytopharmaceutiques soient exempts de contaminants (y compris les micro-organismes contaminants). Le niveau et la nature des contaminants acceptables doivent être établis par l'autorité compétente sur la base d'une évaluation des risques.

Dans la mesure du possible, il convient d'indiquer, le cas échéant, l'identité et la teneur maximale, exprimée dans l'unité appropriée, de tous les micro-organismes contaminants. Chaque fois que possible, les données relatives à l'identité doivent être fournies conformément aux exigences de l'annexe II, partie B, section 1, point 1.3.

Il convient d'identifier et de caractériser, à différents états ou stades de croissance du micro-organisme, tout métabolite sensible (c'est-à-dire susceptible de poser un risque pour la santé humaine ou pour l'environnement) produit par le micro-organisme [introduction, point viii), de l'annexe II B].

Fournir s'il y a lieu des informations détaillées sur tous les composants tels que les condensés, milieux de culture, etc.

En ce qui concerne les impuretés chimiques sensibles pour la santé humaine ou pour l'environnement, indiquer leur identité et leur teneur maximale, exprimée dans l'unité appropriée.

En ce qui concerne les additifs, indiquer leur identité et leur teneur, exprimée en grammes par kilogramme.

Les données relatives à l'identité des substances chimiques telles que les additifs doivent être fournies comme prescrit à l'annexe II, partie A, section 1, point 1.10.

1.4.3. Profil analytique des lots

Fournir s'il y a lieu les données visées à l'annexe II, partie A, section 1, point 1.11, dans les unités appropriées.

2. PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU MICRO-ORGANISME

2.1. Historique du micro-organisme et de ses utilisations — Présence naturelle et répartition géographique

Il convient de présenter la familiarité du micro-organisme, c'est-à-dire la disponibilité de connaissances appropriées le concernant.

2.1.1. *Historique*

Présenter l'histoire du micro-organisme et de ses utilisations (expériences et projets de recherche ou utilisations commerciales).

2.1.2. *Origine et présence naturelle*

Indiquer la région géographique et la situation dans l'écosystème (par exemple la plante hôte, l'animal hôte, ou encore le sol dans lequel le micro-organisme a été isolé), en précisant le mode d'isolement utilisé. La présence naturelle du micro-organisme dans l'environnement concerné doit être indiquée, si possible, au niveau de la souche.

Dans le cas d'un micro-organisme mutant ou génétiquement modifié (au sens de la directive 90/220/CEE, annexes I A, partie 2 et I B), fournir une description détaillée du mode de production et d'isolement, ainsi que des moyens permettant de le distinguer clairement de la souche sauvage initiale.

2.2. **Informations sur l'organisme cible/les organismes cibles**

2.2.1. *Description de l'organisme cible/des organismes cibles*

Le cas échéant, spécifier les organismes nuisibles contre lesquels une protection est assurée.

2.2.2. *Mode d'action*

Indiquer le mode d'action principal. En liaison avec le mode d'action, préciser également si le micro-organisme produit une toxine ayant un effet résiduel sur l'organisme cible. Si c'est le cas, décrire le mode d'action de cette toxine.

Le cas échéant, fournir des informations sur le site d'infection, le mode d'entrée dans l'organisme cible et ses phases sensibles. Les résultats de toute étude expérimentale doivent être communiqués.

Il convient de préciser les voies possibles d'inoculation du micro-organisme ou de ses métabolites, et spécialement des toxines (contact, ingestion, inhalation). Préciser également si le micro-organisme ou ses métabolites sont transportés dans des végétaux et, si c'est le cas, comment ce déplacement a lieu.

En cas d'effet pathogène sur l'organisme cible, préciser la dose infectante (dose nécessaire pour infecter une espèce cible avec l'effet souhaité) et la transmissibilité du micro-organisme [faculté de diffusion dans la population cible, mais également d'une espèce cible à une autre espèce (cible)] après application dans les conditions d'utilisation proposées.

2.3. **Gamme de spécificité de l'hôte et effets sur des espèces autres que l'organisme nuisible cible**

Fournir toute information disponible en ce qui concerne les effets sur les organismes autres que l'organisme cible dans le secteur où le micro-organisme peut se propager, en signalant également la présence de tout organisme autre que l'organisme cible qui serait soit très proche de l'espèce cible, soit particulièrement exposé.

Toute connaissance concernant la toxicité de la substance active ou de ses métabolites pour les humains ou les animaux, sa capacité éventuelle à coloniser ou à infester des humains ou des animaux (y compris les sujets immunodéprimés) et ses éventuels effets pathogènes doit être mentionnée. Il convient également de signaler tout élément connu permettant d'indiquer si la substance active ou ses dérivés sont irritants pour la peau, les yeux ou les organes respiratoires des personnes humaines ou des animaux et s'ils peuvent entraîner des réactions allergiques en cas de contact avec la peau ou d'inhalation.

2.4. **Phase de développement/cycle de vie du micro-organisme**

Il convient de présenter toute information disponible sur le cycle de vie du micro-organisme, les cas décrits de symbiose, de parasitisme et de concurrence, les prédateurs, etc., ainsi que les organismes hôtes. Pour les virus, signaler également les vecteurs.

Indiquer le temps de génération et le type de reproduction du micro-organisme, de même que les données relatives aux éventuelles phases de repos du micro-organisme, à sa durée de vie, à sa virulence et à son potentiel d'infection.

Spécifier également si le micro-organisme, au cours des différentes phases de développement suivant sa libération, possède la faculté de produire des métabolites, notamment des toxines, susceptibles de présenter un risque pour la santé humaine ou pour l'environnement.

2.5. **Infectiosité, capacité de propagation, capacité de colonisation**

Indiquer la persistance du micro-organisme et fournir les renseignements relatifs à son cycle de vie dans les conditions environnementales caractéristiques de l'utilisation prévue. Signaler en outre toute sensibilité particulière du micro-organisme à certaines composantes environnementales (rayons ultraviolets, sols, eau).

Indiquer les conditions environnementales (température, pH, humidité, nutriments, etc.) nécessaires à la survie et à la reproduction du micro-organisme, ainsi qu'à sa capacité de colonisation et de destruction (notamment des tissus humains) et à son efficacité. La présence de facteurs spécifiques de virulence doit être mentionnée.

Il convient de déterminer la fourchette de températures dans laquelle la croissance du micro-organisme est possible, en précisant les températures minimale, maximale et optimale. Ces données sont particulièrement utiles pour conduire l'étude des effets sur la santé humaine (section 5).

Indiquer également l'influence éventuelle de facteurs tels que la température, les rayons ultraviolets, le pH et la présence de certaines substances sur la stabilité des toxines concernées.

Fournir toute information relative aux itinéraires possibles de propagation du micro-organisme (par le biais de poussières en suspension dans l'air, d'organismes hôtes jouant le rôle de vecteurs, etc.), dans les conditions environnementales caractéristiques de l'utilisation prévue.

2.6. **Parenté avec des pathogènes connus des plantes, des animaux ou des personnes humaines**

Indiquer l'existence éventuelle d'une ou de plusieurs espèces du même genre que le micro-organisme actifs et/ou, le cas échéant, contaminants qui ont un effet pathogène connu sur les êtres humains, les animaux, les cultures ou des espèces non visées. Préciser les types de pathologies causées. Spécifier s'il est possible de distinguer sans ambiguïté le micro-organisme actif des espèces pathogènes (et dans ce cas, par quel moyen).

2.7. **Stabilité génétique du micro-organisme et facteurs susceptibles de l'affecter**

Fournir s'il y a lieu des informations sur la stabilité génétique du micro-organisme (taux de mutation des traits relatifs au mode d'action, par exemple, ou absorption de matériel génétique exogène), dans les conditions environnementales de l'utilisation proposée.

Fournir également des informations sur la capacité du micro-organisme à transférer du matériel génétique vers d'autres organismes et son potentiel pathogène pour les végétaux, les animaux et les êtres humains. Si le micro-organisme est porteur d'éléments génétiques sensibles supplémentaires préciser la stabilité des traits encodés.

2.8. **Informations relatives à la production de métabolites (et particulièrement de toxines)**

Lorsqu'il est connu que d'autres souches de la même espèce microbienne que la souche objet de la demande a la faculté de produire des métabolites (et spécialement des toxines) dont les effets sur la santé humaine et/ou sur l'environnement, en cours d'application ou après l'application, sont notoirement inacceptables, il y a lieu de décrire la nature et la structure de la substance en cause, son mode d'action (en précisant les facteurs internes et externes nécessaires à l'action du micro-organisme), ainsi que ses effets sur les êtres humains, les animaux ou d'autres espèces non visées.

Il convient en outre de décrire les conditions de production des métabolites (et notamment des toxines) par le micro-organisme, en incluant toutes les informations disponibles sur le mécanisme de régulation de la production des métabolites ainsi que l'influence des métabolites produits sur le mode d'action du micro-organisme.

2.9. Antibiotiques et autres agents antimicrobiens

De nombreux micro-organismes produisent certaines substances antibiotiques. À toutes les étapes de l'élaboration d'un produit phytopharmaceutique microbien, il est impératif d'éviter les interférences avec l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine ou vétérinaire.

Il convient en conséquence de fournir des informations sur la résistance ou la sensibilité du micro-organisme aux antibiotiques comme à d'autres agents antimicrobiens, notamment en ce qui concerne la stabilité des codes génétiques déterminant la résistance aux antibiotiques, sauf s'il peut être démontré que le micro-organisme n'a aucun effet nuisible sur la santé humaine ou animale, ou ne possède pas la faculté de transférer sa résistance aux antibiotiques et autres agents antimicrobiens.

3. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES RELATIVES AU MICRO-ORGANISME

Introduction

- i) L'information fournie doit indiquer à quelles fins on utilise ou prévoit d'utiliser les préparations contenant le micro-organisme, et préciser les doses et les modes d'utilisation pratiqués ou proposés.
- ii) L'information fournie doit préciser les méthodes et les précautions ordinaires à observer dans la manipulation, l'entreposage et le transport du micro-organisme.
- iii) Les études, les données et les informations présentées doivent démontrer que les mesures proposées conviennent dans des situations d'urgence.
- iv) Les informations et les données visées sont requises pour tous les micro-organismes, sauf indication contraire.

3.1. Fonction

Préciser la fonction biologique à retenir parmi les suivantes:

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

3.2. Domaine d'utilisation envisagé

Indiquer, dans la liste ci-après, le ou les domaines d'utilisation actuels et proposés des préparations contenant le micro-organisme:

- utilisation sur le terrain (agriculture, horticulture, foresterie, viticulture, etc.),
- cultures protégées (sous serre, par exemple),
- cultures ornementales,
- désherbage des terres non cultivées,
- jardinage,
- plantes d'intérieur,
- produits stockés,
- autres (préciser).

3.3. Cultures ou produits protégés ou traités

Préciser l'utilisation actuelle et envisagée en termes de cultures, groupes de cultures, végétaux ou produits végétaux protégés.

3.4. Mode de production et contrôle de qualité

Fournir une description exhaustive du mode de production à grande échelle du micro-organisme.

Le demandeur doit assurer un contrôle de qualité continu tant du processus ou de la méthode de production que du produit obtenu. Il importe notamment de surveiller toute modification spontanée des principales caractéristiques du micro-organisme ainsi que la présence ou l'absence de contaminants significatifs. Soumettre le détail des critères de garantie de la qualité applicables à la production.

Décrire et spécifier les techniques employées pour garantir l'uniformité du produit et les méthodes de titrage utilisées pour assurer la standardisation, la conservation et la pureté du micro-organisme (par exemple, HACCP).

3.5. Informations relatives à l'apparition ou à l'apparition éventuelle du développement d'une résistance de l'organisme cible/des organismes cibles

Fournir toute information disponible sur l'apparition éventuelle d'une résistance ou d'une résistance croisée de l'organisme cible/des organismes cibles. Décrire le cas échéant les stratégies de réponse appropriées.

3.6. Méthodes employées pour empêcher la perte de virulence du stock de semence du micro-organisme

Décrire les méthodes destinées à empêcher la perte de virulence des cultures initiales.

Décrire en outre toute méthode éventuellement disponible pour éviter que le micro-organisme ne perde son efficacité sur les espèces cibles.

3.7. Procédures et précautions recommandées en matière de manipulation, d'entreposage et de transport ou en cas d'incendie

Pour chaque micro-organisme, fournir une fiche de données de sécurité semblable à celle requise pour les substances chimiques actives à l'article 27 de la directive 67/548/CEE du Conseil ⁽³⁾.

3.8. Procédures de destruction ou de décontamination

Dans de nombreux cas, le meilleur ou l'unique moyen d'éliminer en toute sécurité des micro-organismes, des matières contaminées ou des emballages contaminés est de les soumettre à une incinération contrôlée dans un incinérateur agréé.

Fournir une description exhaustive des méthodes employées pour éliminer en toute sécurité le micro-organisme, ou, s'il y a lieu, pour le tuer avant élimination, ainsi que les modes d'élimination des emballages et des matières contaminées. Fournir des données permettant d'établir l'efficacité et la sûreté de ces méthodes.

3.9. Mesures en cas d'accident

Décrire les procédures destinées à rendre le micro-organisme inoffensif dans l'environnement (par exemple l'eau ou le sol) en cas d'accident.

4. MÉTHODES D'ANALYSE**Introduction**

Les dispositions de la présente section s'appliquent exclusivement aux méthodes d'analyse requises pour le contrôle et le suivi postérieurs à l'autorisation.

⁽³⁾ Voir document 6853/VI/98: "Concise outline report of the 1st peer review meeting on micro-organisms".

Pour tous les éléments d'évaluation des risques, un suivi post-autorisation pourra être envisagé, notamment lorsqu'une demande concerne des (souches) de micro-organismes qui ne sont pas indigènes de la zone d'application envisagée. En ce qui concerne les méthodes d'analyse utilisées pour la production des données requises par la présente directive ou à d'autres fins, le demandeur est tenu de fournir une justification de la méthode utilisée. Si nécessaire, des directives spécifiques seront élaborées pour ces méthodes sur la base des mêmes normes que celles requises pour les méthodes de contrôle et de suivi postérieurs à l'autorisation.

Il convient de fournir une description des méthodes d'analyse contenant toutes les données utiles relatives à l'équipement et au matériel utilisés ainsi qu'aux conditions d'application. L'application de toute méthode internationalement reconnue doit être signalée.

Ces méthodes doivent, autant que possible, suivre l'approche la plus simple, être peu onéreuses et faire appel à des équipements courants.

Pour les méthodes d'analyse des micro-organismes et de leurs résidus, il y a également lieu de fournir les données relatives à la spécificité, à la linéarité, à l'exactitude et à la répétabilité, telles que définies à l'annexe II, partie A, points 4.1 et 4.2.

Les définitions visées ci-après s'appliquent aux fins de la présente section.

Impuretés	Tous les composants (y compris les micro-organismes contaminants et/ou les substances chimiques) autres que le micro-organisme désigné, provenant du processus de fabrication ou d'une dégradation intervenue en cours de stockage
Impuretés sensibles	Impuretés, telles que définies ci-dessus, qui présentent un risque pour la santé humaine ou animale et/ou pour l'environnement
Métabolites	Produits résultant notamment de réactions biosynthétiques et de dégradation intervenant au sein du micro-organisme ou d'autres organismes utilisés pour la production du micro-organisme concerné
Métabolites sensibles	Métabolites qui présentent un risque pour la santé humaine ou animale et/ou pour l'environnement
Résidus	Micro-organismes viables et substances fabriquées en quantité significative par les micro-organismes, qui persistent après la disparition des micro-organismes et présentent un risque pour la santé humaine ou animale et/ou l'environnement.

Les échantillons suivants doivent être fournis sur demande:

- i) des échantillons du micro-organisme tel qu'il est produit;
- ii) des étalons pour l'analyse des métabolites sensibles (spécialement des toxines) et de tous les autres composants compris dans la définition des résidus;
- iii) si disponibles, des échantillons des substances de référence des impuretés sensibles.

4.1. Méthodes d'analyse du micro-organisme tel qu'il est produit

- Méthodes d'identification du micro-organisme.
- Méthodes d'obtention d'informations sur la variabilité possible du stock de semence/du micro-organisme actif.
- Méthodes employées pour différencier les mutants du micro-organisme de la souche sauvage initiale.
- Méthodes employées pour établir la pureté du stock de semences à partir duquel les lots sont produits, et méthodes employées pour contrôler la pureté.
- Méthodes employées pour déterminer la teneur en micro-organisme du matériel manufacturé utilisé pour la production des produits formulés et méthodes permettant de démontrer que les micro-organismes contaminants sont contenus dans des limites acceptables.
- Méthodes d'identification des impuretés sensibles dans le matériel manufacturé.
- Méthodes employées pour vérifier l'absence ou quantifier la présence (avec les limites appropriées de détermination) de tout agent pathogène pour les êtres humains et les mammifères.
- Méthodes permettant de déterminer la stabilité de stockage et la durée de conservation du micro-organisme, le cas échéant.

4.2. Méthodes de détermination et de quantification des résidus (viables ou non viables):

- du/des micro-organisme(s) actif(s),
- des métabolites sensibles (spécialement les toxines),

présents sur et/ou dans les cultures, dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, dans les tissus et les fluides des êtres humains et des animaux, dans les sols, dans l'eau (à savoir l'eau potable, l'eau souterraine et l'eau de surface) ainsi que dans l'air, selon le cas.

Il convient d'inclure les méthodes analytiques de détermination de la teneur ou de l'activité des produits protéiques, telles que l'analyse des cultures exponentielles et des surnageants dans un essai biologique de culture de cellules animales.

5. EFFETS SUR LA SANTÉ DES PERSONNES

Introduction

- i) Les informations disponibles sur les propriétés du micro-organisme et des organismes concernés (section 1 à 3), y compris les rapports sanitaires et médicaux, peuvent suffire pour déterminer si le micro-organisme est ou non susceptible d'avoir un effet (infectieux, pathogène ou toxique) sur la santé humaine.
- ii) Les informations fournies, jointes à celles concernant une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour permettre une évaluation des risques pour les personnes découlant, directement ou indirectement, de la manipulation et de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant le micro-organisme, ainsi que du risque pour les personnes lié aux résidus ou aux contaminants contenus dans les aliments et dans l'eau. En outre, les informations fournies doivent permettre:
 - d'arrêter une décision quant à l'inclusion éventuelle de la substance active dans l'annexe I,
 - de spécifier les conditions ou les restrictions appropriées devant accompagner toute inclusion dans l'annexe I,
 - de décider des avertissements liés aux risques et aux normes de sécurité (une fois introduits) concernant la protection des personnes, des animaux et de l'environnement à inscrire sur les emballages (récipients),
 - de définir les soins d'urgence appropriés ainsi que les mesures adéquates de diagnostic et de traitement thérapeutique à appliquer aux personnes en cas d'infection ou d'autre effet nocif.
- iii) Tous les effets constatés au cours des recherches doivent être mentionnés. Il convient également d'engager les recherches qui peuvent être nécessaires afin d'identifier le mécanisme probablement à l'origine des effets constatés et d'évaluer la gravité de ces effets.
- iv) Pour toutes les études, la dose réelle employée, exprimée en unités formant colonies par kilogramme de poids corporel, ainsi que dans d'autres unités appropriées, doit être mentionnée.
- v) L'évaluation du micro-organisme doit être effectuée par phases.

La première phase concerne les informations de base disponibles et les études de base, qui doivent être réalisées pour tous les micro-organismes. Il revient aux experts de décider cas par cas du programme de tests approprié. Des données récentes issues d'expérimentations toxicologiques et/ou pathologiques sur des animaux de laboratoire sont normalement exigées, sauf si le demandeur est en mesure de démontrer, sur la base des informations précédemment fournies, que l'utilisation du micro-organisme, dans les conditions proposées, n'a aucun effet nocif sur la santé humaine ou animale. Dans l'attente de l'adoption de procédures spécifiques au niveau international, les informations requises sont obtenues en appliquant les procédures de test disponibles (US EPA OPPTS, par exemple).

Une deuxième phase d'études doit être menée si les tests de la première phase mettent au jour des effets nocifs sur la santé. Le type d'études à réaliser dépend de la nature des effets en question. Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

PHASE I

5.1. Informations de base

Des informations de base doivent être fournies sur les éventuels effets nocifs du micro-organisme, à savoir notamment sa capacité à former des colonies, à causer des dommages et à produire des toxines et autres métabolites sensibles.

5.1.1. *Données médicales*

Si elles sont disponibles, et sans préjudice des dispositions de l'article 5 de la directive 80/1107/CEE du Conseil du 27 novembre 1980 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail ⁽⁴⁾, et des articles 5 à 17 de la directive 90/679/CEE du Conseil du 26 novembre 1990 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail ⁽⁵⁾, les données et les informations pratiques concernant la reconnaissance des symptômes d'infection ou de pathogénicité et l'efficacité des premiers soins et des mesures thérapeutiques doivent être présentées. S'il y a lieu, l'efficacité d'antidotes potentiels doit être étudiée et relatée, et les méthodes permettant de tuer ou d'inactiver le micro-organisme doivent être indiquées (section 3, point 3.8).

Les données et les informations concernant les effets de l'exposition humaine, pour autant qu'elles soient disponibles au niveau de qualité nécessaire, ont une valeur particulière parce qu'elles peuvent confirmer le bien-fondé des extrapolations et des conclusions relatives aux organes cibles, à la virulence et à la réversibilité des effets nocifs. De telles données peuvent être recueillies à la suite d'expositions résultant d'accidents ou d'activités professionnelles.

5.1.2. *Surveillance médicale du personnel de l'établissement*

Les rapports disponibles des programmes de surveillance de la médecine du travail, étayés d'informations détaillées sur la conception du programme et l'exposition au micro-organisme, doivent être soumis. Ces rapports doivent comprendre, dans la mesure du possible, des informations relatives au mécanisme d'action du micro-organisme. De même, ils doivent comporter les données éventuellement disponibles concernant les personnes exposées dans les usines de production ou après application du micro-organisme (par exemple dans le cadre de tests d'efficacité).

Il convient d'accorder une attention particulière aux personnes dont la sensibilité peut être affectée, par exemple, par une maladie préexistante, un médicament, un système immunitaire fragilisé, la grossesse ou l'allaitement.

5.1.3. *Observations éventuelles de sensibilisation/pouvoir allergisant*

Il convient de fournir toute information disponible sur des cas de sensibilisation et de réaction allergique chez les professionnels, à savoir les travailleurs des usines, les travailleurs agricoles, les chercheurs et toute autre personne exposée au micro-organisme, en joignant, le cas échéant, une description détaillée de toute incidence d'hypersensibilité et de sensibilisation chronique. Les informations fournies doivent comporter des détails sur la fréquence, le niveau et la durée de l'exposition, les symptômes observés et les autres observations cliniques pertinentes. Il convient également de préciser si les professionnels concernés ont subi des tests allergiques ou ont été interrogés sur des manifestations allergiques.

5.1.4. *Observation directe (cas cliniques, par exemple)*

Il convient de fournir les rapports provenant de sources bibliographiques publiques relatifs aux cas cliniques concernant le micro-organisme ou des membres étroitement apparentés du même groupe taxonomique, s'ils sont issus de revues autorisées ou de rapports officiels, ainsi que tout rapport concernant d'éventuelles études de suivi. Ces rapports, particulièrement utiles, doivent comporter des descriptions exhaustives de la nature, du degré et de la durée de l'exposition ainsi que la mention des symptômes cliniques observés, des premiers soins et des actions thérapeutiques appliqués, des données mesurées et des observations effectuées. Un résumé ou des informations succinctes présentent peu d'intérêt.

Dans le cas où des études ont été réalisées sur l'animal, les rapports relatifs aux cas cliniques peuvent être particulièrement utiles pour confirmer la validité des extrapolations de l'animal à l'être humain et identifier tout effet nocif inattendu spécifique aux personnes humaines.

5.2. *Études de base*

Pour pouvoir interpréter correctement les résultats obtenus, il est de la plus haute importance que les méthodes de test proposées soient appropriées en ce qui concerne la sensibilité, le mode d'administration, etc., et soient également adaptées du point de vue biologique et toxicologique. Le mode d'administration du micro-organisme utilisé aux fins de test est fonction des principaux types d'exposition des personnes.

Afin d'évaluer les effets à moyen et à long terme d'une exposition aiguë, sub-aiguë ou semi-chronique au micro-organisme, il est obligatoire d'appliquer la procédure figurant dans la plupart des orientations de l'OCDE, qui consiste à compléter les études réalisées par une période de récupération à l'issue de laquelle on

⁽⁴⁾ JO L 327 du 3.12.1980, p. 8.

⁽⁵⁾ JO L 374 du 31.12.1990, p. 1.

effectue une analyse pathologique macro et microscopique complète, avec recherche exploratoire du micro-organisme dans les tissus et les organes. Il est ainsi possible de faciliter l'interprétation de certains faits et d'établir l'infectiosité ou la pathogénicité, ce qui permet en retour de prendre des décisions sur d'autres points, tels que la nécessité d'entreprendre des études à long terme (de cancérogenèse, etc., comme évoqué au point 5.3) ou l'opportunité d'effectuer ou non des études sur les résidus (voir point 6.2).

5.2.1. Sensibilisation ⁽⁶⁾

Objet du test

Le test vise à fournir des informations suffisantes pour évaluer la capacité du micro-organisme à induire des réactions de sensibilisation par inhalation et par exposition cutanée. Il y a lieu d'effectuer un test maximisé.

Situations dans lesquelles les tests sont requis ⁽⁷⁾

Toute information relative à la sensibilisation doit être rapportée.

5.2.2. Toxicité, pathogénicité et infectiosité aiguës

Les études, données et informations à fournir et à évaluer doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets d'une exposition unique au micro-organisme, et en particulier d'établir ou d'indiquer:

- la toxicité, la pathogénicité et l'infectiosité du micro-organisme,
- l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets, avec description exhaustive des modifications comportementales et des éventuelles constatations macropathologiques à l'inspection *post mortem*,
- si possible, le mode d'action toxique,
- les risques relatifs liés aux diverses voies d'exposition,
- les analyses de sang réalisées au cours de toutes les études, afin d'évaluer l'élimination du micro-organisme.

Les effets toxiques/pathogènes aigus peuvent être accompagnés d'une infectiosité et/ou d'autres effets à long terme qui ne peuvent être observés immédiatement. En vue de l'évaluation sanitaire, il est donc nécessaire d'étudier la capacité d'infection par ingestion, inhalation et injection intrapéritonéale/sous-cutanée sur des mammifères de laboratoire.

Les études de toxicité, de pathogénicité et d'infectiosité aiguës doivent comporter une évaluation de l'élimination du micro-organisme et/ou de la toxine active dans les organes jugés appropriés pour l'examen microbien (par exemple, le foie, les reins, la rate, les poumons, le cerveau, le sang et le site d'administration).

Les observations à faire doivent refléter un jugement scientifique d'expert et peuvent inclure un décompte du micro-organisme dans tous les tissus susceptibles d'être touchés (présentant des lésions, par exemple) et dans les organes vitaux: reins, cerveau, foie, poumons, rate, vessie, sang, ganglions lymphatiques, appareil gastro-intestinal, thymus ainsi qu'au niveau des lésions au site d'inoculation chez les animaux morts ou moribonds, en cours de test et au moment du sacrifice de l'animal.

Les informations produites par les tests de toxicité, de pathogénicité et d'infectiosité aiguës sont particulièrement utiles pour évaluer les risques susceptibles de se présenter en cas d'accident ainsi que les risques pour le consommateur en cas d'exposition à d'éventuels résidus.

⁽⁶⁾ Les méthodes disponibles pour tester la sensibilisation cutanée ne sont pas appropriées dans le cas des micro-organismes. La sensibilisation par inhalation pose très probablement de plus grands problèmes que l'exposition cutanée aux micro-organismes, mais aucune méthode de test n'a jusqu'ici été validée. Le développement de ces types de méthodes revêt donc une grande importance. Jusque-là, il conviendra de considérer tous les micro-organismes comme des sensibilisateurs potentiels. Cette approche tient aussi compte des personnes immunodéprimées ou fragiles (telles que les femmes enceintes, les nourrissons ou les personnes âgées).

⁽⁷⁾ Faute de méthodes de test appropriées, tous les micro-organismes sont considérés comme des sensibilisateurs potentiels, à moins que le demandeur ne s'efforce de prouver l'absence de potentiel de sensibilisation en présentant les données correspondantes. La soumission de telles données présente donc provisoirement un caractère non pas obligatoire mais facultatif.

5.2.2.1. Toxicité par voie orale, pathogénicité et infectiosité aiguës

Situations dans lesquelles les tests sont requis

La toxicité aiguë par voie orale ainsi que la pathogénicité et l'infectiosité aiguës du micro-organisme doivent être signalées.

5.2.2.2. Toxicité aiguë par inhalation; pathogénicité et infectiosité aiguës

Situations dans lesquelles les tests sont requis

La toxicité aiguë par inhalation ⁽⁸⁾ ainsi que la pathogénicité et l'infectiosité aiguës du micro-organisme doivent être signalées.

5.2.2.3. Dose unique intrapéritonéale/sous-cutanée

Le test intrapéritonéal/sous-cutané est considéré comme un mode hautement sensible de mise en évidence, notamment, de l'infectiosité.

Situation dans lesquelles les tests sont requis

L'injection intrapéritonéale est systématiquement requise pour tous les micro-organismes. Toutefois, dans le cas où leur température maximale de croissance et de multiplication est inférieure à 37 °C, il est laissé à l'appréciation des experts de décider s'il est préférable de substituer une injection sous-cutanée à l'injection intrapéritonéale.

5.2.3. Tests de génotoxicité

Situation dans lesquelles les tests sont requis

Si le micro-organisme produit des exotoxines au sens du point 2.8, ces toxines et tout autre métabolite sensible présent dans le milieu de culture doivent aussi être soumis à des tests de génotoxicité pratiqués, si possible, sur une forme purifiée de la substance chimique.

Lorsque les études de base ne révèlent pas la formation de métabolites toxiques, il convient d'examiner le micro-organisme lui-même en se fondant sur les avis des experts concernant l'importance et la validité des données de base. Dans le cas des virus, il y a lieu d'examiner le risque de mutagenèse insertionnelle dans les cellules de mammifères et le risque de cancérogenèse.

Objet du test

Ces études présentent un intérêt pour:

- la prédiction du pouvoir génotoxique,
- l'identification précoce des cancérogènes génotoxiques,
- l'explication du mécanisme d'action de certains cancérogènes.

Il importe d'adopter une attitude souple, les autres tests à réaliser devant être fonction de l'interprétation des résultats à chaque étape.

Modalités des tests ⁽⁹⁾

La génotoxicité des micro-organismes cellulaires doit être étudiée, dans la mesure du possible, après la partition des cellules. Il convient de décrire la méthode de préparation de l'échantillon.

La génotoxicité des virus doit être étudiée sur des isolats infectieux.

5.2.3.1. Tests *in vitro*

Situations dans lesquelles les tests sont requis

Il convient de fournir les résultats des tests de mutagenèse *in vitro* (essai bactérien relatif à la mutation génique, test de clastogénicité dans des cellules de mammifères et test de mutation génique dans des cellules de mammifères).

⁽⁸⁾ L'étude d'inhalation peut être remplacée par une étude intratrachéale.

⁽⁹⁾ Les méthodes de test actuelles étant conçues pour les substances chimiques solubles, il est nécessaire de les adapter aux micro-organismes.

5.2.4. Étude de cultures de cellules

Cette information est requise pour les micro-organismes intracellulaires répliquables tels que les virus, les viroïdes, certaines bactéries et certains protozoaires, sauf dans les cas où il ressort clairement des informations prévues aux sections 1 et 3 que les micro-organismes concernés ne se répliquent pas dans les organismes à sang chaud. L'étude à réaliser doit porter sur des cultures de cellules ou de tissus humains provenant de différents organes, sélectionnés par exemple sur la base des organes potentiellement visés par l'infection. Si les cultures de cellules ou de tissus humains provenant d'organes spécifiques ne sont pas disponibles, il est possible d'utiliser des cultures de cellules et de tissus provenant d'autres mammifères. En ce qui concerne les virus, la capacité d'interagir avec le génome humain est un élément clé.

5.2.5. Informations sur la toxicité et la pathogénicité à court terme

Objet du test

Les études de toxicité à court terme doivent être conçues pour fournir des informations sur la quantité de micro-organisme pouvant être tolérée sans provoquer d'effets toxiques dans les conditions de l'étude. Ces études fournissent des données utiles sur les risques encourus par les personnes qui manipulent et utilisent des préparations contenant le micro-organisme. En particulier, les études à court terme donnent un aperçu déterminant des effets cumulés possibles du micro-organisme et des risques encourus par les travailleurs qui y sont exposés de façon intensive. En outre, elles fournissent des informations utiles pour la conception des études de toxicité chronique.

Les études, données et informations à fournir et à évaluer doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets découlant d'une exposition répétée au micro-organisme et, en outre, d'établir ou d'indiquer notamment:

- la relation entre la dose et les effets néfastes,
- la toxicité du micro-organisme, y compris le cas échéant le NOAEL (niveau sans effet négatif visible) correspondant aux toxines,
- les organes cibles, le cas échéant,
- l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets, avec description exhaustive des modifications comportementales et des éventuelles constatations pathologiques à l'inspection *post mortem*,
- les effets toxiques particuliers et les changements pathologiques provoqués,
- le cas échéant, la persistance et la réversibilité de certains effets toxiques observés à la suite d'une interruption d'administration,
- si possible, le mode d'action toxique ainsi que
- les risques relatifs liés aux diverses voies d'exposition.

Une estimation de l'élimination du micro-organisme dans les organes principaux doit être effectuée au cours de l'étude de toxicité à court terme.

Celle-ci doit comprendre par ailleurs des recherches sur les points terminaux de pathogénicité et d'infectiosité.

Situations dans lesquelles les tests sont requis

La toxicité à court terme du micro-organisme (vingt-huit jours au minimum) doit être décrite.

Le choix du type de test doit être justifié et la durée de l'étude doit être décidée en fonction des données relatives à la toxicité aiguë et à l'élimination du micro-organisme.

La meilleure voie d'administration doit être choisie sur l'avis des experts.

5.2.5.1. Effets sur la santé après exposition répétée par inhalation

Les informations sur les effets sur la santé après exposition répétée par inhalation sont considérées comme nécessaires, particulièrement pour l'évaluation des risques sur le lieu de travail. L'exposition répétée pourrait affecter la capacité d'élimination de l'hôte (humain), notamment en renforçant la résistance du micro-organisme. En outre, pour une bonne évaluation des risques, il convient d'étudier la toxicité après exposition répétée aux contaminants, au milieu de culture, aux adjuvants et au micro-organisme, sans oublier que les adjuvants contenus dans le produit phytopharmaceutique peuvent influencer sur la toxicité et l'infectiosité d'un micro-organisme.

Situations dans lesquelles le test est requis

Des informations sur l'infectiosité, la pathogénicité et la toxicité à court terme du micro-organisme (voie respiratoire) sont exigées, à moins que les informations déjà fournies ne suffisent pour évaluer les effets sur la santé des personnes. Cela peut être le cas s'il est démontré que la substance testée ne comporte aucune fraction inhalable et/ou qu'aucune exposition répétée n'est envisagée.

5.2.6. *Traitement proposé: premiers soins et traitements médicaux*

Les premiers soins à appliquer en cas d'infection ou de contamination des yeux doivent être prévus.

Les régimes thérapeutiques à mettre en œuvre en cas d'ingestion ou de contamination des yeux ou de la peau doivent faire l'objet d'une description exhaustive. Il y a lieu de fournir, le cas échéant, toute information éventuellement disponible relative à l'efficacité des régimes thérapeutiques de substitution, fondée sur l'expérience pratique ou, à défaut, sur des considérations théoriques.

Des informations sur la résistance aux antibiotiques doivent également être fournies.

(FIN DE LA PHASE I)

PHASE II

5.3. **Études spécifiques de toxicité, de pathogénicité et d'infectiosité**

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'effectuer des études complémentaires pour clarifier les effets nocifs sur les personnes.

Des études de toxicité, de pathogénicité et d'infectiosité chroniques ainsi que de cancérogénicité et de toxicité reproductrice doivent notamment être effectuées lorsque les résultats des études précédentes indiquent que le micro-organisme peut avoir des effets à long terme sur la santé. Dans les cas où il y a production d'une toxine, il convient en outre d'effectuer des études cinétiques.

Les études requises peuvent être conçues sur une base individuelle, compte tenu des paramètres spécifiques à examiner et des objectifs à atteindre. Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

5.4. **Études *in vivo* sur cellules somatiques**

Situations dans lesquelles les tests sont requis

Si les résultats des études *in vitro* sont tous négatifs, des tests supplémentaires doivent être entrepris sur la base des autres informations utiles disponibles. Il peut s'agir d'une étude *in vivo* ou *in vitro* utilisant un système métabolique différent de celui ou de ceux précédemment employés.

Si le test cytogénétique *in vitro* est positif, il convient d'effectuer un essai *in vivo* sur des cellules somatiques (analyse des métaphases des cellules de la moelle osseuse de rongeur ou test du micronoyau chez les rongeurs).

Si l'un ou l'autre des tests de mutation génique *in vitro* est positif, il convient d'effectuer soit un test *in vivo* afin d'analyser la synthèse non programmée d'ADN, soit un "spot test" chez la souris.

5.5. **Génotoxicité — Études *in vivo* sur cellules germinales**

Objet et modalités du test

Voir le point 5.4.

Situations dans lesquelles le test est requis

Si l'un quelconque des résultats des tests effectués *in vitro* sur des cellules somatiques est positif, la réalisation d'un test *in vivo* pour déterminer les effets sur les cellules germinales peut se justifier. La nécessité d'effectuer ces tests doit être examinée cas par cas compte tenu des autres informations disponibles relatives notamment aux modalités d'utilisation et aux situations prévisibles d'exposition. Des tests appropriés (tels que l'essai de létalité dominante) devront permettre d'examiner l'interaction avec l'ADN, de déterminer la possibilité de développer des effets héréditaires et, si possible, d'en réaliser une estimation quantitative. Compte tenu de la complexité de ce type d'études, il est reconnu que le recours à des études quantitatives suppose une justification solide.

(FIN DE LA PHASE II)

5.6. **Synthèse: toxicité, pathogénicité et infectiosité pour les mammifères et évaluation globale**

Une synthèse de toutes les données et informations fournies en application des points 5.1 à 5.5 doit être présentée; elle doit comporter une évaluation détaillée et critique desdites données sur la base de critères et de lignes directrices pertinents concernant l'évaluation et la prise de décision, compte tenu particulièrement des risques potentiels ou effectifs pour les êtres humains et les animaux ainsi que de l'ampleur, de la qualité et de la fiabilité de la base de données.

Il convient d'expliquer si l'exposition des animaux ou des êtres humains a des implications pour la vaccination ou le contrôle sérologique.

6. **RÉSIDUS DANS OU SUR LES PRODUITS TRAITÉS, LES DENRÉES ALIMENTAIRES ET LES ALIMENTS POUR ANIMAUX**

Introduction

- i) Les informations fournies, associées à celles présentées pour une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour réaliser une évaluation des risques pour les êtres humains et/ou les animaux d'une exposition au micro-organisme comme aux résidus et métabolites (toxines) qu'il laisse dans ou sur les plantes ou produits phytopharmaceutiques.
- ii) En outre, les informations fournies doivent être suffisantes pour:
 - arrêter une décision quant à l'inclusion éventuelle du micro-organisme dans l'annexe I de la directive 91/414/CEE,
 - spécifier les conditions ou restrictions appropriées devant accompagner toute inclusion dans l'annexe I de la directive 91/414/CEE,
 - le cas échéant, fixer les niveaux maximaux de résidus, les délais avant récolte destinés à protéger les consommateurs et les périodes d'attente destinées à protéger les professionnels amenés à manipuler les récoltes et les produits traités.
- iii) Pour l'évaluation des risques liés aux résidus, les données expérimentales concernant les niveaux d'exposition aux résidus ne sont pas systématiquement exigées dès lors qu'il peut être démontré que le micro-organisme et ses métabolites ne sont pas dangereux pour les personnes humaines aux concentrations prévues pour l'utilisation autorisée. Les éléments de démonstration correspondants peuvent être fondés sur des sources bibliographiques publiques, l'expérience pratique et les informations visées aux sections 1, 2, 3 et 5.

6.1. **Persistance et probabilité de multiplication dans ou sur les cultures, les aliments pour animaux ou les denrées alimentaires**

Il convient de fournir une estimation dûment justifiée de la persistance/compétitivité du micro-organisme et des métabolites secondaires sensibles (spécialement les toxines) dans ou sur les cultures, dans les conditions environnementales habituelles au moment de l'utilisation prévue et après celle-ci, en tenant compte notamment des informations présentées à la section 2.

En outre, le dossier de demande doit préciser dans quelle mesure et sur quelle base on estime que le micro-organisme possède (ou non) la faculté de se multiplier dans ou sur les végétaux ou produits végétaux ou lors des opérations de transformation des produits crus.

6.2. **Informations complémentaires requises**

Les consommateurs peuvent être exposés aux micro-organismes pendant un temps considérable à la suite de la consommation de denrées alimentaires traitées. Il convient donc d'établir les effets potentiels sur les consommateurs sur la base d'études de chronicité ou de semi-chronicité visant à définir, aux fins de la gestion des risques, un seuil toxicologique (DJA, par exemple).

6.2.1. *Résidus non viables*

On entend par micro-organisme non viable un micro-organisme incapable de se reproduire ou de transférer du matériel génétique.

Si la section 2, points 2.4 et 2.5, révèle le caractère persistant de quantités sensibles du micro-organisme ou de métabolites produits par celui-ci, spécialement des toxines, il y a lieu de fournir un relevé exhaustif des données expérimentales sur les résidus visées à l'annexe II, partie A, section 6, dès lors que le micro-organisme et/ou ses toxines sont susceptibles de se trouver sur ou dans les denrées ou aliments traités à des concentrations supérieures aux niveaux observés en conditions naturelles ou dans un état phénotypique différent.

Conformément à la directive 91/414/CEE, les conclusions relatives à la différence entre les concentrations naturelles et les concentrations élevées dues au traitement par le micro-organisme doivent se fonder sur des données obtenues par la voie expérimentale, et non sur des extrapolations ou calculs effectués à partir de modèles.

Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

6.2.2. *Résidus viables*

Si les informations fournies en application du point 6.1 suggèrent qu'il y a persistance d'une quantité sensible de micro-organisme sur ou dans les produits, denrées ou aliments pour animaux traités, il convient d'en étudier les effets possibles sur les êtres humains et/ou sur les animaux, sauf s'il est démontré au titre de la section 5 que le micro-organisme et ses métabolites et/ou les produits issus de leur dégradation ne présentent pas de risque pour les êtres humains dans l'état et aux concentrations correspondant à l'utilisation autorisée.

Conformément à la directive 91/414/CEE, les conclusions relatives à la différence entre les concentrations naturelles et les concentrations élevées dues au traitement par le micro-organisme doivent se fonder sur des données obtenues par la voie expérimentale, et non sur des extrapolations ou calculs effectués à partir de modèles.

La persistance de résidus viables doit faire l'objet d'une attention particulière si les informations portées au titre des sections 2.3, 2.5 ou 5 relèvent une infectiosité ou une pathogénicité touchant les mammifères et/ou si toute autre information suggère un risque pour les consommateurs et/ou les professionnels. Dans ce cas, les autorités compétentes peuvent exiger des études semblables à celles prévues dans la partie A.

Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

6.3. **Résumé et évaluation du comportement des résidus, sur la base des données fournies conformément aux points 6.1 et 6.2**

7. DEVENIR ET COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

Introduction

- i) Les informations sur l'origine, les propriétés et la survie du micro-organisme et de ses métabolites résiduels ainsi que sur l'utilisation proposée du micro-organisme forment la base de l'évaluation de son devenir et de son comportement dans l'environnement.

Des données expérimentales sont normalement exigées, à moins qu'il puisse être démontré que cette évaluation est réalisable à partir des informations déjà disponibles. Les éléments de démonstration correspondants peuvent être fondés sur des sources bibliographiques publiques, l'expérience pratique et les informations visées aux sections 1 à 6. On s'intéressera particulièrement à la fonction du micro-organisme dans les processus environnementaux (tels que définis à la section 2, point 2.1.2).

- ii) Les informations fournies, associées aux autres informations pertinentes, et notamment à celles qui concernent une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour évaluer le devenir et le comportement du micro-organisme, de ses traces résiduelles et de ses toxines dès lors qu'ils présentent un risque pour la santé humaine et/ou pour l'environnement.

- iii) En particulier, les informations fournies doivent être suffisantes pour:

- décider si le micro-organisme peut ou non être inclus dans l'annexe I,
- spécifier les conditions ou restrictions appropriées devant accompagner toute inclusion dans l'annexe I,

- définir les symboles de danger (une fois introduits), les mises en garde et les mentions types relatives à la nature des risques et aux conseils de prudence pour la protection de l'environnement à faire figurer sur les emballages (conteneurs),
 - prévoir la dispersion, le devenir et le comportement dans l'environnement du micro-organisme et de ses métabolites ainsi que les durées correspondantes,
 - identifier les mesures nécessaires pour limiter au minimum la contamination de l'environnement et les incidences sur les espèces non visées.
- iv) Tout métabolite sensible (c'est-à-dire qui présente un risque pour la santé humaine et/ou l'environnement) produit par l'organisme testé dans toutes les conditions environnementales appropriées doit faire l'objet d'une caractérisation. Dans les cas où des métabolites sensibles sont présents au sein du micro-organisme, ou produits par ce dernier, les données prévues à l'annexe II, partie A, point 7, peuvent être exigées dès lors que toutes les conditions ci-après sont réunies:
- le métabolite sensible est stable hors du micro-organisme (voir point 2.8),
 - l'effet toxique du métabolite est indépendant de la présence du micro-organisme,
 - on prévoit que le métabolite sensible se retrouve dans l'environnement à des concentrations considérablement plus élevées que dans les conditions naturelles.
- v) Les informations disponibles sur les liens avec des souches sauvages apparentées présentes dans la nature doivent être prises en compte.
- vi) Avant d'engager les études visées ci-après, il appartient au demandeur d'obtenir l'accord des autorités compétentes sur l'opportunité de mener de telles études et, dans l'affirmative, sur le type d'études à entreprendre. Les informations visées dans les autres sections doivent également être prises en considération.

7.1. **Persistance et multiplication**

Il convient de fournir, le cas échéant, des informations pertinentes sur la persistance et la multiplication du micro-organisme dans tous les milieux environnementaux, en accordant une attention particulière:

- à la compétitivité dans les conditions environnementales normales au moment de l'utilisation proposée et après celle-ci,
- à la dynamique de population sous des climats marqués par des extrêmes à caractère saisonnier ou régional (étés particulièrement chauds, hivers particulièrement froids, précipitations abondantes) et aux pratiques agricoles mises en œuvre après l'application du produit.

Il convient d'indiquer les niveaux estimatifs de présence du micro-organisme sur une période donnée après utilisation du produit dans les conditions proposées.

7.1.1. *Sols*

Les informations sur la viabilité/la dynamique de population doivent être présentées pour plusieurs types de sols cultivés ou non cultivés caractéristiques des différentes régions de la Communauté où l'utilisation du produit est prévue ou déjà effective. Il convient à cet effet d'observer les dispositions prévues dans la partie A, point 7.1, introduction, en ce qui concerne le choix et le mode de prélèvement des sols. S'il est prévu d'utiliser l'organisme testé en association avec d'autres constituants tels que la laine de roche, ceux-ci doivent être inclus dans la batterie de tests.

7.1.2. *Eau*

Des informations doivent être fournies sur la viabilité/la dynamique de population du micro-organisme dans les systèmes sédimentaires/hydrauliques, tant dans l'obscurité qu'en pleine lumière.

7.1.3. *Air*

En cas de préoccupations particulières liées à l'exposition des opérateurs, des ouvriers ou de toute autre personne présente, des informations sur les concentrations dans l'air peuvent être nécessaires.

7.2. Mobilité

La propagation éventuelle du micro-organisme et des produits issus de sa dégradation dans tous les milieux environnementaux doit faire l'objet d'une évaluation, sauf s'il peut être démontré que toute exposition des différents milieux considérés au micro-organisme est improbable. Dans cette perspective, on s'intéressera particulièrement à l'utilisation prévue (dans les champs ou sous serre, en application sur les sols ou sur les cultures), au cycle de vie du micro-organisme et à ses différents stades, à la présence de vecteurs, à la persistance et à la capacité du micro-organisme à coloniser des habitats adjacents.

La propagation, la persistance et les distances probables de dissémination appellent une attention particulière si une toxicité, une infectiosité ou une pathogénicité ont été rapportées ou si d'autres informations suggèrent la possibilité de risques pour les personnes, les animaux ou l'environnement. Dans ce cas, les autorités compétentes peuvent exiger des études semblables à celles prévues dans la partie A. Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

8. EFFETS SUR LES ORGANISMES NON VISÉS

Introduction

- i) Les informations concernant l'identité et les propriétés biologiques ainsi que les informations complémentaires visées aux sections 1 à 3 et 7 sont capitales pour évaluer les effets sur les espèces non visées. En complément, des informations utiles sur, d'une part, le devenir et le comportement du micro-organisme dans l'environnement et, d'autre part, les niveaux de résidus présents dans les végétaux figurent, respectivement, aux sections 7 et 6. Associées aux renseignements concernant la nature de la préparation et son mode d'utilisation, elles permettent de définir la nature de l'exposition potentielle et d'en délimiter l'étendue. Les informations fournies au titre de la section 5 fournissent des informations essentielles en ce qui concerne les effets sur les mammifères et les mécanismes en jeu.

Des données expérimentales sont normalement exigées, à moins qu'il ne puisse être démontré que l'évaluation des effets sur les organismes non visés est réalisable à partir des informations déjà disponibles.

- ii) La sélection des organismes non visés à inclure dans l'étude des effets sur l'environnement doit être fondée sur la nature du micro-organisme (et notamment la spécificité d'hôte, le mode d'action et le mode de fonctionnement écologique de l'organisme). Ces éléments doivent permettre de choisir en vue des tests les organismes appropriés, à savoir, par exemple, des organismes étroitement apparentés à l'organisme cible.
- iii) Les informations fournies, 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 visées (flore et faune) dont l'exposition au micro-organisme peut être dangereuse, lorsqu'elles ont une importance pour l'environnement. Ces effets peuvent être dus à une exposition unique, prolongée ou répétée et peuvent être réversibles ou irréversibles.
- iv) En particulier, les informations fournies sur le micro-organisme, associées aux autres informations pertinentes et aux informations relatives à une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour:
 - décider si le micro-organisme peut ou non être inclus dans l'annexe I,
 - spécifier les conditions ou restrictions appropriées devant accompagner toute inclusion dans l'annexe I,
 - permettre une évaluation des risques à court terme comme à long terme pour les espèces non visées (populations, communautés et processus, selon le cas),
 - classer le micro-organisme selon les risques biologiques qu'il présente,
 - préciser les précautions à prendre pour protéger les espèces non visées, et
 - définir les symboles de danger (une fois introduits), les mises en garde et les mentions types relatives à la nature des risques et aux conseils de prudence pour la protection de l'environnement à faire figurer sur les emballages (conteneurs).

- v) Il y a lieu de mentionner tous les effets potentiellement néfastes constatés au cours des investigations de routine sur les effets environnementaux. Il convient également, sur demande des autorités compétentes, d'effectuer et de relater les études supplémentaires qui se révéleraient nécessaires pour identifier les mécanismes susceptibles d'être en cause et évaluer l'importance des effets constatés. Il est indispensable de rapporter toutes les données et informations biologiques disponibles concourant à l'évaluation du profil écologique du micro-organisme.
- vi) Pour toutes les études, la dose moyenne employée, exprimée en unités colonisatrices par kilogramme de poids corporel ainsi que dans d'autres unités appropriées, doit être mentionnée.
- vii) Des études séparées sur les métabolites sensibles (et notamment les toxines) peuvent s'imposer lorsque ces produits peuvent présenter un risque non négligeable pour les organismes non visés et que les résultats des études concernant le micro-organisme ne permettent pas d'évaluer leurs effets. Avant d'engager les travaux, il appartient au demandeur d'obtenir l'accord des autorités compétentes sur l'opportunité de mener de telles études et, dans l'affirmative, sur le type d'études à entreprendre. Les informations visées aux sections 5, 6 et 7 doivent être prises en considération.
- viii) Pour faciliter l'évaluation des résultats obtenus et de leur portée, il y a lieu, dans la mesure du possible, d'utiliser pour les différents tests la même souche (ou origine certifiée) de chacune des espèces concernées.
- ix) Les tests sont obligatoires, sauf s'il peut être démontré que l'organisme non visé ne sera pas exposé au micro-organisme. S'il est démontré que le micro-organisme n'a aucun effet toxique, pathogène ou infectieux sur les vertébrés ou les végétaux, les investigations se limitent aux réactions des organismes non visés appropriés.

8.1. Effets sur les oiseaux

Objet du test

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les oiseaux.

8.2. Effets sur les organismes aquatiques

Objet du test

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les organismes aquatiques.

8.2.1. Effets sur les poissons

Objet du test

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les poissons.

8.2.2. Effets sur les invertébrés d'eau douce

Objet du test

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les invertébrés d'eau douce.

8.2.3. Effets sur la croissance des algues

Objet du test

Des informations doivent être fournies en ce qui concerne les effets sur la croissance des algues, leur taux de croissance et leur capacité de récupération.

8.2.4. Effets sur les végétaux autres que les algues

Objet du test

Des informations doivent être fournies en ce qui concerne les effets sur les végétaux autres que les algues.

8.3. Effets sur les abeilles

Objet du test

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les abeilles.

8.4. Effets sur les arthropodes autres que les abeilles

Objet du test

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les arthropodes autres que les abeilles. Les espèces à inclure dans le test doivent être sélectionnées sur la base des usages potentiels des produits phytopharmaceutiques concernés (application foliaire ou sur les sols, par exemple). Il convient d'accorder une attention particulière aux organismes utilisés aux fins de lutte biologique et à ceux qui jouent un rôle important dans le cadre d'un système intégré de lutte contre les nuisibles.

8.5. Effets sur les vers de terre

Objet du test

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les vers de terre.

8.6. Effets sur les micro-organismes non visés présents dans les sols

Les effets sur les micro-organismes non visés et sur leurs prédateurs (par exemple, des protozoaires, dans le cas des inoculants bactériens) doivent être signalés. Un avis d'expert est exigé pour décider s'il convient d'engager des études supplémentaires. Cette décision doit prendre en considération les informations disponibles au titre de la présente section, mais également d'autres sections, et notamment les données relatives à la spécificité du micro-organisme et aux situations d'exposition prévues. Les observations réalisées lors de tests d'efficacité peuvent également fournir à cet égard des informations utiles. Une attention particulière doit être accordée aux organismes utilisés dans le cadre de la gestion intégrée des cultures.

8.7. Études supplémentaires

Les études supplémentaires peuvent comprendre d'autres études pointues sur des espèces ou des systèmes supplémentaires (tels qu'un réseau d'égouts) ou des études à un niveau supérieur consacrées, par exemple, aux effets chroniques ou sublétaux sur certains organismes non visés ou encore aux effets sur leur reproduction.

Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

9. SYNTHÈSE ET ÉVALUATION DES INCIDENCES SUR L'ENVIRONNEMENT

Il convient d'élaborer une synthèse et une évaluation de toutes les données concernant l'incidence sur l'environnement, conformément aux lignes directrices établies par les autorités compétentes des États membres au sujet du format de telles synthèses et évaluations. Le document doit comprendre une évaluation critique et détaillée de ces données dans la perspective des lignes directrices et des critères importants pour l'évaluation et la prise de décision, en prêtant une attention particulière aux risques éventuels ou effectifs pour l'environnement et les espèces non visées ainsi qu'à l'importance, à la qualité et à la fiabilité de la base de données. Doivent notamment être traités:

- la dissémination et le devenir dans l'environnement, avec mention des durées correspondantes,
- l'identification des espèces et des populations non visées susceptibles d'être affectées ainsi que l'ampleur de leur exposition potentielle,
- l'identification des précautions nécessaires pour éviter ou réduire au minimum la contamination de l'environnement et protéger les espèces non visées.»

ANNEXE II

L'annexe III de la directive 91/414/CEE est modifiée comme suit:

- 1) Le point 2.6 suivant est ajouté à l'introduction:

«2.6. Par dérogation au point 2.1, pour les substances actives constituées de micro-organismes ou de virus, les tests et analyses effectués afin de recueillir des données sur les propriétés et/ou la sécurité en ce qui concerne des aspects autres que la santé humaine peuvent être réalisés par des services ou organismes d'expérimentation officiels ou officiellement reconnus remplissant au minimum les conditions visées aux points 2.2 et 2.3 de l'introduction de l'annexe III.»

- 2) La partie B est remplacée par le texte suivant:

«PARTIE B*Introduction*

- i) La présente partie énonce les données requises pour l'autorisation des produits phytopharmaceutiques à base de préparations de micro-organismes, y compris de virus.

La définition du terme "micro-organisme" telle qu'elle figure dans l'introduction de l'annexe II, partie B, s'applique également à l'annexe III, partie B.

- ii) Le cas échéant, les données sont analysées à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Les analyses statistiques doivent être rapportées de manière circonstanciée (par exemple, toutes les estimations ponctuelles doivent être délimitées par un intervalle de confiance et il y a lieu de fournir les valeurs de probabilité exactes plutôt que d'utiliser la mention "significatif/non significatif").
- iii) Dans l'attente de l'adoption de procédures spécifiques au niveau international, les informations requises seront obtenues en appliquant les procédures de test adoptées par l'autorité compétente [comme celles de l'USEPA, par exemple ⁽¹⁾]; le cas échéant, il y a lieu d'adapter les procédures décrites à l'annexe II, partie A, pour qu'elles puissent convenir aux micro-organismes. Les tests doivent porter sur des micro-organismes viables et, le cas échéant, non viables et comporter un contrôle à blanc.
- iv) Si une étude comporte l'utilisation de doses différentes, la relation entre la dose et l'effet néfaste doit être notée.
- v) Pour les tests effectués, il y a lieu de fournir une description détaillée (spécifications techniques) du matériel utilisé et des impuretés qu'il contient, conformément aux dispositions de la section 1, point 1.4.
- vi) Lorsqu'une nouvelle préparation doit être examinée, l'extrapolation à partir de l'annexe II, partie B, est acceptable, à condition que tous les effets possibles des adjuvants et autres composants, notamment sur le pouvoir pathogène et infectieux, soient également évalués.

1. IDENTITÉ DU PRODUIT PHYTOPHARMACEUTIQUE

Les informations fournies, conjuguées aux données requises pour les micro-organismes, doivent être suffisantes pour permettre une identification et une définition précises des préparations. Les informations et données mentionnées, sauf spécification contraire, sont nécessaires pour tous les produits phytopharmaceutiques. L'objectif est en effet de déterminer si un facteur quelconque peut modifier les propriétés du micro-organisme en tant que produit phytopharmaceutique, par opposition au micro-organisme en tant que tel, qui fait l'objet de l'annexe II, partie B, de la directive 91/414/CEE.

1.1. Demandeur

Le nom et l'adresse du demandeur (adresse permanente dans la Communauté) doivent être indiqués, tout comme les nom, qualité, numéros de téléphone et de télécopieur de la personne à contacter.

Si, en outre, le demandeur dispose d'un bureau, d'un agent ou d'un représentant dans l'État membre où l'autorisation est demandée, le nom et l'adresse du bureau, de l'agent ou du représentant local doivent être fournis ainsi que les nom, qualité, numéros de téléphone et de télécopieur de la personne à contacter.

⁽¹⁾ USEPA Microbial pesticide test guidelines, OPPTS Series 885, February 1996 (<http://www.epa.gov/oppbppd1/biopesticides/guidelines/series885.htm>).

1.2. Fabricant de la préparation et du ou des micro-organismes

Le nom et l'adresse du fabricant de la préparation et de chaque micro-organisme contenu dans celle-ci doivent être fournis, tout comme le nom et l'adresse de chaque installation dans laquelle la préparation et le micro-organisme sont produits.

Un point de contact (de préférence un point de contact central avec nom, numéros de téléphone et de télécopieur) doit être indiqué pour chaque fabricant.

Lorsque le micro-organisme provient d'un fabricant pour lequel les données prévues à l'annexe II, partie B, n'ont pas été communiquées, les informations détaillées requises à l'annexe II, partie B, section 1.3, en ce qui concerne le nom et la description des espèces ainsi que celles requises à l'annexe II, partie B, section 1.4, en ce qui concerne les impuretés doivent être fournies.

1.3. Nom commercial ou nom commercial proposé et, le cas échéant, numéro de code de développement attribué au fabricant pour la préparation

Tous les noms commerciaux, anciens et courants, noms commerciaux proposés et numéros de code de développement de la préparation visée dans le dossier ainsi que les noms et numéros courants doivent être fournis. Le détail complet de toute différence éventuelle doit être fourni. (Le nom commercial proposé ne doit pas prêter à confusion avec le nom commercial des produits phytopharmaceutiques déjà autorisés.)

1.4. Informations quantitatives et qualitatives détaillées sur la composition de la préparation

i) Chacun des micro-organismes visés par la demande doit être identifié et désigné par son nom d'espèce. Le micro-organisme doit être déposé auprès d'une banque de collection de cultures de réputation internationale et se voir attribuer un numéro de dépôt. Le nom scientifique doit être indiqué ainsi que l'affectation de groupe (bactéries, virus, etc.) et toute autre dénomination concernant le micro-organisme (par exemple, la souche, le sérotype). En outre, le stade de développement du micro-organisme dans le produit commercialisé (spores ou mycélium, par exemple) doit être précisé.

ii) En ce qui concerne les préparations, les informations suivantes doivent être communiquées:

— la teneur en micro-organisme(s) du produit phytopharmaceutique et la teneur en micro-organisme du matériel utilisé pour la fabrication des produits phytopharmaceutiques. La teneur maximale, la teneur minimale et la teneur nominale du matériel viable et du matériel non viable doivent être précisées,

— la teneur en adjuvants,

— la teneur en autres composants (tels que les sous-produits, les condensats, le milieu de culture, etc.) et micro-organismes contaminants, issus du processus de production.

La teneur doit être exprimée selon les termes prévus à l'article 6, paragraphe 2, de la directive 78/631/CEE pour les substances chimiques et selon les termes qui conviennent pour les micro-organismes (nombre d'unités actives par unité de volume ou de poids ou toute autre manière adaptée pour le micro-organisme considéré).

iii) Les adjuvants sont, si possible, identifiés soit par le nom chimique indiqué à l'annexe I de la directive 67/548/CEE, soit, s'ils n'y figurent pas, conformément aux nomenclatures de l'UICPA et des CA. Leur structure ou formule développée doit être précisée. Pour chaque composant des adjuvants, il faut indiquer, s'ils existent, le numéro CEE (Einecs ou Elincs) et le numéro CAS. Si l'information fournie ne permet pas d'identifier parfaitement un adjuvant, des spécifications appropriées doivent être fournies. S'il existe, il y a lieu d'indiquer également le nom commercial des adjuvants.

iv) La fonction des adjuvants doit être indiquée:

- adhésif,
- agent antimousse,
- antigel,
- liant,
- tampon,
- agent porteur,
- désodorisant,
- agent dispersant,
- colorant,
- émétique,
- émulsifiant,
- engrais,
- agent odorant,
- parfum,
- conservateur,
- propulseur,
- répulsif,
- phytoprotecteur,
- solvant,
- stabilisant,
- synergiste,
- épaississant,
- agent mouillant,
- divers (à préciser).

iv) Identification des micro-organismes contaminants et d'autres composants issus du processus de production

Les micro-organismes contaminants doivent être identifiés conformément aux dispositions de l'annexe II, partie B, section 1, point 1.3.

Les substances chimiques (composants inertes, sous-produits, etc.) doivent être identifiées conformément aux dispositions de l'annexe II, partie A, section 1, point 1.10.

Lorsque les informations fournies ne permettent pas d'identifier précisément un composant, tel que le condensat ou le milieu de culture, des informations détaillées doivent être données sur la composition de chacun de ces composants.

1.5. **Nature et état physiques de la préparation**

Le type et le code de la préparation doivent être spécifiés conformément au "Catalogue des types de formulation de pesticides et système de code international (Monographie technique GIFAP n° 2, 1989)".

Lorsqu'une préparation donnée n'est pas définie précisément dans cette publication, il y a lieu de fournir une description complète de la nature et de l'état physiques de la préparation ainsi qu'une proposition de description convenable du type de préparation et une proposition de définition correspondante.

1.6. **Fonction**

La fonction biologique doit être retenue parmi les suivantes:

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

2. **PROPRIÉTÉS PHYSIQUES, CHIMIQUES ET TECHNIQUES DU PRODUIT PHYTOPHARMACEUTIQUE**

Il y a lieu d'indiquer dans quelle mesure les produits phytopharmaceutiques pour lesquels l'autorisation est demandée sont conformes aux spécifications FAO correspondantes, établies par le "Groupe d'experts des spécifications relatives aux pesticides du groupe d'experts FAO des spécifications, critères d'homologation et normes d'application des pesticides". Toute différence par rapport aux spécifications FAO doit être décrite en détail et justifiée.

2.1. Aspect (couleur et odeur)

Une description de la couleur et de l'odeur, le cas échéant, ainsi que de l'état physique de la préparation doit être fournie.

2.2. Stabilité de stockage et durée de conservation

2.2.1. Incidence de la lumière, de la température et de l'humidité sur les caractéristiques techniques du produit phytopharmaceutique

- i) La stabilité physique et biologique de la préparation à la température de stockage recommandée ainsi que la croissance des micro-organismes contaminants doivent être déterminées et décrites. Les conditions de réalisation du test doivent être justifiées.
- ii) En outre, pour les préparations liquides, il y a lieu de déterminer et de décrire l'incidence des températures basses sur la stabilité conformément aux méthodes CIMAP ⁽²⁾ MT 39, MT 48, MT 51 ou MT 54, selon le cas.
- iii) La durée de conservation de la préparation à la température de stockage recommandée doit être précisée. Si elle est inférieure à deux ans, il y a lieu d'indiquer cette durée en mois, en donnant les spécifications de température appropriées. La monographie n° 17 du GIFAP ⁽³⁾ contient des informations utiles.

2.2.2. Autres facteurs agissant sur la stabilité

L'incidence de l'exposition à l'air, à l'emballage, etc., sur la stabilité du produit doit être évaluée.

2.3. Propriétés explosives et oxydantes

Les propriétés explosives et oxydantes seront déterminées ainsi qu'il est prévu à l'annexe III, partie A, section 2, point 2.2, à moins que l'inutilité d'une telle étude sur le plan technique ou scientifique puisse être démontrée.

2.4. Point d'inflammation et autres indications sur l'inflammabilité ou l'ignition spontanée

Les propriétés explosives et oxydantes seront déterminées ainsi qu'il est prévu à l'annexe III, partie A, section 2, point 2.3, à moins que l'inutilité d'une telle étude sur le plan technique ou scientifique ne puisse être démontrée.

2.5. Acidité, alcalinité et, si nécessaire, valeur du pH

L'acidité, l'alcalinité et le pH seront déterminés ainsi qu'il est prévu à l'annexe III, partie A, section 2, point 2.4, à moins que l'inutilité d'une telle étude sur le plan technique ou scientifique ne puisse être démontrée.

2.6. Viscosité et tension superficielle

La viscosité et la tension superficielle seront déterminées ainsi qu'il est prévu à l'annexe III, partie A, section 2, point 2.5, à moins que l'inutilité d'une telle étude sur le plan technique ou scientifique ne puisse être démontrée.

2.7. Caractéristiques techniques du produit phytopharmaceutique

Les caractéristiques techniques de la préparation doivent être déterminées en vue d'une décision concernant son acceptabilité. Si des tests sont nécessaires, ils doivent être réalisés à des températures permettant la survie du micro-organisme.

2.7.1. Mouillabilité

La mouillabilité des préparations solides utilisées en dilution (poudres mouillables et granulés hydrodispersibles par exemple) doit être déterminée et décrite conformément à la méthode CIMAP MT 53.3.

⁽²⁾ Commission internationale des méthodes d'analyse des pesticides.

⁽³⁾ Groupement international des associations nationales des fabricants de pesticides.

2.7.2. Formation de mousse persistante

La persistance de mousse dans les préparations destinées à être diluées dans l'eau doit être déterminée et décrite conformément à la méthode CIMAP MT 47.

2.7.3. Faculté de passer en suspension et stabilité de la suspension

- Il y a lieu de déterminer et de décrire la faculté de passer en suspension des produits hydrodispersibles (poudres mouillables, granulés hydrodispersibles, suspensions concentrées par exemple) conformément à la méthode CIMAP MT 15, MT 161 ou MT 168, selon le cas.
- Pour les produits hydrodispersibles (suspensions concentrées et granulés hydrodispersibles par exemple), la spontanéité de la dispersion doit être déterminée et décrite conformément aux méthodes CIMAP MT 160 ou MT 174, selon le cas.

2.7.4. Test du tamis humide, test du tamis sec

Afin de garantir une distribution granulométrique des particules dans les poudres pour poudrage qui rende leur utilisation aisée, il y a lieu d'effectuer un test du tamis sec et de le décrire conformément à la méthode CIMAP MT 59.1.

S'il s'agit de produits hydrodispersibles, un test du tamis humide doit être réalisé et décrit conformément à la méthode CIMAP MT 59.3 ou MT 167, selon le cas.

2.7.5. Distribution granulométrique (poudres pour poudrage et mouillables, granulés), teneur en poussières/particules fines (granulés), usure et friabilité (granulés)

- i) S'il s'agit de poudres, la distribution granulométrique des particules doit être déterminée et décrite conformément à la méthode 110 de l'OCDE.

La granulométrie nominale des granulés destinés à une application directe doit être déterminée et décrite conformément à la méthode CIMAP MT 58.3 et celle des granulés hydrodispersibles conformément à la méthode CIMAP MT 170.

- ii) La teneur en poussières des préparations granulées doit être déterminée et décrite conformément à la méthode CIMAP MT 171. S'il convient d'évaluer l'exposition de l'opérateur, la taille des particules de poussière doit être déterminée et décrite conformément à la méthode 110 de l'OCDE.

- iii) Les caractéristiques de friabilité et d'usure des granulés seront déterminées et décrites dès que des méthodes auront été adoptées au niveau international. Si des données sont déjà disponibles, elles doivent être indiquées, ainsi que la méthode utilisée.

2.7.6. Émulsibilité, réémulsibilité et stabilité de l'émulsion

- i) L'émulsibilité, la stabilité de l'émulsion et la réémulsibilité des préparations sous forme d'émulsions doivent être déterminées et décrites conformément aux méthodes CIMAP MT 36 ou MT 173, selon le cas.

- ii) La stabilité des émulsions diluées et des préparations sous forme d'émulsions doit être déterminée et décrite conformément à la méthode CIMAP MT 20 ou MT 173.

2.7.7. Faculté d'écoulement, de déversement (faculté de rinçage) et de transformation en poussières

- i) La faculté d'écoulement des préparations granulées doit être déterminée et décrite conformément à la méthode CIMAP MT 172.

- ii) La faculté de déversement (résidu de rinçage y compris) des suspensions (suspensions concentrées ou suspo-émulsions par exemple) doit être déterminée et décrite conformément à la méthode CIMAP MT 148.

- iii) La faculté de transformation en poussières doit être déterminée et décrite conformément à la méthode CIMAP MT 34 ou à toute autre méthode appropriée.

2.8. **Compatibilité physique, chimique et biologique avec d'autres produits, y compris les produits pharmaceutiques, avec lesquels il est prévu d'autoriser l'utilisation de la préparation**

2.8.1. Compatibilité physique

La compatibilité physique des mélanges en cuve recommandés doit être déterminée et décrite.

2.8.2. *Compatibilité chimique*

La compatibilité chimique des mélanges en cuve recommandés doit être déterminée et décrite, sauf lorsque l'examen des propriétés particulières des préparations établit avec un degré de certitude suffisant qu'aucune réaction ne peut avoir lieu. Dans ce cas, il suffit de donner cette information pour justifier l'inutilité d'une détermination effective de la compatibilité chimique.

2.8.3. *Compatibilité biologique*

La compatibilité biologique des mélanges en cuve doit être déterminée et décrite. Les effets (antagonisme ou effets fongicides par exemple) sur l'activité du micro-organisme après mélange avec d'autres micro-organismes ou substances chimiques doivent être décrits. Il convient d'étudier, sur la base des données relatives à l'efficacité, l'interaction possible du produit phytopharmaceutique avec d'autres produits chimiques à appliquer sur les cultures dans les conditions prévues d'utilisation de la préparation. Afin d'éviter toute perte d'efficacité, il y a lieu de spécifier, le cas échéant, les intervalles à respecter entre l'application du pesticide biologique et celle des pesticides chimiques.

2.9. **Adhérence et répartition sur semences**

Lorsque les préparations sont destinées au traitement des semences, tant la répartition que l'adhérence doivent être étudiées et décrites; dans le cas de la répartition, il faut procéder conformément à la méthode CIMAP MT 175.

2.10. **Résumé et évaluation des données fournies au titre des points 2.1 à 2.9**

3. DONNÉES RELATIVES À L'APPLICATION

3.1. **Domaine d'utilisation envisagé**

Préciser, parmi ceux indiqués ci-après, le ou les domaines d'utilisation actuels et proposés des préparations contenant le micro-organisme:

- utilisation en pleine terre, comme en agriculture, horticulture, sylviculture et viticulture,
- cultures protégées (sous serre, par exemple),
- cultures ornementales,
- désherbage des terres non cultivées,
- jardinage,
- plantes d'intérieur,
- produits stockés,
- autres (à préciser).

3.2. **Mode d'action**

Les voies possibles d'absorption du produit (contact, ingestion ou inhalation par exemple) ou l'action antiparasitaire (action fongitoxique, action fongistatique, compétition nutritionnelle, etc.) doivent être précisées.

Il y a lieu d'indiquer également si le produit subit une translocation dans les végétaux et, le cas échéant, si cette translocation est apoplastique, symplastique ou les deux.

3.3. **Modalités de l'utilisation prévue**

Les modalités de l'utilisation prévue, par exemple les types d'organismes nuisibles à combattre et/ou les végétaux ou les produits végétaux à protéger, doivent être spécifiées.

Il convient également d'indiquer les intervalles à respecter entre l'application du produit phytopharmaceutique contenant des micro-organismes et celle des pesticides chimiques, ou bien de fournir une liste des substances actives présentes dans les produits phytopharmaceutiques chimiques à ne pas utiliser avec le produit phytopharmaceutique contenant des micro-organismes sur la même culture.

3.4. Dose d'application

Pour chaque méthode d'application et chaque utilisation, la dose d'application par unité traitée (ha, m², m³) doit être spécifiée, en g, kg ou l pour la préparation et dans des unités appropriées pour le micro-organisme.

Les doses d'application sont normalement exprimées en g ou kg/ha ou encore en kg/m³ et, le cas échéant, en g ou kg/t; pour les serres et les jardins domestiques, les doses d'utilisation sont indiquées en g ou kg/100 m² ou en g ou kg/m³.

3.5. Teneur en micro-organismes du matériel utilisé (par exemple dans le produit de pulvérisation dilué, les appâts ou les semences traitées)

La teneur en micro-organismes est spécifiée en nombre d'unités actives/ml, en g ou dans toute autre unité appropriée, selon le cas.

3.6. Méthode d'application

Il y a lieu de décrire *in extenso* la méthode d'application, en indiquant, le cas échéant, le type d'équipement à utiliser ainsi que le type et le volume de diluant à utiliser par unité de surface ou de volume.

3.7. Nombre et calendrier des applications et durée de la protection

Il convient d'indiquer le nombre maximal d'applications avec leur calendrier. Le cas échéant, les stades de développement de la culture ou des végétaux à protéger ainsi que ceux des organismes nuisibles doivent également être spécifiés. Si possible et si nécessaire, il y a lieu de préciser en nombre de jours l'intervalle à respecter entre deux applications.

Indiquer également la durée de protection assurée pour chaque application et pour le nombre maximal d'applications.

3.8. Périodes d'attente nécessaires ou autres précautions à prendre pour éviter tout effet phytopathogène sur les cultures ultérieures

Le cas échéant, il convient d'indiquer, sur la base des données prévues à la section 6, point 6.6, la période d'attente minimale nécessaire entre la dernière application et l'ensemencement ou la plantation des cultures suivantes pour prévenir tout effet phytopathogène sur ces dernières.

Indiquer les limitations éventuelles quant au choix des cultures suivantes.

3.9. Consignes d'utilisation proposées

Les consignes d'utilisation proposées de la préparation, à imprimer sur des étiquettes et des notices, doivent être spécifiées.

4. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT PHYTOPHARMACEUTIQUE

4.1. Emballage et compatibilité de la préparation avec les matériaux d'emballage proposés

- i) L'emballage à utiliser doit être décrit et spécifié de manière exhaustive, en précisant les matériaux utilisés, le mode de fabrication (par exemple extrusion, soudage, etc.), la taille et la capacité, la taille de l'ouverture, le type de fermeture et le scellement. Il doit être conçu conformément aux critères et aux lignes directrices spécifiés dans les "directives pour le conditionnement et le stockage des pesticides" de la FAO.
- ii) L'adéquation de l'emballage, y compris les dispositifs de fermeture, sur le plan de la solidité, de l'imperméabilité et de la résistance à des conditions de transport et de manutention normales doit être déterminée et décrite conformément aux méthodes ADR 3552, 3553, 3560, 3554, 3555, 3556, 3558 ou aux méthodes ADR appropriées pour les grands récipients à vrac et, si des fermetures de sécurité pour les enfants sont nécessaires pour la préparation considérée, conformément à la norme ISO 8317.
- iii) La résistance du matériau d'emballage à son contenu doit être spécifiée ainsi qu'indiqué dans la monographie GIFAP n° 17.

4.2. Procédures de nettoyage de l'équipement utilisé pour les applications

Les procédures à mettre en œuvre pour le nettoyage de l'équipement d'application et des vêtements de protection doivent être décrites en détail. L'efficacité de la procédure de nettoyage doit être déterminée, à l'aide de tests biologiques par exemple, puis rapportée.

4.3. Délais de retour, délais d'attente nécessaires ou autres précautions à prendre pour protéger les personnes, le bétail et l'environnement

Les informations communiquées doivent découler et être corroborées par les données fournies pour le ou les micro-organismes et celles visées aux sections 7 et 8.

- i) Le cas échéant, il y a lieu de spécifier les délais d'attente avant récolte, les délais de retour et les délais de retrait nécessaires pour réduire au maximum la présence de résidus dans ou sur les récoltes, végétaux et produits végétaux ou dans des espaces ou emplacements traités, en vue de protéger les personnes et le bétail. Il s'agit par exemple:
 - du délai d'attente avant récolte (en jours) pour chaque culture concernée,
 - du délai de retour (en jours) du bétail dans les zones de pâturage,
 - du délai de retour (en heures ou en jours) de l'homme dans les cultures, les bâtiments ou les espaces traités,
 - du délai de retrait (en jours) des aliments pour animaux,
 - du délai d'attente (en jours) entre l'application et la manipulation des produits traités.
- ii) Si nécessaire, compte tenu des résultats des essais, il convient de fournir des informations sur les conditions agronomiques, phytosanitaires ou environnementales particulières dans lesquelles la préparation peut ou ne peut pas être utilisée.

4.4. Méthodes et précautions recommandées en matière de manipulation, de stockage, de transport ou en cas d'incendie

Les méthodes et les précautions recommandées en ce qui concerne les procédures de manipulation (détaillées) en vue du stockage, aussi bien au niveau de l'entrepôt que de l'utilisateur, des produits phytopharmaceutiques, en vue de leur transport et en cas d'incendie doivent être indiquées. Il y a lieu, le cas échéant, de fournir des informations relatives aux produits de combustion. Spécifier les risques probables ainsi que les méthodes et les procédures à mettre en œuvre en vue de minimiser les dangers. Il y a également lieu d'indiquer les procédures à observer en vue de prévenir ou de minimiser la formation de déchets ou tout phénomène de rémanence.

Le cas échéant, il convient de procéder à une évaluation conformément à la norme ISO TR 9122.

La nature et les caractéristiques des vêtements de protection et de l'équipement proposés doivent être précisées. Les informations fournies doivent permettre d'évaluer leur adéquation et leur efficacité dans des conditions d'utilisation réalistes (par exemple, dans les champs ou sous serres).

4.5. Mesures en cas d'accident

Les modalités des mesures à mettre en œuvre en cas d'accident au cours du transport, du stockage ou de l'utilisation doivent être précisées et comprennent:

- la contention des déversements,
- la décontamination des terres, des véhicules et des bâtiments,
- l'élimination des emballages endommagés, des adsorbants et autres matériaux,
- la protection du personnel d'intervention et des assistants,
- les mesures de premiers secours.

4.6. Procédures de destruction ou de décontamination du produit phytopharmaceutique et de son emballage

Les procédures de destruction et de décontamination doivent être mises au point pour les petites quantités (niveau de l'utilisateur) et les grandes quantités (niveau de l'entrepôt). Les procédures doivent être conformes aux dispositions en vigueur concernant l'élimination des déchets et notamment des déchets toxiques. Les moyens d'élimination proposés ne doivent pas avoir d'incidence inacceptable sur l'environnement et doivent constituer les moyens d'élimination les plus pratiques et les plus efficaces possibles sur le plan des coûts.

4.6.1. Incinération contrôlée

Dans de nombreux cas, le meilleur ou l'unique moyen d'éliminer en toute sécurité les produits phytopharmaceutiques et notamment les adjuvants qu'ils contiennent, les matériaux contaminés ou les emballages contaminés est de les soumettre à une incinération contrôlée dans un incinérateur agréé.

Le demandeur est tenu de fournir les consignes nécessaires pour garantir la sécurité de l'opération.

4.6.2. Autres méthodes

Décrire de manière exhaustive les autres méthodes d'élimination des produits phytopharmaceutiques, des emballages et des matériaux contaminés, lorsqu'elles sont proposées. Fournir des informations concernant ces méthodes en vue d'établir leur efficacité et leur sûreté.

5. MÉTHODES D'ANALYSE

Introduction

Les dispositions de la présente section s'appliquent exclusivement aux méthodes d'analyse requises pour le contrôle et le suivi postérieurs à l'autorisation.

Dans toute la mesure du possible, il est souhaitable que les produits phytopharmaceutiques soient exempts de contaminants. Le niveau des contaminants acceptables doit être établi par l'autorité compétente sur la base d'une évaluation des risques.

Le demandeur doit assurer un contrôle de qualité continu tant du processus de production que du produit obtenu. Il convient de soumettre les critères de qualité applicables au produit.

En ce qui concerne les méthodes d'analyse utilisées pour la production des données requises par la présente directive ou à d'autres fins, le demandeur est tenu de fournir une justification de la méthode utilisée. Si nécessaire, des directives spécifiques seront élaborées pour ces méthodes sur la base des mêmes normes que celles requises pour les méthodes de contrôle et de suivi postérieurs à l'autorisation.

Il convient de fournir une description des méthodes d'analyse contenant toutes les données utiles relatives à l'équipement et au matériel utilisés ainsi qu'aux conditions d'application. L'applicabilité des méthodes CIMAP actuelles doit être rapportée.

Ces méthodes doivent, autant que possible, suivre l'approche la plus simple, être peu onéreuses et faire appel à des équipements courants.

Les définitions mentionnées ci-après s'appliquent aux fins de la présente section.

Impuretés	Tout composant (y compris les micro-organismes contaminants et/ou les substances chimiques) autres que le micro-organisme désigné, provenant du processus de fabrication ou d'une dégradation intervenue en cours de stockage.
Impuretés sensibles	Impuretés, telles que définies ci-dessus, qui présentent un risque pour la santé humaine ou animale et/ou pour l'environnement.
Métabolites	Produits qui résultent des réactions de dégradation et des réactions biosynthétiques intervenant dans le micro-organisme ou dans tout autre organisme utilisé pour la production du micro-organisme concerné.
Métabolites sensibles	Métabolites qui présentent un risque pour la santé humaine ou animale et/ou pour l'environnement.

7.1. Études de base sur la toxicité aiguë

Les études, les données et les informations à fournir et à évaluer doivent être suffisantes pour permettre d'apprécier les effets d'une exposition unique au produit phytopharmaceutique, et en particulier pour déterminer ou indiquer:

- la toxicité du produit phytopharmaceutique,
- la toxicité du produit phytopharmaceutique par rapport au micro-organisme,
- l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets, avec description exhaustive des modifications comportementales et des éventuelles constatations macropathologiques à l'inspection *post mortem*,
- si possible, le mode d'action toxique, ainsi que
- les risques relatifs liés aux diverses voies d'exposition.

Si l'accent doit être placé sur l'estimation des niveaux de toxicité considérés, les informations obtenues doivent aussi permettre la classification du produit phytopharmaceutique conformément à la directive 78/631/CEE. Les informations obtenues grâce aux tests de toxicité aiguë sont particulièrement utiles pour évaluer les dangers potentiels en cas d'accident.

7.1.1. Toxicité orale aiguë

Situations dans lesquelles les tests sont requis

Un test de toxicité orale aiguë doit toujours être effectué, sauf si le demandeur est en mesure de justifier, à la satisfaction de l'autorité compétente, que l'article 3, paragraphe 2, de la directive 78/631/CEE peut être invoqué.

Ligne directrice pour les tests

Les tests doivent être effectués conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B 1 ou B 1 bis de la directive 92/62/CEE de la Commission ⁽⁵⁾.

7.1.2. Toxicité aiguë par inhalation

Objet du test

Le test a pour objectif de déterminer la toxicité par inhalation du produit phytopharmaceutique chez les rats.

Situations dans lesquelles les tests sont requis

Le test doit être effectué lorsque le produit phytopharmaceutique:

- est utilisé à l'aide d'un équipement de nébulisation,
- est un aérosol,
- est une poudre contenant une proportion significative de particules d'un diamètre < 50 micromètres (> 1 % sur la base du poids),
- est appliqué par voie aérienne dans le cas où une exposition par inhalation est possible,
- est appliqué selon un procédé induisant l'apparition d'une proportion significative de particules ou de gouttelettes d'un diamètre < 50 micromètres (> 1 % sur la base du poids),
- contient un composant volatil à concurrence de plus de 10 %.

Ligne directrice pour les tests

Les tests doivent être réalisés conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B 2.

⁽⁵⁾ JO L 383 du 29.12.1992, p. 113.

7.1.3. Toxicité percutanée aiguë

Situations dans lesquelles les tests sont requis

Un test de toxicité percutanée aiguë doit toujours être effectué, sauf si le demandeur est en mesure de justifier, à la satisfaction de l'autorité compétente, que l'article 3, paragraphe 2, de la directive 78/631/CEE peut être invoqué.

Ligne directrice pour les tests

Les tests doivent être réalisés conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B 3.

7.2. Études complémentaires sur la toxicité aiguë

7.2.1. Irritation cutanée

Objet du test

Le test a pour objectif d'évaluer le pouvoir irritant pour la peau du produit phytopharmaceutique, y compris la réversibilité potentielle des effets observés.

Situations dans lesquelles les tests sont requis

Le pouvoir irritant du produit phytopharmaceutique doit toujours être déterminé, sauf lorsque les adjuvants ne sont pas supposés irriter la peau ou lorsqu'il est démontré que le micro-organisme n'irrite pas la peau, ou encore lorsque tout risque grave pour la peau peut être raisonnablement écarté, ainsi qu'indiqué dans les directives d'exécution des tests.

Ligne directrice pour les tests

Les tests doivent être réalisés conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B 4.

7.2.2. Irritation oculaire

Objet du test

Le test a pour objectif d'évaluer le pouvoir irritant pour les yeux du produit phytopharmaceutique, y compris la réversibilité potentielle des effets observés.

Situations dans lesquelles les tests sont requis

Le pouvoir irritant pour les yeux du produit phytopharmaceutique doit être déterminé lorsque les adjuvants sont suspectés d'entraîner une irritation oculaire, sauf dans les cas où le micro-organisme est irritant pour l'œil ou s'il est probable, ainsi qu'indiqué dans les lignes directrices pour les tests, que l'œil subisse des dommages graves.

Ligne directrice pour les tests

L'irritation oculaire doit être évaluée conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B 5.

7.2.3. Sensibilisation cutanée

Objet du test

Le test a pour objectif de fournir des informations suffisantes pour évaluer la capacité du produit phytopharmaceutique de provoquer des réactions de sensibilisation cutanée.

Situations dans lesquelles les tests sont requis

Les tests doivent être effectués lorsque les adjuvants sont suspectés d'avoir des propriétés de sensibilisation cutanée, sauf dans les cas où il est établi que le ou les micro-organismes ou les adjuvants ont des propriétés de sensibilisation cutanée.

Ligne directrice pour les tests

Les tests doivent être effectués conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B 6.

7.3. Données relatives à l'exposition

Les risques pour les personnes en contact avec des produits phytopharmaceutiques (opérateurs, tiers, travailleurs) dépendent des propriétés physiques, chimiques et toxicologiques du produit phytopharmaceutique concerné ainsi que du type de produit (non dilué/dilué), du type de formulation, et de la voie, du degré et de la durée d'exposition. Des informations et des données suffisantes doivent être recueillies et rapportées afin de permettre d'évaluer l'importance de l'exposition au produit phytopharmaceutique susceptible de survenir dans les conditions d'utilisation proposées.

Lorsqu'il y a lieu de craindre une possible absorption par voie cutanée sur la base des informations fournies sur le micro-organisme à l'annexe II, partie B, section 5, ou d'après les informations concernant la préparation, figurant à l'annexe III, partie B, présente section, des données complémentaires sur l'absorption par voie cutanée peuvent se révéler nécessaires.

Les résultats du contrôle de l'exposition pendant la production ou l'utilisation du produit doivent être communiqués.

Les informations et les données susmentionnées doivent servir de base à la sélection des mesures de protection appropriées, y compris les équipements individuels de protection à utiliser par les opérateurs et les travailleurs et à spécifier sur l'étiquette.

7.4. Données toxicologiques disponibles relatives aux substances non actives

Il y a lieu de présenter, pour chacun des adjuvants, une copie de la notification et de la fiche de données de sécurité transmises dans le cadre de la directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽⁶⁾ et de la directive 91/155/CEE de la Commission du 5 mars 1991 définissant et fixant, en application de l'article 10 de la directive 88/379/CEE du Conseil, les modalités du système d'information spécifique relatif aux préparations dangereuses ⁽⁷⁾. Toutes les autres informations disponibles doivent également être communiquées.

7.5. Études complémentaires relatives aux associations de produits phytopharmaceutiques

Objet du test

Il peut parfois se révéler nécessaire d'effectuer les études visées aux points 7.1 à 7.2.3 en cas d'association de plusieurs produits phytopharmaceutiques, lorsque l'étiquette du produit compte des indications d'utilisation du produit phytopharmaceutique avec d'autres produits phytopharmaceutiques et/ou avec des adjuvants mélangés dans le réservoir de l'appareil de pulvérisation. Les décisions concernant la nécessité d'études complémentaires doivent être prises cas par cas, compte tenu des résultats des études de toxicité aiguë relatives aux différents produits phytopharmaceutiques, de la possibilité d'une exposition aux produits associés en cause et des informations disponibles ou de l'expérience pratique concernant les produits en cause ou des produits similaires.

7.6. Synthèse et évaluation des effets sur la santé

Une synthèse de toutes les données et informations fournies en application des points 7.1 à 7.5 doit être présentée; elle doit comporter une évaluation détaillée et critique desdites données sur la base de critères et de lignes directrices pertinentes concernant l'évaluation et la prise de décision, compte tenu particulièrement des risques potentiels ou effectifs pour les êtres humains et les animaux ainsi que de l'ampleur, de la qualité et de la fiabilité de la base de données.

8. RÉSIDUS DANS OU SUR LES PRODUITS TRAITÉS, LES DENRÉES ALIMENTAIRES ET LES ALIMENTS POUR ANIMAUX

Les mêmes dispositions que celles visées à l'annexe II, partie B, section 6, sont applicables; les informations requises en vertu de la présente section doivent être fournies, à moins qu'il ne soit possible d'extrapoler le comportement du produit phytopharmaceutique sur le plan de la persistance de résidus à partir des données disponibles pour le micro-organisme. Une attention particulière doit être accordée à l'influence des substances comprises dans la préparation sur le comportement du micro-organisme et de ses métabolites, en ce qui concerne la persistance de résidus.

⁽⁶⁾ JO L 200 du 30.7.1999, p. 1.

⁽⁷⁾ JO L 76 du 22.3.1991, p. 35.

9. DEVENIR ET COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

Les mêmes dispositions que celles visées à l'annexe II, partie B, section 7, sont applicables; les informations requises en vertu de la présente section doivent être fournies, à moins qu'il ne soit possible d'extrapoler le devenir et le comportement du produit phytopharmaceutique dans l'environnement sur la base des données disponibles à l'annexe II, partie B, section 7.

10. EFFETS SUR LES ORGANISMES NON VISÉS

Introduction

- i) Les informations fournies, jointes à celles qui concernent le ou les micro-organismes, doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer les effets du produit phytopharmaceutique, dans les conditions d'utilisation proposées, sur les espèces non visées (flore et faune). Une exposition unique, prolongée ou répétée peut être à l'origine d'effets réversibles ou irréversibles.
- ii) Le choix des organismes non visés appropriés aux fins d'évaluation expérimentale des effets environnementaux doit être fondé sur les informations concernant le micro-organisme, comme requis à l'annexe II, partie B, et sur les informations concernant les adjuvants et les autres composants, comme requis aux sections 1 à 9 de la présente annexe. Ces éléments doivent permettre de choisir en vue des tests les organismes appropriés, à savoir par exemple des organismes étroitement apparentés à l'organisme cible.
- iii) En particulier, les informations relatives au produit phytopharmaceutique et les autres données pertinentes ainsi que les informations relatives au micro-organisme doivent être suffisantes pour:
 - définir les symboles de danger, les mises en garde et les mentions types relatives à la nature des risques et aux conseils de prudence pour la protection de l'environnement à faire figurer sur les emballages (conteneurs),
 - permettre une évaluation des risques à court terme comme à long terme pour les espèces non visées (populations, communautés et processus, selon le cas),
 - décider s'il y a lieu de prendre des précautions particulières pour protéger les espèces non visées.
- iv) Il y a lieu de mentionner tous les effets potentiellement néfastes constatés au cours des investigations de routine sur les effets environnementaux. Il convient également d'effectuer et de rapporter les études complémentaires qui se révéleraient nécessaires pour identifier les mécanismes en cause et évaluer l'importance des effets constatés.
- v) En général, une grande partie des données concernant l'incidence sur les espèces non visées, exigées pour l'agrément des produits phytopharmaceutiques, auront été présentées et évaluées en vue de l'inclusion du/des micro-organisme(s) dans l'annexe I.
- vi) S'il est nécessaire de disposer des facteurs de l'exposition pour décider si une étude doit être effectuée, il y a lieu d'utiliser les données obtenues conformément aux dispositions de l'annexe III, partie B, section 9.

Toutes les données utiles concernant le produit phytopharmaceutique et le micro-organisme doivent être prises en considération pour l'évaluation de l'exposition. Il conviendra, le cas échéant, d'utiliser les paramètres prévus au présent chapitre. Si les données disponibles indiquent que le produit phytopharmaceutique a un effet plus puissant que le micro-organisme, il convient d'utiliser les données relatives aux effets du produit phytopharmaceutique sur les organismes non visés pour le calcul des rapports effets/exposition importants.

- vii) Pour faciliter l'évaluation des résultats obtenus et de leur portée, il y a lieu, dans la mesure du possible, d'utiliser pour les différents tests la même souche de chacune des espèces concernées.

10.1. Effets sur les oiseaux

Lorsque les informations disponibles sur le micro-organisme ne permettent pas de prédire les effets du produit phytopharmaceutique, il y a lieu de fournir les informations visées à l'annexe II, partie B, section 8, point 8.1, sauf s'il est possible de démontrer que toute exposition des oiseaux est improbable.

10.2. Effets sur les organismes aquatiques

Lorsque les informations disponibles sur le micro-organisme ne permettent pas de prédire les effets du produit phytopharmaceutique, il y a lieu de fournir les informations visées à l'annexe II, partie B, section 8, point 8.2, sauf s'il est possible de démontrer que toute exposition des organismes aquatiques est improbable.

10.3. Effets sur les abeilles

Lorsque les informations disponibles sur le micro-organisme ne permettent pas de prédire les effets du produit phytopharmaceutique, il y a lieu de fournir les informations visées à l'annexe II, partie B, section 8, point 8.3, sauf s'il est possible de démontrer que toute exposition des abeilles est improbable.

10.4. Effets sur les arthropodes autres que les abeilles

Lorsque les informations disponibles sur le micro-organisme ne permettent pas de prédire les effets du produit phytopharmaceutique, il y a lieu de fournir les informations visées à l'annexe II, partie B, section 8, point 8.4, sauf s'il est possible de démontrer que toute exposition des arthropodes autres que les abeilles est improbable.

10.5. Effets sur les vers de terre

Lorsque les informations disponibles sur le micro-organisme ne permettent pas de prédire les effets du produit phytopharmaceutique, il y a lieu de fournir les informations visées à l'annexe II, partie B, section 8, point 8.5, sauf s'il est possible de démontrer que toute exposition des vers de terre est improbable.

10.6. Effets sur les micro-organismes du sol

Lorsque les informations disponibles sur le micro-organisme ne permettent pas de prédire les effets du produit phytopharmaceutique, il y a lieu de fournir les informations visées à l'annexe II, partie B, section 8, point 8.6, sauf s'il est possible de démontrer que toute exposition des micro-organismes du sol non visés est improbable.

10.7. Études complémentaires

Un avis d'expert est exigé pour décider s'il convient d'engager des études complémentaires. Cette décision doit prendre en considération les informations disponibles au titre de la présente section mais également d'autres sections, et notamment les données relatives à la spécificité du micro-organisme et aux situations d'exposition prévues. Les observations réalisées lors de tests d'efficacité peuvent également fournir à cet égard des informations utiles.

Il y a lieu d'accorder une attention particulière aux organismes utiles dans le cadre de la gestion intégrée des cultures, qu'ils soient présents naturellement ou qu'ils aient été introduits délibérément. Il convient ainsi notamment de prendre en considération la compatibilité du produit avec la gestion intégrée des cultures.

Les études complémentaires peuvent comprendre des études pointues sur d'autres espèces ou des études à un niveau supérieur consacrées, par exemple, à certains organismes non visés.

Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

11. SYNTHÈSE ET ÉVALUATION DES INCIDENCES SUR L'ENVIRONNEMENT

Il convient d'effectuer une synthèse et une évaluation de toutes les données concernant l'incidence sur l'environnement, conformément aux lignes directrices établies par les autorités compétentes des États membres au sujet du format de telles synthèses et évaluations. Le document doit comprendre une évaluation critique et détaillée

de ces données dans la perspective des lignes directrices et des critères importants pour l'évaluation et la prise de décision, en prêtant une attention particulière aux risques éventuels ou effectifs pour l'environnement et les espèces non visées ainsi qu'à l'importance, à la qualité et à la fiabilité de la base de données. Les thèmes suivants doivent notamment être traités:

- la prédiction de la dissémination et du devenir dans l'environnement, ainsi que les durées correspondantes,
 - l'identification des espèces et des populations non visées susceptibles d'être affectées, et l'ampleur estimée de leur exposition potentielle,
 - l'identification des précautions nécessaires pour éviter ou réduire au minimum la contamination de l'environnement et protéger les espèces non visées.»
-