



Documents d'information pour le développement de produits de biocontrôle et biostimulants et la conduite des démarches d'autorisation de mise sur le marché

Décembre 2023

La Caisse des Dépôts et la Région Nouvelle-Aquitaine apportent leur soutien au projet du Groupement d'intérêt économique de la transition écologique en agriculture dans le cadre du projet VitiREV



Sommaire général :

Préambule	4
1. Logique de développement du programme d'expérimentation dans la perspective d'une approbation d'une SA et d'une AMM produit.....	6
Préambule.....	6
Phase 1 – Recherche et expérimentation Caractérisation de l'innovation.....	8
Phase 2 – Recherche et développement Construction du dossier d'homologation	9
Phase 3 – Développement.....	12
Phase 4 – Développement et pré –commercialisation	13
Les risques de dévier de la bonne trajectoire de développement	13
Critères essentiels concernant les protocoles	14
Bonnes pratiques d'expérimentation (BPE)	15
Lignes directrices Méthodes d'expérimentation	16
L'enjeu de collecter des informations lors des essais au champ pour améliorer les positionnements produits et communiquer	16
2. Approbation d'une substance active et autorisation d'un produit phytopharmaceutique dans l'Union européenne.....	18
Introduction	18
Liens Internet utiles et documents de référence à connaître pour initier le travail :	19
Notions clés d'évaluation du risque et de l'homologation dans l'Union européenne.....	22
Approbation de la substance active au niveau EU	34
Les procédures d'autorisation d'un produit	42
Le contenu du dossier : les études à produire	49
Cas particulier des médiateurs chimiques.....	72
Archivage et listing des études et des références bibliographiques	72
3. Produits biostimulants : homologation nationale ou certification européenne.....	77
Définitions.....	77
Procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché	80
Réunion de pré-soumission.....	85
Procédure de mise à disposition sur le marché des fertilisant UE sous marquage CE	86
Revendications secondaires et CEPP	95
4. Les permis d'expérimentation – les règles nationales	98
Contexte général	98
Cadre de l'expérimentation des produits de biocontrôle	99
Cadre de l'expérimentation des biostimulants / MFSC	102

5. REACH Registration, Evaluation and Authorisation of CHemicals.....	98
Introduction	98
Liens utiles	99
Principes clés	99
En pratique.....	100
Procédure d'évaluation d'une fiche-action CEPP	111
Annexe I - Etat d'avancement des projets de chaque entreprise membre à fin 2023	113
Elicit Plant	113
ImmunRise Biocontrôle France (IBF).....	113
Olmix	113
Micropep technologies	114
M2i Biocontrol	114

Préambule

Le GIE de la Transition Ecologique en Agriculture a été créé dans le cadre de l'action 2.4 du projet VITIREV porté par la Région Nouvelle-Aquitaine.

L'ambition de l'action est d'élargir l'offre de produits de biocontrôle et biostimulants en accompagnant des entreprises innovantes dans leurs démarches de R&D et leurs parcours réglementaires. L'objectif est de contribuer à lever les blocages à l'accès au marché puis à l'adoption de ces nouvelles solutions afin d'apporter des outils aux agriculteurs et aux viticulteurs pour leur permettre de mettre en œuvre la transition agro-écologique. En parallèle, assurer la pérennité de ces entreprises implantées localement permet de contribuer au développement du territoire.

Pour ce faire, le projet vise à établir un cadre opérationnel qui peut être porté à toute société porteuse d'innovations dans le domaine des biosolutions en protection des plantes afin d'optimiser leurs chances de succès à l'accès au marché et à l'adoption de leurs solutions. Des informations essentielles à la mise en place de cadre opérationnel sont synthétisées dans ce document didactique afin que chaque société puisse les prendre en considération pour se structurer. Il s'agit notamment d'informations relatives à la logique de développement produit et aux démarches réglementaires.

L'objet de ce document n'est pas de faire une introduction de premier niveau à la réglementation. Ce service est assuré par GIE de la transition écologique en agriculture auprès de ses membres de manière adaptée à chaque projet. Il s'agit ici de décrypter les implications opérationnelles des exigences de ce secteur pour que les entreprises nouvelles adoptent les bonnes logiques de R&D, de gestion de projet réglementaire et se structurent en conséquence.

La rédaction de ce document est rendue possible par ce partage du retour d'expérience des entreprises membres du GIE de la transition écologique en agriculture depuis 2019 : Elicit Plant, ImmunRise Biocontrôle France, Olmix (sorti du groupement en 2023), M2i Biocontrôle et Micropep Technologies.

Ces entreprises ont accepté de rentrer dans une démarche collaborative de mutualisation des connaissances. Ce partage d'expérience est rare dans le domaine car ces connaissances représentent un avantage concurrentiel précieux. Il a été rendu possible par la création du GIE qui a permis d'instaurer un cadre de confiance.

En effet, les démarches d'homologation sont longues et complexes. Elles requièrent des entreprises d'avoir une vision claire de la situation et une bonne logique de développement tant pour les aspects réglementaires, d'expérimentation que financiers. L'issue des procédures réglementaires est généralement incertaine, notamment en Europe pour l'homologation des produits de biocontrôle.

Les jeunes entreprises ne peuvent pas se permettre d'échouer au terme de plusieurs années de R&D puis d'instruction de dossier réglementaire. Elles doivent donc optimiser leur gestion de projet et

s'assurer de la qualité de leurs dossiers. La stratégie d'appui aux entreprises par le GIE permet à ces entreprises innovantes d'envisager plus sereinement le développement d'une gamme de produits.

D'une part, les projets de sociétés IBF et Micropep donnent de précieuses informations pour la constitution des dossiers d'approbation de nouvelles substances actives faible risque et de produits de biocontrôle. Les projets de la société M2i s'inscrivent également dans le cadre des produits de biocontrôle en donnant un regard sur le cas très particulier des phéromones. Toutes les démarches rentrant dans le cadre des produits phytopharmaceutiques sont très longues.

L'accompagnement à date des entreprises permet déjà de structurer un accompagnement spécifique à ce type de jeune entreprise de R&D. Le retour d'expérience complet sur la démarche d'approbation européenne, ou dans des pays tiers, ne sera pas disponible avant encore plusieurs années et viendra enrichir ces travaux.

D'autre part, l'expérience de la société Elicit Plant permet l'analyse des exigences des démarches relatives aux produits biostimulants. Rare pétitionnaire à s'être engagé dans la démarche d'homologation en France, elle a obtenu avec succès une première autorisation en 12 mois et montre le standard attendu par l'ANSES en termes de qualité de dossier.

Pour poursuivre son développement la société a ensuite initié des démarches au niveau européen selon les procédures entrées en vigueur en 2022 qui sont désormais la voie privilégiée pour mettre en marché de nouvelles innovations de biostimulation. Ce futur retour d'expérience permettra d'étoffer les enseignements à partager aux futurs porteurs de dossiers biostimulants. Ce document est donc appelé à s'étoffer et sera mis à jour pour retranscrire l'évolution des réglementations et des attentes des autorités d'évaluation.

1. Logique de développement du programme d'expérimentation dans la perspective d'une approbation d'une SA et d'une AMM produit

Préambule

La mise au point d'une solution de biocontrôle ou d'un biostimulant est le résultat d'un travail de recherche et développement scientifique et technique qui démarre à l'identification d'un concept ou d'un principe actif candidat jusqu'à l'utilisation du produit par les agriculteurs.

Dans le domaine des bio solutions, l'accès au marché et l'adoption par les utilisateurs peuvent être longs et compliqués. Pour mener à bien ce type de projet de R&D et dans la perspective de la mise en œuvre d'une procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché du produit longue et compliquée, il est essentiel de développer une stratégie et une méthodologie rigoureuse permettant d'acquérir, étape par étape, toutes les informations et données requises pour la conduite de l'évaluation des risques, d'une part et de l'efficacité, d'autre part. Cette vision globale permettra, par la suite, de construire une stratégie d'homologation cohérente avec le profil du produit et son positionnement.

La première étape passe par l'identification du champ d'application réglementaire auquel relève le produit en fonction des propriétés du produit et des revendications qui seront défendues. C'est un prérequis essentiel dans la mesure où les exigences, en matière de données à produire et les procédures à mettre en œuvre, sont dépendantes de la nature du produit considéré et de ses usages. Si la mise en œuvre des procédures d'homologation ne doit pas être précipitée, elle doit être anticipée en mesurant le parcours qui sera à suivre et en anticipant le coût des différentes étapes à franchir. Une bonne compréhension des propriétés du produit et de son mode d'action est aussi un préalable nécessaire même si, au fil des expérimentations, les connaissances pourront évoluer.

Une fois déterminé si le produit relève ou non de la catégorie des produits phytopharmaceutiques, il importe de déterminer si une procédure d'approbation de la substance active est nécessaire ou non. Si celle-ci est déjà approuvée, deux options seront alors possibles, soit celle de reproduire les essais requis si les données soutenant l'approbation sont protégées (à l'exception des essais sur animaux), soit de négocier avec les détenteurs de ces données protégées un droit d'accès à celles-ci. Il importe donc, dans ce cas, de déterminer la liste des données protégées soutenant l'approbation d'une substance active.

Dans le cas des données relatives à la toxicité nécessitant parfois des essais sur mammifères, la répétition des essais est strictement interdite dans l'Union européenne, des droits d'accès aux données sont obligatoires dans ce cas.

Si la substance active n'est pas approuvée, la mise en œuvre de la procédure et les essais à conduire sont donc envisagés en tenant compte de cette éventualité.

Préalablement à la mise en œuvre des essais, il paraît aussi important d'écartier au plus vite la possibilité que celle-ci tombe sous le coup de l'un ou l'autre des critères d'exclusion à l'approbation d'une substance active phytopharmaceutique.

Dans l'Union européenne, les produits de biocontrôle en Europe, relèvent de la réglementation applicable aux produits phytopharmaceutiques, les exigences en matière d'évaluation des risques pour la santé publique et pour l'environnement s'appliquent donc à ces produits. S'il est souvent difficile de se soustraire à l'exigence de la production des études, la non-soumission des études peut être envisagée sur base d'argumentaires robustes.

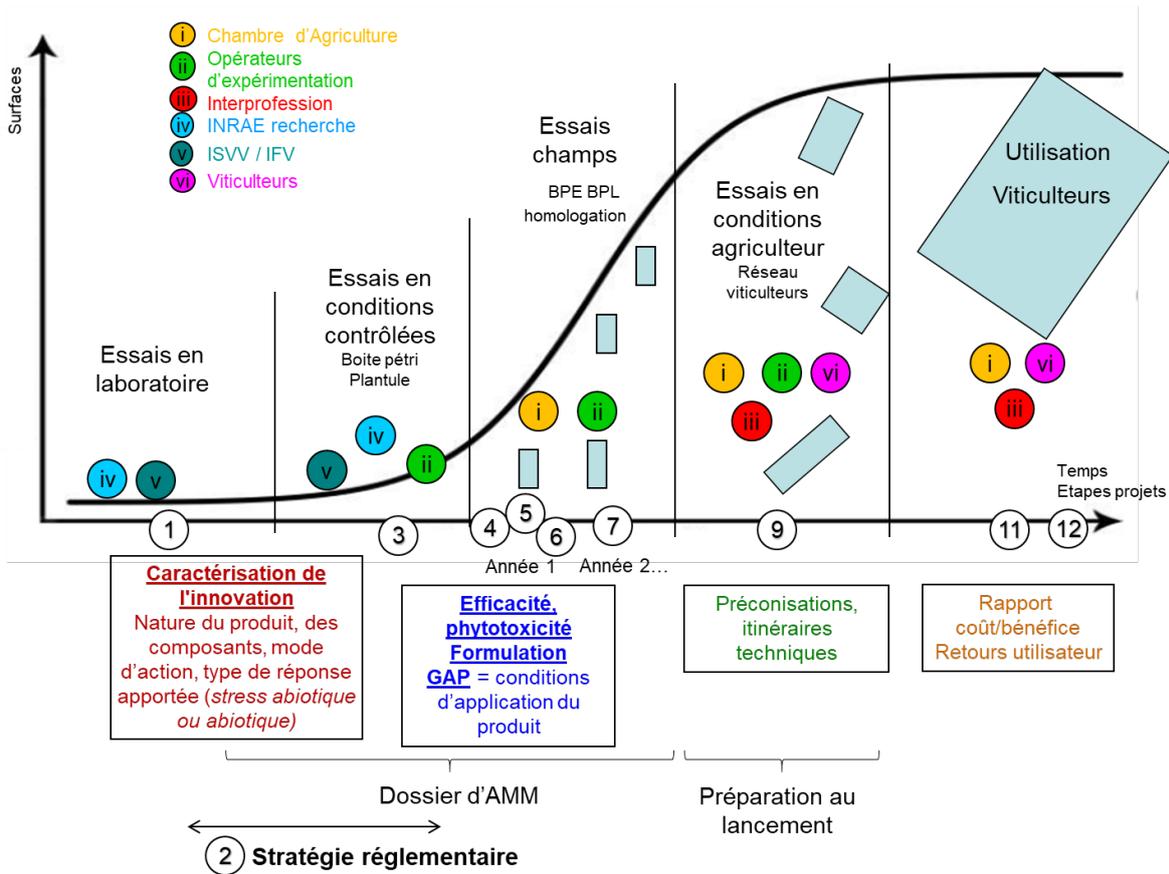
Pour disposer d'une vue d'ensemble des exigences, d'une part, pour l'approbation des substances actives et, d'autre part, pour l'autorisation de mise en marché de ces produits, il est recommandé de faire une lecture attentive des principes uniformes édictés par le règlement UE 546/2011.

Une bonne connaissance de ces différents éléments permet d'élaborer non seulement une stratégie d'expérimentation dans la perspective de la mise en œuvre des procédures d'autorisation mais aussi un plan de financement et un calendrier prévisionnel de chacune des étapes. On peut distinguer trois grandes phases de développement successives auxquelles on peut en rajouter une quatrième correspondant à une phase de développement et de commercialisation.

Le programme de développement du produit, dans la perspective d'une approbation de la substance active puis de son autorisation de mise sur le marché, s'inscrit dans un processus continu qui se déroule globalement en quatre phases qui se résument de la façon suivante :

- Phase 1 – Elle correspond à une phase essentiellement de recherche en laboratoire ou d'essai au champ à petite échelle. Elle permet de caractériser différentes composantes du produit sur le plan physico chimique toxicologique et d'une potentielle efficacité. Elle conduit à la mise au point d'un concept de formulation et de premières conditions d'emploi établies. En fonction des données acquises lors de cette phase de recherche et d'expérimentation, il pourra être envisagé de passer dans une phase 2 de recherche et de développement.
- Phase 2 – Cette phase va permettre de mettre en œuvre les essais qui permettront de satisfaire aux exigences réglementaires étant entendu que les essais de phase 1 ont écarté la possibilité que le produit tombe sous le coup des critères d'exclusion. La mise en œuvre de cette phase 2 passe par une étape préalable de priorisation en considérant la nécessité ou non d'une procédure d'approbation et la nécessité de mettre ou non des essais résidus sachant également, que pour certains essais, il y a une exigence de mise en œuvre d'essais multi-locaux et pluriannuels.
- Phase 3 – La phase 3 correspond à une phase très avancée du processus de recherche et de développement qui doit permettre notamment de construire les conditions d'emploi détaillées dans un itinéraire technique et possiblement élargir le champ des usages possibles. A l'approche de la délivrance des autorisations, une stratégie de lancement sera déployée pour préparer la commercialisation et l'adoption par les utilisateurs finaux.
- Phase 4 – La phase 4 est globalement une phase de développement assimilable à une phase de pré-commercialisation permettant d'ajuster les préconisations.

Ces différentes phases s'organisent dans le temps et s'accroissent en volume comme il peut l'être schématisé dans la figure suivante :



Phase 1 – Recherche et expérimentation Caractérisation de l’innovation

Cette phase de recherche est une phase clé pour caractériser, dans toutes ses composantes, une innovation et déterminer si elle est susceptible ou non de donner lieu à la mise en œuvre d’une procédure d’autorisation. Cette phase doit permettre de générer des données macroscopiques des propriétés intrinsèques de l’innovation sur la base possiblement d’un concept de formulation pas nécessairement pleinement abouti.

Dans ce cadre, les questions de la toxicité et de l’écotoxicité sont à considérer ainsi que des premiers éléments d’efficacité. Il s’agit aussi de déterminer la catégorie réglementaire à laquelle appartient le produit et d’identifier les usages représentatifs qui seront susceptibles d’être soutenus en priorité.

S’il n’est pas absolument nécessaire de caractériser finement le mode d’action, une certaine compréhension de celui-ci sera un plus.

En clair, cette phase permet d’évaluer les chances de succès de la mise en œuvre d’une procédure d’approbation ou d’autorisation de l’innovation.

Les essais doivent être conduits de telle sorte que les résultats obtenus en utilisant une formulation de données puissent être extrapolables ou transférables à une autre formulation. Ils doivent aussi être conçus de telle sorte que les résultats obtenus permettent bien une extrapolation aux résultats attendus au champ. Les biotests, réalisés en conditions contrôlées, permettent de travailler une nouvelle formulation dès qu’elle est disponible pour acquérir des informations sur le produit comme les doses, les effets curatifs ou préventifs, tester les volumes d’eau, l’impact de la qualité de l’eau, L’intégration dans les programmes de protection faisant aussi appel à d’autres produits etc.

A minima, dans la phase préliminaire, les expérimentations doivent permettre de répondre aux exigences d’un dossier de demande de permis d’expérimentation et, le cas échéant, possiblement

d'une demande de dérogation à l'obligation de destruction de la récolte. De manière globale, cette première étape vise à acquérir les connaissances produites nécessaires, d'une part, à l'élaboration de la stratégie réglementaire et, d'autre part, à la maîtrise du futur positionnement du produit au sein d'un itinéraire technique.

Les essais conduits à cette étape de caractérisation sont essentiellement en laboratoire et sur jeunes plants et de préférence d'une espèce agricole.

Essais conduits en laboratoire, en serre ou en chambre de culture	
Caractéristiques	Conditions contrôlées ou semi-contrôlées In vitro Boutures ou plants Sur fragments de matériel végétal (feuilles, fruits/baies) ou sur milieu artificiel Inoculation artificielle
Partenaires possibles	Instituts de recherche Prestataires spécialisés

Il est important de ne pas négliger la partie des travaux à consacrer à la caractérisation du procédé de fabrication de la substance active et des risques qui en découlent. La procédure d'autorisation de mise sur le marché n'est envisageable que pour des produits dont la procédure de fabrication est finalisée et sur des produits présentant des caractéristiques de stabilité et de reproductibilité démontrées.

Phase 2 – Recherche et développement Construction du dossier d'homologation

La mise en œuvre d'une phase de recherche et développement visant à l'élaboration d'un dossier d'approbation d'une substance active ou d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un produit ne devrait s'envisager que si un certain nombre de prérequis sont réunis. En effet, la procédure de demande est une procédure longue et coûteuse et qui implique nécessairement des études qui sont elles aussi longues et coûteuses. Le dossier de demande doit être bien construit et reposer sur des études ou argumentaires solides au risque de s'exposer à un refus sec d'autorisation.

Ces prérequis sont :

- Disposer d'éléments d'informations préliminaires suffisamment solides sur les risques pour la santé publique et l'environnement ainsi que sur la potentielle efficacité de l'innovation au champ pour assurer une certaine probabilité d'aboutir dans un délai à définir soit à une approbation soit à une AMM.
- Disposer d'informations sur la substance active technique (Technical grade active substance, TGAS, c'est-à-dire la description de la substance active telle que produite avec les impuretés de fabrication, la description du procédé de fabrication et l'identité du site de fabrication). Toute évolution du processus de fabrication ne doit pas conduire à des changements de nature à modifier les caractéristiques du TGAS et les spécifications définies.
- La formulation doit être suffisamment mature et s'approcher, au plus près possible, de ce qu'elle pourrait être dans le dossier de demande d'autorisation.

Dans la phase préliminaire de cette seconde phase, l'objectif est aussi de consolider les connaissances sur l'efficacité du produit et les conditions d'emploi préconisées. Les essais sont à prioriser sur les

espèces représentatives d'une catégorie, il est déconseillé de se disperser, l'élargissement du champ des possibles est à envisager dans un second temps.

Les deux derniers points sont améliorés d'après les résultats de chaque vague d'essais au champ. Le travail peut s'effectuer par itérations successives.

Classiquement, le programme d'expérimentation se construit sur la base de biotests et des essais au champ en micro-placettes pour évoluer progressivement en nombre et en surface au fil de l'acquisition et la consolidation des données nécessaire à l'évaluation des risques.

Il doit être rappelé, qu'au-delà de certaines quantités de produit et d'une certaine surface, l'expérimentation est subordonnée à un permis d'expérimentation (voir chapitre permis d'expérimentation).

Essais en micro-parcelles et au champ	
Caractéristiques	<p>Au champ, prise en compte du contexte pédoclimatique et du matériel végétal</p> <p>Dispositif expérimental : surface de 0,1 à 0,2 ha, plusieurs modalités sont réparties en petits blocs sur la parcelle (10 ceps traités en vigne) répétés minimum 3 fois</p> <p>Applications spécifiques (avec un pulvérisateur d'expérimentation à dos) donc peu représentatives des conditions d'application réelles en production</p> <p>Inoculations artificielles ou naturelles</p> <p>Des notations sont réalisées (pour les produits de biocontrôle : fréquence et intensité des symptômes) sur les organes végétaux considérés</p>
Partenaires possibles	<p>Instituts de recherche, chambres d'agriculture</p> <p>Prestataires spécialisés (BPE) (dans le cas du dossier d'homologation)</p> <p>Distributeurs, interprofession (dans le cas des essais de positionnement préalables à la commercialisation, étape 3 ci-dessous)</p>

Les biotests servent à élaborer le programme des essais au champ et les protocoles de ces essais. Ils permettent en effet de calibrer au mieux les conditions d'emploi avant le passage au champ. Ils permettent donc de prédéterminer le tableau des conditions d'emploi ou tableau de GAP (Good agricultural practices) qui sera défendu dans le dossier d'homologation. Ce tableau de GAP sera ensuite validé ou ajusté d'après les résultats des essais au champ. C'est pourquoi, les biotests se planifient de pair avec les essais au champ qui vont suivre. Il faut les intégrer dans les plannings des programmes d'essais. Plusieurs itérations peuvent être nécessaires pour valider le positionnement du produit et ajuster la formulation.

Idéalement, pour déterminer les biotests à réaliser, les informations sur la substance active et la formulation doivent être disponibles à l'issue de l'étape 1 :

- Procédé de fabrication de la substance active figé,
- Certificats d'analyse de la substance active : teneur, propriétés physico chimiques, traçabilité du lot de production,
- Composition détaillée de la formulation,
- FDS substance active,
- FDS coformulants,

- Toute information sur le mode d'action,
- Information sur la stabilité.

Les exigences réglementaires définissent le travail d'expérimentation à réaliser pour constituer le dossier d'homologation. Ces essais sont spécifiques aux finalités réglementaires. Ils visent à évaluer le niveau intrinsèque d'efficacité du produit. Ces données permettent donc de valider l'effet revendiqué mais ne sont pas exploitables en l'état pour permettre l'utilisation du produit puisque les conditions des essais ne représentent pas les conditions réelles de production.

Pour être reconnus, les essais doivent être conduits par des structures BPE ou BPL.

Les essais permettent d'établir : les doses minimale et maximale efficaces, le niveau d'efficacité, la sélectivité et la phytotoxicité du produit.

Un certain nombre d'essais BPE BL devant être conduits pour répondre aux exigences réglementaires, ces essais pour un certain nombre d'entre eux doivent être conduits en multi local et de manière pluriannuelle. Il importe également de tenir compte du fait qu'il existe en France deux zones résidus et, qu'en conséquence, les essais doivent être envisagés dans le cas des produits soumis à la démonstration du respect des LMR applicable.

La question de résidus est une question importante à laquelle il convient de porter une attention particulière, le plus tôt possible, soit pour statuer sur une situation sans résidus et faire valider cette situation soit pour organiser progressivement la mise en œuvre de ces essais qui ont un coût significatif.

Des essais de développement à plus grande échelle de surface peuvent être mis en place pour déterminer, de manière plus appropriée, les meilleures conditions d'utilisation de spécialités employées en solo ou intégrées dans un programme (essais de valeur pratique). Ces essais, lorsqu'ils sont conduits sous BPE, peuvent constituer des essais reconnus dans intégrer le dossier d'homologation. Ils servent aussi à comparer les nouvelles spécialités aux produits existants.

Ces essais à grande échelle qui peuvent aussi être conduits hors BPE sont valorisables dans les dossiers, ils peuvent s'avérer utiles pour compenser les limites des essais classiques en micro-parcelle pour évaluer l'efficacité réelle et, en particulier, dans le cas des produits de biocontrôle dans un programme complet de traitement de la culture.

Si le dossier doit répondre à minima aux exigences de production des données, sauf à démontrer que ces essais ne sont pas nécessaires sur base d'un argumentaire solide, rien n'interdit d'enrichir un dossier avec des données complémentaires.

Pour le dossier d'approbation, la priorité est de générer les données nécessaires sur les usages représentatifs revendiqués et pas sur tous les usages qui pourront être revendiqués dans le dossier d'AMM du produit.

Phase 3 – Développement

A cette phase, les essais visent à se rapprocher des futurs utilisateurs et des conditions réelles de production dans le cadre de programmes d'expérimentation concertés avec les organisations professionnelles en charge du conseil et de la prescription technique. Ils sont étendus à toutes les cultures visées dans la perspective notamment de construction des dossiers nécessaires aux extensions d'usages.

Les essais de positionnement visent à déterminer comment intégrer le produit dans un itinéraire technique complet. Les préconisations d'emploi sont établies. Il faut déterminer les associations à prévoir et les périodes de positionnement. A la mise en marché, le fabricant d'une nouvelle solution doit pouvoir expliquer les circonstances dans lesquelles le produit peut s'exprimer et apporter un bénéfice, et ses conditions de mises en œuvre. Il doit pouvoir donner le mode d'action, les périodes de positionnement, décrire les conditions d'emploi complètes (dose, fréquence, lessivage, volume de bouillie, etc.), les contre-indications de mélanges et ou les associations à prévoir.

Les essais visent à montrer les conditions d'utilisation du produit et de les adapter dans les itinéraires techniques comparativement à d'autres stratégies de protection de la culture. Les programmes d'expérimentation permettent d'affiner les différents positionnements pour déterminer les meilleures stratégies en générant des données suffisantes pour permettre d'évaluer globalement les performances du produit tant économique, phytosanitaire qu'environnementale dans les conditions pratiques d'utilisation.

Ils peuvent être réalisés en préparation du lancement commercial du produit pour apporter des garanties sur l'efficacité du produit et/ou l'itinéraire technique. Les résultats doivent permettre d'expliquer le positionnement des produits et illustrer dans quelle mesure les rendements et la performance économique des exploitations seront maintenus.

Essai de valeur pratique ou essai en condition agriculteur	
Caractéristiques	Au champ Surface plus étendue > 0,5 ha (en vigne, un bloc est constitué de plusieurs rangs) Peu de modalités Conditions de productions, c'est-à-dire que les applications se font avec le matériel de l'agriculteur. Inoculation naturelle Essai conduit jusqu'à la récolte
Partenaires possibles	Instituts de recherche, chambres d'agriculture, Viticulteurs, agriculteurs, Distributeurs, interprofession, Groupes 30000, dEPHY ...

Ces essais doivent s'inscrire aussi dans une logique d'accompagnement et de formation à la transition agroécologique et sont d'autant plus nécessaires que globalement il est admis sauf exception que les produits de biocontrôle n'apportent pas des niveaux d'efficacité à la référence des produits équivalents à la référence issus de la chimie de synthèse, ce qui peut conduire à des réticences à leur

utilisation du fait des craintes de possibles pertes de performance économique de l'exploitation. Ces essais ont donc aussi vocation à générer des données de nature à contrer des idées fausses.

Ces essais doivent, non seulement, permettre de constituer des jeux de données suffisantes pour permettre les extensions d'usages mais aussi d'améliorer et optimiser des itinéraires techniques performants tant sur le plan économique, agronomique qu'environnemental.

Une des difficultés réside dans les capacités à déterminer le meilleur positionnement du produit dans un contexte où globalement le produit peut ne pas venir en substitution totale d'un itinéraire technique mais en substitution partielle et complément d'un programme. C'est particulièrement vrai dans un contexte de forte pression épidémiologique.

Le but du jeu dans cette phase de développement est donc de trouver les bons équilibres entre les conditions d'emploi et le positionnement dans le programme de protection de la culture. Ces essais sont aussi nécessaires pour permettre une appropriation du produit par les filières sans quoi son développement risque d'être limité.

Phase 4 – Développement et pré –commercialisation

Cette phase intervient en général postérieurement à une approbation et une AMM. Un retour d'expérience, après la première saison de lancement, permet de valider l'intérêt du produit et son adoption.

Les risques de dévier de la bonne trajectoire de développement

Le principe général est que le demandeur de l'autorisation conduise l'évaluation des risques dans toutes ses dimensions ainsi que l'efficacité de son produit pour tous les usages visés. Le dossier qu'il construit sur la base du format qui est donné pour modèle doit l'être de sorte à être convainquant pour les autorités en charge d'instruire la demande. Dans ce cadre, les méthodes et protocoles employés doivent être dûment justifiés et leur pertinence démontrée y compris pour les choix des témoins de référence. D'une manière générale, les méthodes expérimentales normalisées notamment dans le cadre de l'OCDE, sont à appliquer.

La mise en œuvre d'un programme d'expérimentation visant à l'élaboration d'un dossier d'approbation d'une substance active et d'une AMM est un parcours de longue haleine. Il doit permettre d'atteindre, en partant d'un point A un point B, dans un délai de plusieurs années et ne peut se construire qu'en suivant une stratégie claire en fixant les priorités et un calendrier de mise en œuvre précis sans bruler les étapes au risque de perdre à la fois du temps et de l'argent.

Il se déroule étape par étape et au fil de l'acquisition des données. Dans ce cadre, il est recommandé de ne pas précipiter la mise en œuvre d'essais par des tierces parties lorsque les connaissances et la maîtrise du produit sont insuffisantes au risque sinon de nuire à son développement et si le processus de fabrication du produit et formulation ne sont pas suffisamment matures, de générer des données non exploitables dans le dossier de demande.

Les enjeux financiers et la nécessité d'un retour rapide sur investissements peuvent souvent être mauvais conseillers en incitant à accélérer et bruler les étapes, en particulier en mettant en place des

essais au champ sur base d'un concept et d'un prototype de formulation qui conduit au final à la nécessité de refaire les essais et à perdre au mieux une année mais le plus souvent plusieurs années. Pour maîtriser aussi bien les délais que les coûts, une gestion rigoureuse et réfléchie du programme de développement est essentielle. Concrètement, elle doit se traduire par la priorisation de réalisation des étapes clés à court terme en tenant compte des étapes incompressibles. Dans le cas du développement, cela se traduit par :

- Figurer le TGAS (analyse des 5-lots) ;
- Figurer la formulation ;
- Figurer la GAP ;
- Construire le dossier d'homologation ;
- Préparer la commercialisation et l'adoption produit.

Les travaux au champ peuvent néanmoins démarrer avec des formulations prototypes tant que le grammage en substance active ne sera pas modifié et que les ajustements de formulation ne changent pas le comportement global du produit. Une fois la formulation finale disponible, deux années d'essais BPE seront nécessaires. Ces deux années sont incompressibles et représentent un minimum dans les plannings. La priorité doit être donnée à ces essais d'efficacité pour la construction du dossier d'homologation avant d'envisager les essais de démonstration.

Il en est de même dans l'élaboration et la rédaction du dossier de demande, le dépôt prématuré d'un dossier mal ficelé ou ne contenant pas les données clés requises à l'assurance d'être rejeté, entrainerait la reprise de toute la procédure, ce qui conduirait à une perte de temps de plusieurs années.

Critères essentiels concernant les protocoles

Les méthodologies d'expérimentation sont fonction du type de produit et de son mode d'action, en appliquant des protocoles tenant compte des spécificités de ce mode d'action.

Classiquement, des principes généraux que l'on retrouve dans différentes lignes directrices ou norme d'expérimentation sont appliqués. Ils reposent sur la base d'une approche comparative du produit par rapport à une référence connue.

- **Témoin non traité (TNT)** : une modalité non protégée pendant toute la durée de l'expérimentation est nécessaire pour déterminer la pression réelle du pathogène ou du ravageur.
- **Témoin de vraisemblance** : cette modalité met en œuvre le même traitement que la modalité test, à l'exception du produit testé. C'est-à-dire que tous les produits associés (en alternance ou en mélange) au produit de biocontrôle ou biostimulant testé dans la modalité test sont aussi appliqués dans cette modalité témoin, la seule différence est la non-application du produit en évaluation. Le témoin de vraisemblance permet donc d'évaluer l'effet du produit de biocontrôle ou biostimulant.
- **Répétitions spatiales** : au sein d'un même essai, les modalités doivent être répétées (3 ou 4 fois minimum) pour gommer les effets des divers facteurs qui ne peuvent pas être contrôlés sur la parcelle (sol, exposition au soleil, etc...). Les répétitions évitent que les différences entre modalités soient le résultat de ces facteurs d'influence et non pas le résultat du produit testé lui-même.
- **Référence de production / de marché** : Cette modalité met en œuvre la pratique considérée comme étant la norme pour les agriculteurs. Concrètement, il s'agit d'une modalité sur

laquelle le produit, classiquement utilisé par les agriculteurs, sera appliqué conformément aux conditions d'utilisation de la pratique réelle. C'est le standard du marché. Cette modalité permet d'évaluer l'intérêt du produit testé par rapport à la pratique actuelle.

- **Analyse statistique :** Pour qu'un essai soit exploitable dans un dossier d'homologation, les modalités doivent montrer des différences significatives d'un point de vue statistique. Il faut rechercher à développer des conditions pour créer de la différence entre les témoins et les différentes modalités. Plusieurs outils peuvent être utilisés, comme la brumisation ou la contamination artificielle.
- L'équilibre est difficile à trouver avec des produits à l'efficacité moyenne ou variable comme c'est souvent le cas avec des produits de biocontrôle et biostimulants, si la pression sanitaire ou le stress abiotique devient trop fort, le produit en évaluation peut craquer. Une autre réserve doit être prise en compte concernant les contaminations artificielles : les dynamiques de maladies ne seront pas les mêmes en se développant naturellement ou via une contamination artificielle. En conséquence, la réponse de la plante et du produit pourrait varier.

Toutefois, cette approche trouve ses limites avec les produits de biocontrôle et les biostimulants des lors où ces produits n'ont pas pour vocation à se substituer aux produits conventionnels mais à contribuer à une transition vers des itinéraires techniques innovants.

En conséquence, la recherche de différences significatives, comparativement à un produit de référence du marché, n'est plus nécessairement un objectif atteignable ou pertinent et ce, d'autant que dans le contexte du retrait de nombreuses substances actives ces dernières années, on peut s'interroger sur la notion de produit de référence et durabilité de celle-ci. Il s'agirait plutôt d'établir de nouvelles références et de démontrer leur pertinence, ce qui n'empêche pas de mettre en place dans les essais, des témoins.

L'efficacité du produit doit également être confrontée à différentes conditions pédoclimatiques d'où la nécessité de conduire les essais en multi local et suivant un programme expérimental pluriannuel.

- Témoin non traité ;
- Témoin de vraisemblance ;
- Référence de marché / CEB ;
- Produit testé.

Essai de positionnement : tester les différentes stratégies de positionnement pour le produit testé – correspond à l'étape 3

- Témoin non traité ;
- Référence de marché / CEB ;
- Modalités testées.

Bonnes pratiques d'expérimentation (BPE)

Dans l'UE, comme pour tout produit phytopharmaceutique, les demandes d'approbation des substances actives et des produits de biocontrôles doivent reposer sur des données d'évaluation des risques et de l'efficacité reposant sur un minimum requis de données issues d'essais conduits sous Bonnes Pratiques d'Expérimentation (BPE) et pour certaines Bonnes Pratiques de laboratoire (BPL) conduits par des organismes accrédités BPE ou BPL suivant le cas pour que les résultats soient officiellement reconnus.

Il est à noter que cette exigence ne s'applique pas en France en ce qui concerne les produits biostimulants relevant de la rubrique réglementaire applicable aux matières fertilisantes et supports de culture (MFSC).

Certains pays tiers comme par exemple les Etats-Unis peuvent avoir également ce type d'exigence. Afin de demander un devis à un prestataire BPE, il est nécessaire de lister les informations suivantes : nombre de modalités, nombre d'applications, intervalle entre applications, taille des micro-parcelles et volume de bouillie.

Lignes directrices Méthodes d'expérimentation

Au niveau européen, l'Organisation européenne et méditerranéenne pour la protection des plantes (OEPP) est l'organisme de référence en matière de méthodologies d'évaluation pour les essais biologiques pour les produits phytopharmaceutiques dont les produits de biocontrôle. Les « Standards OEPP », décrivent les exigences en termes de protocoles, nombre d'essais, structure des rapports d'essai individuels et leur synthèse dans les dossiers d'évaluation. Ils sont accessibles à l'adresse : https://www.eppo.int/RESOURCES/eppo_standards

Dans le processus de R&D, il est important de veiller à ce que les rapports d'essai soient structurés, dès le départ, en utilisant un format unique toujours identique d'un essai à l'autre, pour répondre de manière optimale aux exigences d'un dossier d'homologation. Les standards OEPP ont été adoptés à cet effet par les autorités comme références à suivre.

La Commission des essais biologiques (CEB) développe également des méthodes destinées à déterminer l'efficacité au champ des produits, ainsi que les potentiels effets non intentionnels. Les méthodes CEB sont déclinées par couple culture-pathogène. L'ANSES reconnaît également les essais conduits suivant les méthodes CEB dans les dossiers d'autorisation.

L'enjeu de collecter des informations lors des essais au champ pour améliorer les positionnements produits et communiquer

Avec des produits d'efficacité moyenne ou des modes d'action indirects, de nombreux facteurs peuvent influencer les résultats obtenus. L'interprétation n'est donc souvent pas possible en l'absence d'informations factuelles sur la dynamique de la parcelle, de son environnement proche et des maladies ou ravageurs. Dans ce contexte, il importe de collecter toutes les informations possibles permettant de les consolider et en particulier en fonction du niveau de pression phytosanitaire et des divers paramètres du milieu aussi bien biotique qu'abiotique.

L'utilisation des bio-solutions nécessite souvent une optimisation du pilotage des programmes de protection pendant la saison. De manière assez générale, Il semble accepté que l'utilisation de produits de biocontrôle ou de biostimulants exige une présence terrain accrue pour permettre d'accroître le volume des observations nécessaires et assurer une plus grande réactivité pour déclencher les traitements.

Cette situation a une incidence sur la mise en œuvre des essais d'homologation dans la mesure où, pour ces essais aussi, leur pilotage nécessite une adaptation de l'organisation des prestataires BPE pour plus de flexibilité et pour permettre, en tant que de besoin, une adaptation en temps réel des protocoles en fonction de la situation épidémiologique, ce qui engendre des surcoûts. Ces surcoûts paraissent toutefois moindres comparativement à une absence de flexibilité et de réactivité susceptible de conduire à une perte sèche de l'essai.

Si la présence des prestataires sur les parcelles est parfois déjà suffisante, la modulation du protocole initialement établi, allongement ou raccourcissement des cadences théoriques, l'ajout ou la suppression des applications ou encore le basculement vers un programme de traitement conventionnel en cas de pression élevée, exige une plus grande coopération et fluidité entre le prestataire et son client. Dans le cas d'un essai BPE, toute modification du protocole doit être formellement consignée et justifiée. L'adaptation des programmes aux conditions de la saison engendre donc du travail administratif supplémentaire pour ces essais.

Les outils d'aide à la décision (OAD) ont vocation à permettre le piloter les programmes de traitement. Les bases de données sur lesquelles s'appuient ces outils demandent, pour le moment, à être consolidées pour permettre d'établir des règles de décision pour déclencher les traitements. Ces outils deviendront plus puissants par la collecte graduelle, d'une saison à l'autre, des informations. L'intégration des OAD dans les essais de démonstration devrait permettre de contribuer à améliorer les positionnements et construire les préconisations adaptées pour l'utilisation de ces produits innovants.

2. Approbation d'une substance active et autorisation d'un produit phytopharmaceutique dans l'Union européenne

Produits de biocontrôle

Introduction

Dans l'Union européenne (UE), les produits de biocontrôle sont des produits phytopharmaceutiques et leur commercialisation est donc conditionnée à l'obtention d'une autorisation de mise en marché. Cette autorisation est délivrée sur la base d'une évaluation des risques pour la santé publique et l'environnement spécifique aux usages envisagés du produit dans les conditions d'emploi revendiquées. Il appartient au porteur de la demande de présenter dans son dossier l'ensemble des données permettant de démontrer que l'utilisation de son produit dans les conditions d'emploi qu'il propose est sûre ou ne présente pas de risques inacceptables.

Dans ce cadre, il doit élaborer un dossier scientifique et technique permettant de faire cette démonstration en répondant aux diverses exigences de la réglementation. S'engager dans une démarche d'homologation demande de bien comprendre ces exigences pour planifier les délais et les ressources nécessaires.

En France, les produits de biocontrôle sont définis à l'article L. 253-6 sur Code rural et de la pêche maritime comme étant des agents et produits utilisant des mécanismes naturels dans le cadre de la lutte intégrée contre les ennemis des cultures. On trouve dans cette catégorie de produits en particulier :

- 1° Les macro-organismes (qui ne sont pas traités dans ce document) ;
- 2° Les produits phytopharmaceutiques à base de micro-organismes, des médiateurs chimiques comme les phéromones et les kairomones et des substances naturelles d'origine végétale, animale ou minérale.

Dans l'Union européenne, les produits de biocontrôles sont des produits phytopharmaceutiques à part entière et ne sont pas définis spécifiquement. Les dispositions générales applicables aux produits phytopharmaceutiques leur sont donc applicables en suivant les procédures adaptées mises en place pour certains types d'entre eux comme les produits à faible risque, les médiateurs chimiques ou les extraits de plante.

Ce document vise à présenter les notions qu'il est nécessaire de maîtriser par les porteurs d'approbation de substances actives ou de demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces notions sont relatives à :

- 1- L'évaluation du risque et de l'homologation en Union européenne,
- 2- La chronologie des procédures d'approbation de substance active et d'autorisation de produit,
- 3- La structure des dossiers d'approbation de substance active et d'autorisation de produit,
- 4- L'explication des données à soumettre.

Le règlement (UE) n° 1107/2009 constitue un règlement cadre visant à une harmonisation des procédures applicables à la mise sur le marché de produits phytopharmaceutiques dans les Etats membres de l'Union européenne.

Ce texte fixe les critères d'approbation et d'autorisation et de manière détaillée les différentes étapes de soumission des demandes, d'instruction et de prise de décision. Pour les nouvelles substances actives, non encore présentes sur le marché de l'Union européenne, les procédures d'accès au marché comprennent deux étapes majeures : tout d'abord l'approbation de la nouvelle substance au niveau communautaire, puis, l'autorisation du ou des produits qui les contiennent dans chaque Etat membre concerné.

Le principe actif ou substance active est donc approuvé (autorisé) de manière globale dans toute l'Union européenne sur la base d'un dossier unique d'approbation. La décision d'approbation des substances actives est soumise à un vote lors d'un comité réglementaire présidé par la commission.

Cette décision est élaborée sur la base des conclusions de l'évaluation des risques portée par un Etat membre rapporteur et validée par consultation des différents organes d'évaluation des risques des Etats membres sous l'égide de l'Autorité européenne.

Les décisions d'autorisation des produits phytopharmaceutiques à base de ces substances actives (approuvées) sont de la compétence des Etats membres. Elles peuvent être délivrées soit sur la base d'une évaluation nationale des risques et de l'efficacité du produit soit sur la base d'une évaluation zonale conduite sous l'impulsion d'un Etat membre rapporteur.

Au niveau européen, les produits phytopharmaceutiques, y compris les produits de biocontrôle, sont encadrés par plusieurs autres actes législatifs parmi lesquels il convient de citer :

- [Le Règlement \(CE\) n° 396/2005](#) qui est relatif à la question des résidus et fixe les Limites Maximales de Résidus (LMR) communautaires. Une LMR doit être établie pour chaque culture destinée à l'alimentation humaine ou animale sur laquelle des résidus de produit phytopharmaceutique peuvent être présents du fait de l'utilisation de ce produit.
- [Le règlement \(CE\) n° 1272/2008](#) relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage – Il vise à la classification de toutes les substances chimiques, y compris les produits phytopharmaceutiques. Depuis 2018, les procédures de classification et d'approbation sont synchronisées pour que le classement officiel d'une substance puisse être disponible avant la prise de décision d'approbation de cette substance active en tant que substance active phytopharmaceutique ou biocide.
- [Le Règlement \(CE\) n° 1907/2006](#) - REACH s'applique à toutes les substances chimiques fabriquées, importées, commercialisées et utilisées en Union européenne. Elle porte sur leur enregistrement, leur évaluation et leur autorisation, ainsi que les restrictions qui leur sont applicables.
- [La directive 2009/128/CE](#) fixe un cadre pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable en réduisant les risques qu'ils font peser sur la santé humaine et l'environnement. Elle encourage le recours à la lutte intégrée contre les ennemis des cultures et à des différentes techniques, telles que les moyens non chimiques alternatifs. La directive impose notamment à chaque Etat membre d'adopter un plan d'action national en vue de réduire les risques de l'utilisation des pesticides sur la santé humaine et l'environnement. En France, il s'agit du plan Ecophyto II+.

Liens Internet utiles et documents de référence à connaître pour initier le travail :

Les Informations sont accessibles en ligne sur les Pesticides de la Commission européenne

https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides_en

Coordonnées de contact des autorités compétentes nationales

https://food.ec.europa.eu/system/files/2022-11/pesticides_legis_national-authorities_en.pdf

Liens vers les sites web de chaque autorité compétente nationale

https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/authorisation-plant-protection-products/ppp-auth_en

Liste des bases de données produits phytopharmaceutiques autorisés de chaque Etats membres de la zone OEPP

https://www.eppo.int/ACTIVITIES/plant_protection_products/registered_products

Page sur les pesticides de l'EFSA

<https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/pesticides>

Publications dont les conclusions de l'agence sur les évaluations de substances actives

<https://www.efsa.europa.eu/fr/publications>

Suivi des dossiers : très utile pour suivre le statut d'avancement d'un dossier, les retards éventuels et télécharger le dossier soumis par le demandeur

<https://open.efsa.europa.eu/questions>

Consultations publiques (couvre également d'autres réglementations) : les dossiers soumis par les demandeurs peuvent également être téléchargés sur ce lien.

https://connect.efsa.europa.eu/RM/s/publicconsultation?PublicConsultation_c-filterId=00B1v000009p1GZEAY

Agenda et comptes-rendus des réunions du Comité permanent sur les "produits phytopharmaceutiques"

https://food.ec.europa.eu/horizontal-topics/committees/paff-committees/phytopharmaceuticals_en

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

Règlement (UE) No 283/2013 de la Commission du 1er mars 2013 **établissant les exigences en matière de données applicables aux substances actives**, conformément au règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques ;

&

Communication de la Commission dans le cadre de la mise en œuvre du règlement (UE) n° 283/2013 de la Commission du 1 er mars 2013 établissant les exigences en matière de données applicables aux substances actives, conformément au règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques (2013/C 95/01)

- Ce texte liste des méthodes d'essai et les lignes directrices pour chaque point des exigences de données relatives à la substance active.

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

&

Communication de la Commission dans le cadre de la mise en œuvre du règlement (UE) n° 284/2013 de la Commission du 1 er mars 2013 établissant les exigences en matière de données applicables aux

produits phytopharmaceutiques, conformément au règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques (2013/C 95/02)

- Ce texte liste des méthodes d'essai et les lignes directrices pour chaque point des exigences de données relatives au produit.

Le règlement (UE) n° 546/2011 de la Commission 2 **établit les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques**, y compris en ce qui concerne l'évaluation de l'impact des produits phytopharmaceutiques sur les abeilles communes.

Méthodes d'essai :

La plupart des méthodes d'essai mentionnées ne sont disponibles qu'en anglais (certaines sont également disponibles en français).

CIMAP <http://www.cipac.org/>

ASTM <http://www.astm.org/Standard/index.shtml>

ISO http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_ics.htm

OCDE <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/>

OEPP <http://www.eppo.int/STANDARDS/standards.htm>

Documents d'orientation :

La plupart des documents d'orientation cités ne sont disponibles qu'en anglais.

Commission européenne

https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/approval-active-substances/guidelines-active-substances-and-plant-protection-products_en

OCDE <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/>

OEPP <https://pp1.eppo.int/standards/general>

- Commencer par les documents « PP1/223(2) - Introduction to the efficacy evaluation of plant protection products » (<https://pp1.eppo.int/standards/PP1-223-2>) et PP 1/181 (5) Conduct and reporting of efficacy evaluation trials, including good experimental practice (<https://pp1.eppo.int/standards/PP1-181-5>)

ECHA <http://echa.europa.eu/support/>

EFSA <http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>

- On trouve de nombreux documents guides techniques pour l'évaluation du risque, qui sont globalement complexes à lire.
- Certains concernent les aspects administratifs et de préalable à la soumission, Il convient de lire le document "Administrative guidance on submission of dossiers and assessment reports for the peer-review of pesticide active substances and on the maximum residue level (MRL) application procedure". Il explique notamment toutes les obligations de notification des études pendant la phase de pré-soumission.
<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-6464>

European Chemical Agency, 2017. Guidance on the application of CLP criteria, version 5.0. Reference ECHA-17-G-21-EN

European Commission, 2000, Technical Material and Preparations: Guidance for generating and reporting methods of analysis in support of pre- and post-registration data requirements for Annex II

(part A, Section 4) and Annex III (part A, Section 5) of Directive 91/414, SANCO/3030/99 rev.5 (22/03/2019)

European Commission, 2014, Guidance document on botanical active substances used in plant protection products, SANCO/11470/2012 rev. 8, 20/03/2014.

European Commission, 2015, Guidance document on criteria for the inclusion of active substances into Annex IV of Regulation (EC) N° 396/2005, SANCO/11188/2013 Rev.2, 14 September 2015

Guidance document for applicants on preparing dossiers for the approval of a chemical new active substance and for the renewal of approval of a chemical active substance according to regulation (EU) n° 283/2013 and regulation (EU) n° 284/2013

https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-03/pesticides_ppp_app-proc_guide_doss_10181.pdf

Notions clés d'évaluation du risque et de l'homologation dans l'Union européenne

Certaines notions introduites par le RCE/1107/2009 doivent être bien maîtrisées pour comprendre la construction d'un dossier préalablement à l'instruction d'une demande afin de comprendre les études à produire et adapter l'organisation du travail en fonction de certaines étapes de la procédure.

Qu'autorise-t-on ?

Ce qui est autorisé est le produit sous sa forme commerciale, c'est-à-dire le produit tel sera manipulé et utilisé par l'utilisateur final. Il s'agit donc de l'ensemble constitué de la substance active (extrait de plante, micro-organisme, etc.), des coformulants, de l'emballage et de l'étiquette.

Le produit est évalué pour chacune des utilisations demandées, d'une part, sur les aspects d'efficacité pour vérifier que le produit apporte un réel intérêt agronomique et, d'autre part, sur les risques pour le travailleur et les personnes présentes, le consommateur et l'environnement.

Le dossier d'autorisation contient donc une partie technique avec des études permettant de définir le profil toxicologique du produit, de réaliser l'évaluation des risques et de valider les niveaux d'efficacité. Le dossier contient également la déclaration d'un ensemble d'informations comme la composition intégrale du produit, la description des emballages avec les dimensions, volumes, matériaux, type de fermeture et un projet d'étiquette.

Le metteur en marché doit assurer la conformité réglementaire du produit : étiquette et tout support de communication (conforme à l'autorisation de mise en marché et tout autre acte législatif assurant une bonne utilisation du produit ou une transaction honnête et loyale).

Dangers versus risques

Le danger correspond aux propriétés intrinsèques d'un composé (substance active, métabolite, produit). Le profil du composé est fixé une fois pour toute indépendamment de la finalité de son utilisation. Le danger représente le potentiel du composé à causer un effet nocif.

Le risque, quant à lui, dépend de l'exposition au composé considéré. L'évaluation du risque est réalisée en appréciant le niveau d'exposition au danger. L'exposition correspond à une quantification, elle dépend du schéma d'utilisation du produit. Le risque correspond donc à la probabilité de survenue d'un Danger ou autrement dit à la probabilité que la substance cause un effet nocif dans des conditions proposées d'utilisation. Le risque est d'autant plus élevé que le niveau d'exposition à un Danger est

élevé et croit encore plus lorsque le Danger s'élève. Pour autant, pour un danger élevé, le risque peut être négligeable si le niveau d'exposition à ce danger élevé est peu important.

Pour évaluer le risque d'une substance et d'un produit y compris de biocontrôle, il est nécessaire d'établir précisément les conditions d'utilisation du produit pour tous les usages envisagés afin d'établir un schéma d'exposition. De manière assez générale, il convient de se placer dans des situations pires cas, maximisant le niveau d'exposition pour ainsi montrer que le risque est négligeable ou acceptable ou, à tout le moins, ne présente pas de risque inacceptable.

Une particularité de la législation européenne est de fixer des critères d'exclusion à l'approbation fondés sur le danger et non le risque. Ainsi, pour pouvoir approuver une substance active il convient de s'assurer que celle-ci ne relève pas des critères d'exclusion par exemple, qu'elles ne sont pas CMR 1A ou 1B ou ne présentent pas d'effets perturbateurs endocriniens, à moins que l'exposition soit négligeable.

Ce n'est qu'en deuxième étape qu'une évaluation du risque est conduite.

Notion d'usage et « d'usage sûr »

Dans un dossier d'évaluation, un usage correspond à la description complète des conditions d'emploi d'un produit sur une culture donnée contre une cible donnée.

Dans l'union européenne, pour qu'une nouvelle substance active soit approuvée, son évaluation doit montrer qu'au moins une utilisation sûre peut être identifiée. C'est le concept du 'one-safe-use'. Ce que l'on entend par sûr est que l'utilisation satisfait les critères de décision fixés par la réglementation et les Principes uniformes (Le règlement (UE) n° 546/2011). Cet usage doit être représentatif des différents usages envisagés dans l'UE, et de manière générale, il correspond à un usage sur une culture très répandue dans l'UE et dans chaque zone géographique définie par la réglementation et présentée dans la section « système zonal » plus bas.

Dans le dossier d'approbation de la substance active, il est recommandé de limiter le nombre d'usages représentatifs en choisissant un ou des usages qui ne posent pas de problématique d'évaluation particulière. L'idée est de s'affranchir de toute question bloquante lors de cette phase d'évaluation européenne très complexe.

Un autre critère de choix de l'usage représentatif est de positionner le produit sur des usages à enjeux forts pour l'agriculture ou mal pourvus, comme par exemple des usages sur lesquels les produits du marché montrent une érosion de leur efficacité du fait de développement de résistances. Ainsi, les autorités compétentes auraient un intérêt à soutenir la substance active puis les produits. Cette approche est d'autant plus valable avec des produits de biocontrôle dont le profil (éco)toxicologique serait favorable.

L'intégralité des usages envisagés est à définir et défendre dans les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques déposés pour une évaluation des risques au niveau zonal ou national.

Pour détailler ces différents usages et les différentes conditions d'emploi, il est exigé par les Autorités nationales d'utiliser un tableau sous un format unique. Le format de ce tableau, en anglais 'Good Agricultural Practice (GAP) table' est présenté ci-dessous.

Chaque ligne du tableau correspond à une pratique agricole, c'est-à-dire, pour un couple culture/cible, la pratique plein champ est décrite sur une ligne et celle sous abri sur une autre ligne. Ce document est un des éléments les plus importants du dossier puisque les éléments qui y sont décrits permettent de déterminer l'évaluation du risque à conduire.

Même si les propriétés intrinsèques à la substance active restent les mêmes (le danger), les risques dans toutes leurs composantes, sont différents en fonction des différents GAP puisque les niveaux d'exposition peuvent être différents en fonction des différences dans les conditions d'utilisation décrites dans le tableau. Par exemple le risque pour l'environnement est moindre dans le cas d'une utilisation sous serre qu'en plein champ. Ainsi, pour un même couple culture/cible, une GAP pourrait ne pas être acceptable alors qu'une autre moins critique pourrait être autorisée.

Les différents usages sont décrits en France dans le catalogue des usages. Un usage correspond à un bloc groupe de cultures / mode d'application / cible (maladie, adventice, insecte) ou effet (régulateur de croissance). Les usages visés par la demande d'autorisation doivent se référer à ce catalogue des usages. Si un usage parmi ceux visés par la demande ne figure pas dans ce catalogue, il est possible de formuler une demande pour sa création et son référencement du nouvel usage (via les formulaires administratifs standards, sans pièce additionnelle à soumettre). L'usage est créé en conséquence préalablement à la délivrance de l'autorisation.

Modèle du tableau des GAP des usages revendiqués

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Use- No. ^(e)	Member state(s)	Crop and/ or situation (crop destination / purpose of crop)	F, Fn, Fpn G, Gn, Gpn or I	Pests or Group of pests controlled (additionally: developmental stages of the pest or pest group)	Application				Application rate			PHI (days)	Remarks: e.g. g safener/synergist per ha ^(f)
					Method / Kind	Timing / Growth stage of crop & season	Max. number a) per use b) per crop/ season	Min. interval between applications (days)	kg or L product / ha a) max. rate per appl. b) max. total rate per crop/season	g or kg as/ha a) max. rate per appl. b) max. total rate per crop/season	Water L/ha min / max		
Zonal uses (field or outdoor uses, certain types of protected crops)													
1													
2													
Interzonal uses (use as seed treatment, in greenhouses (or other closed places of plant production), as post-harvest treatment or for treatment of empty storage rooms)													
3													
4													
Minor uses according to Article 51 (zonal uses)													
5													
6													
Minor uses according to Article 51 (interzonal uses)													
7													
8													

Documents complets ci-dessous (cliquez deux fois pour les consulter) :

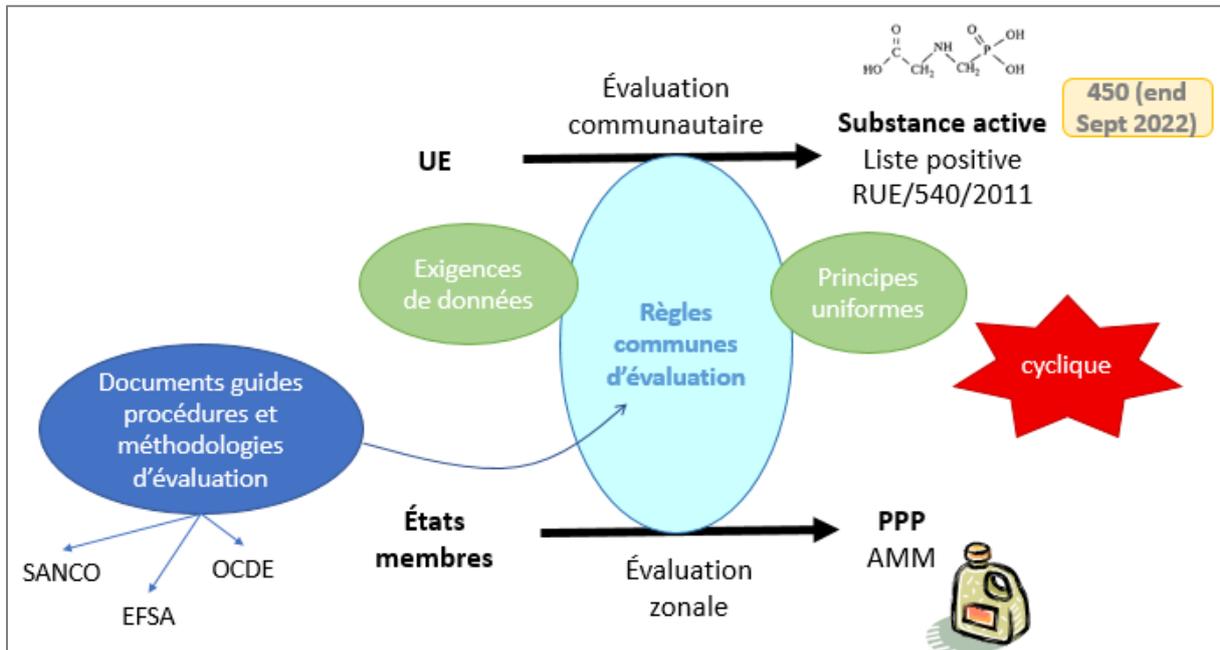


GAP table_dRR
template_2022 11 02



GAP table_dRR
template_2022 11 02

Fonctionnement de l'évaluation dans l'Union européenne



Dans l'UE, le parcours réglementaire jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché d'un produit formulé à base d'une substance active non déjà approuvée, se déroule en deux étapes distinctes. La première étape vise à l'approbation dans l'Union européenne de la substance active en tant que substance active phytopharmaceutique. Les substances actives doivent être approuvées dans leur ensemble pour pouvoir figurer sur une liste positive en annexe du Règlement UE/540/2011.

L'approbation des substances actives est subordonnée à une évaluation des risques conduite collégalement au niveau EU. Dans ce cadre, les propriétés intrinsèques de la substance sont examinées. Les autorisations de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques ne sont possibles, sauf exception, que lorsqu'ils contiennent des substances actives approuvées. Ces autorisations, qui sont de la compétence des États membres, sont subordonnées à une évaluation des risques conduite soit au niveau zonal soit au niveau national suivant le cas.

Cette approche vise à assurer un principe de subsidiarité en matière de gestion des risques, ces risques étant fonction des pratiques agricoles, des conditions pédoclimatiques et environnementales et, le cas échéant, des possibilités d'atténuation des risques.

L'approbation d'une substance donnée est unique et indépendante de la diversité des éventuels metteurs en marché de produits la contenant. L'approbation ou le renouvellement d'approbation d'une substance peut s'appuyer sur un dossier unique présenté par un consortium d'entreprise ayant intérêt à l'approbation ou au renouvellement de ladite substance. Toutefois, si ce cas de figure ne se rencontre pas fréquemment dans le cas de nouvelles substances actives, il est plus fréquent dans le cas de leur renouvellement.

Les formats de dossier de demande d'approbation et d'AMM ainsi que les exigences qui s'y rapportent sont harmonisées dans l'Union européenne. Les exigences en matière de données, c'est-à-dire les informations et les études à soumettre dans les dossiers, dans le cadre de la procédure d'approbation des substances actives sont précisées dans le règlement UE/283/2013 et celles relatives aux produits phytopharmaceutiques par le règlement UE/284/2013. Les données visent à permettre de démontrer que les conditions d'utilisation envisagées ne présentent pas de risques inacceptables et donc que les

conditions de délivrance des autorisations favorables sont réunies. Ces conditions, aussi bien d'évaluation que de prise de décision, relèvent de principes uniformes qui sont fixés par le règlement UE/546/2011.

La réglementation EU a pour objectif de fixer un haut niveau de sécurité pour la santé publique et l'environnement dans le contexte du marché intérieur. Elle fixe des règles et conditions d'évaluation des risques et des exigences en matière d'études à conduire pour caractériser le danger et les risques.

L'évaluation des risques est conduite suivant une approche harmonisée cadrée par les principes uniformes tout en prenant en considération les conditions d'emploi et spécificité agro environnementales locales. Lorsque nécessaires, des mesures d'atténuation du risque peuvent être adoptées et visées par les décisions d'autorisation de mise sur le marché des produits afin d'assurer le haut niveau de sécurité attendu.

Les règlements fixant respectivement les exigences de données à soumettre (RUE/283/2013 et RUE/284/2013), les principes uniformes (RUE/546/2011) et la liste des substances approuvées (RUE/540/2011) sont tous des règlements d'exécution de la Commission adoptés en application du règlement cadre RCE/1107/2009. Ces textes s'imposent dans l'ensemble des Etats membres de l'UE.

Ces textes peuvent être modifiés relativement facilement par comitologie et notamment pour permettre de faire évoluer l'annexe du RUE/540/2011 au fil des décisions prises dans le cadre de la procédure d'approbation des substances actives au terme des évaluations des demandes soumises par les pétitionnaires. Les modifications des exigences de données et principes uniformes sont, en revanche, exceptionnelles.

Compte tenu de la multitude de méthodologies pour réaliser les études nécessaires à produire les données exigées et une multitude de modélisations possibles pour estimer l'exposition pour assurer l'harmonisation de l'évaluation au sein de l'Union européenne et assurer que tous les produits soient évalués avec les mêmes standards, des méthodes et documents guides d'évaluation des risques sont adoptés.

Ces documents techniques peuvent être élaborés directement par la Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire de la Commission (DG SANCO) de la Commission européenne, par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA ou EFSA en anglais), l'OCDE, ou encore l'OEPP pour les sujets agronomiques. Ces documents d'orientation n'ont pas de réelle force réglementaire, toutefois, ils tendent à s'imposer au sein des autorités d'évaluation.

Les objectifs d'harmonisation se heurtent souvent à des divergences d'appréciation pour la mise de certains documents guides ou à contrario à des freins pour l'acceptation de méthodologies d'évaluations alternatives en l'absence de documents guides validés les prenant en compte.

Pour toute demande, qu'il s'agisse d'une approbation de substance ou une AMM concernant un produit, il appartient au demandeur de présenter une évaluation du risque pour la santé publique et l'environnement de son produit sur la base d'un dossier complet argumenté et étayé. Dans le cas des deux types de dossier, doivent figurer des informations sur la(es) substance(s) active(s) et le(s) produit(s) :

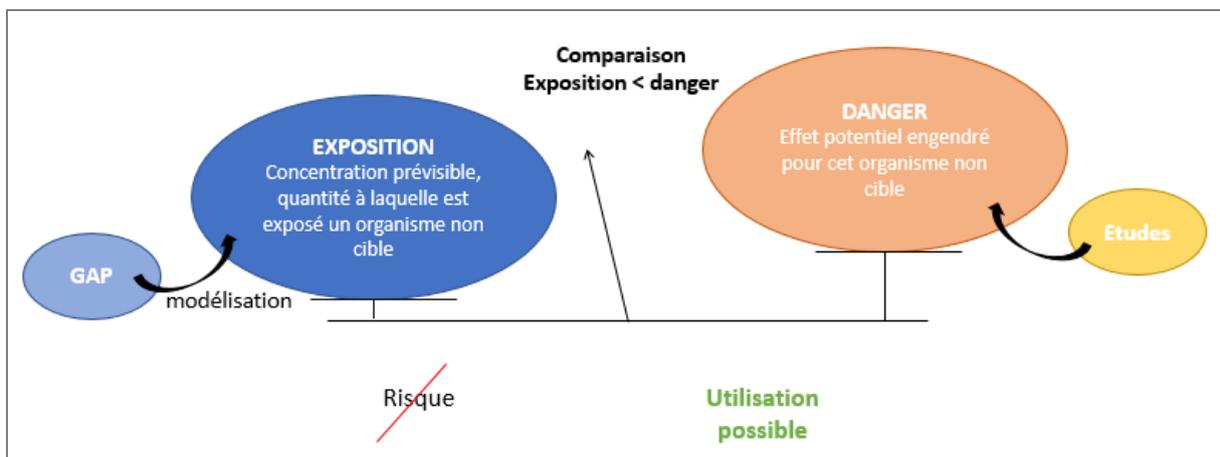
- Un dossier d'approbation contient, en plus des données sur la substance active, toutes les données pertinentes sur la formulation envisagée et une utilisation représentative (voir notion de 'one-safe-use' décrite plus haut),
- Un dossier d'autorisation produit contient, en plus des données sur les usages revendiqués, toutes les données sur chacune des substances actives contenues dans la formulation puisque ces données sont nécessaires à l'évaluation des risques.

Il appartient au demandeur de déterminer en tenant compte des prescriptions réglementaires, si les études générées sont suffisantes ou s'il faut pousser les analyses plus avant par des études complémentaires (voir la section « Le contenu du dossier : les études à réaliser »). C'est également au demandeur de justifier la non-soumission d'études s'il les juge non pertinentes. La génération des études s'opère suivant une **approche par niveau, dite « Tiered approach »**.

En premier niveau, il est à considérer les études indispensables permettant de caractériser le profil (éco)toxicologique aigu de la substance, ses propriétés physico-chimiques et les mécanismes et modalités de sa dégradation dans le milieu.

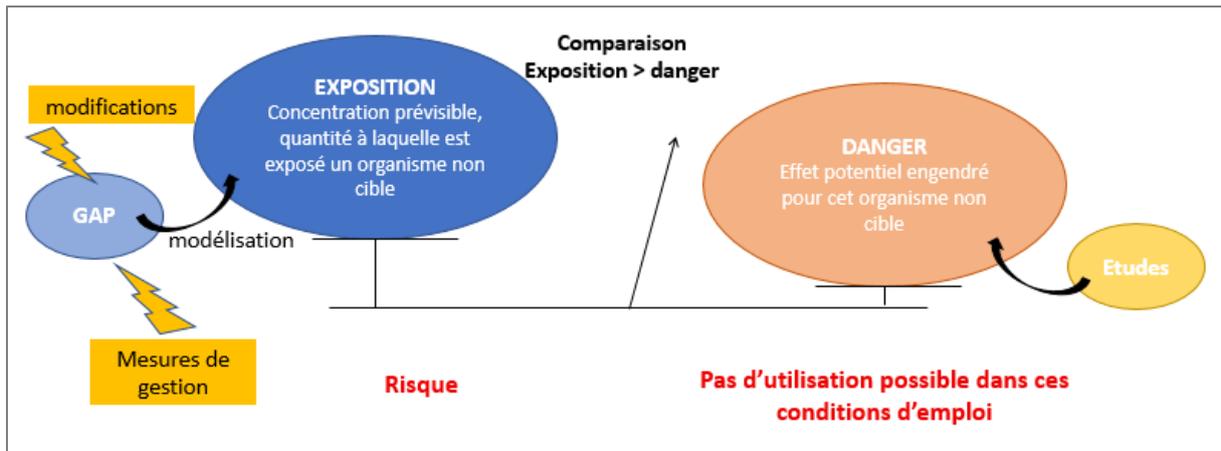
En fonction des résultats, des études de deuxième niveau puis de troisième niveau, sont à envisager. Cette approche raisonnée permet de mettre en cohérence l'étendue des données requises avec le degré de risques. Elle vise à éviter de générer des études non nécessaires et en conséquence de réduire les charges et coûts ainsi que les incertitudes sur l'issue de l'évaluation. Pour des produits de biocontrôle considérés comme présentant un profil « plus favorable », il est généralement possible de se limiter aux études Tier 1.

En pratique, l'entreprise réalise les études de Tier 1 et conduit une première évaluation des risques sur cette base. Lors de cette évaluation de premier niveau, les paramètres de référence à utiliser pour la modélisation des risques sont ceux qui s'appliquent par défaut et qui sont, de manière générale, très conservateurs et permettent en conséquence une évaluation pire cas. Si les résultats obtenus au terme de cette évaluation préliminaire sont favorables et donc que les risques paraissent acceptables, les données obtenues, lors de ce premier niveau, donnent en général une certaine confiance quant à leur suffisance.



Si en revanche, cette première évaluation tend à indiquer que le niveau d'exposition calculé est supérieur aux seuils de danger, le risque peut être considéré à ce stade comme inacceptable et l'autorisation de l'utilisation dans les conditions d'emploi proposées dans la GAP ne peut être accordée. Dans ce cas, le demandeur doit affiner son évaluation ou réviser la GAP pour qu'elle soit moins critique (par exemple, réduire le nombre d'applications) ou proposer des mesures de gestion (par exemple une zone non traitée en bord des cours d'eau).

Les études de 'higher tier' permettent d'affiner les modélisations en visant à substituer les paramètres de modélisation par défaut par des valeurs réelles rattachées à la substance ou au produit ? Ces valeurs sont déterminées par des études spécifiques.



Cette démarche est à réitérer autant que nécessaire pour que le risque soit finalement à un niveau acceptable.

Pour simplifier la procédure d'évaluation, le principe d'enveloppe du risque, « risk envelop » en anglais est appliqué. Suivant ce principe pour chaque compartiment de l'évaluation des risques à considérer, une GAP pire cas est prise en compte et évaluée sans que ce soit nécessairement une même unique GAP pour l'ensemble des compartiments et d'une section à l'autre de l'évaluation.

Trois options sont possibles en conclusion de l'évaluation : risque acceptable, risque non acceptable et évaluation non finalisée s'il est jugé que les données ne sont suffisantes pour conclure.

Les catégories de substances actives

Les substances actives sont classées en fonction de leur profil de toxicité et de leur persistance ou accumulation dans l'environnement dans différentes catégories. Les durées d'approbation sont fonction de la catégorie considérée de 7 ans au minimum pour les candidates à la substitution à illimitées pour les substances de base.



Par défaut, les substances sont approuvées dans la catégorie générale avec une première approbation de 10 ans puis une durée d'approbation de 15 ans à partir du premier renouvellement.

Les substances de base sont des substances non préoccupantes, sans effet toxique ou perturbateur endocrinien dont la destination principale n'est pas d'être utilisée à des fins phytosanitaires, mais qui est néanmoins utile dans la protection phytosanitaire, soit directement, soit dans un produit constitué par la substance et un simple diluant et qui n'est pas mise sur le marché en tant que produit pharmaceutique. Leur procédure d'approbation est simplifiée et l'approbation est illimitée dans le temps.

L'autorisation de leur utilisation à des fins phytosanitaires découle directement de l'approbation de la substance de base des produits qui est établie directement au niveau européen avec l'approbation et décrit la formulation du produit et les conditions d'emploi. Il n'y a pas d'autorisation de produit au niveau national.

Les substances candidates à la substitution présentent un profil de toxicité plus défavorables que la majorité des substances approuvées. Elles ne sont approuvées que pour sept ans et les produits qui en contiennent ne sont autorisés qu'après qu'une évaluation comparative avec toutes les solutions alternatives disponibles (produits phytopharmaceutiques ou autres) aient montré qu'il n'existe pas de méthode alternative plus sûre pour la santé humaine ou animale ou l'environnement et sans inconvénient économique ou pratique majeurs.

Enfin, les substances à faible risque sont non classées, non persistantes, avec une faible bioconcentration, sans effet perturbateur endocrinien, neurotoxique ou immunotoxique. La durée d'approbation est de 1 ans dès la première approbation.

Procédure d'approbation complète + démonstration des critères faibles risques.

Pour qu'une substance soit classée comme à faible risque, une demande explicite est à faire figurer dans la demande d'approbation. Les données figurant dans le dossier permettent d'attester de la validité de cette revendication en montrant que la substance répond pleinement aux critères applicables à une substance à faibles risques (listés au point 5 de l'annexe II du RCE/1107/2009).

Ce n'est qu'au terme de la procédure d'approbation que la substance est déclarée sous ce statut. En conséquence, la procédure d'approbation de ce type ne fait l'objet d'aucun aménagement particulier aussi bien en termes de contenu de la demande que de délais.

En revanche, les taxes applicables aux demandes d'approbation de ce type de substances actives sont réduites dans la plupart des Etats membres. La durée d'approbation est portée à 15 ans et la durée de protection des données allongée à 13 ans. On note que le délai théorique pour la délivrance des AMM de produits ne contenant que des substances actives à faible risque est en principe de 120 jours.

Ce n'est donc pas le futur statut faible risque ou biocontrôle d'une substance, ni même son origine naturelle, qui permet d'alléger la charge des procédures réglementaires. C'est le profil (éco)toxicologique et le profil de dégradation (composés et cinétique) déterminés avec les études de premier niveau et la littérature scientifique qui permettent d'argumenter pour une approche pragmatique des exigences.

Système cyclique

A l'exception du cas particulier des substances de base, les autorisations sont limitées dans le temps et soumises à renouvellement. En l'absence de demande explicite de renouvellement avec la soumission d'un dossier mis à jour, les approbations et les autorisations de produits arrivent à échéance au terme de la durée de validité. Les renouvellements d'approbation et d'AMM doivent faire l'objet d'une demande en bonne et due forme qui doivent être gérées en tenant compte des dates d'échéances et délais des procédures applicables.

Sur le principe, le dossier conserve la même structure et doit être mis à jour uniquement sur les points qui le nécessitent. Pour les dossiers substance active, le demandeur doit démontrer que toutes les nouvelles données qu'il entend soumettre sont nécessaires eu égard à de nouvelles exigences en matière de données ou à des critères qui ne s'appliquaient pas lors de la dernière approbation (y compris document guide) ou du fait que sa demande concerne une modification de l'approbation. Toutes les autorisations des produits contenant une substance active donnée sont réévaluées en même temps à la suite du renouvellement d'approbation de la substance. Les mises à jour se limiteront aux substances actives.

Si logiquement pour de nouvelles substances actives de la catégorie du biocontrôle, la priorité est d'obtenir une première décision d'approbation, mais il convient de garder à l'esprit que la procédure réglementaire ne s'arrête pas à la date de cette approbation de l'autorisation, elle se prolongera pendant la vie de la substance et du produit avec cet enjeu aussi de renouvellement d'approbation.

La demande de renouvellement d'approbation d'une substance active est actuellement à notifier 3 ans à 3 ans et demi avant la date de son expiration. Un programme d'études et de suivi est donc à prévoir en tenant compte que le dossier de demande de renouvellement est à soumettre quant à lui 2 ans et demi avant la date d'expiration.

Si l'on considère qu'au moins 2 ans sont nécessaires pour constituer le dossier de demande de renouvellement, les éventuelles études à mettre en place sont à programmer au moins 4 ans et demi avant la date d'expiration de l'approbation de la substance active. La stratégie à cet effet est à programmer au moins 5 ans à l'avance.

Autrement dit, des investissements nécessaires au renouvellement des approbations et autorisations sont à prévoir relativement rapidement après les premiers retours sur investissements découlant des premières ventes de produits.

Dossier de compensation

Dans le cas d'un produit contenant une substance active déjà approuvée dans l'UE, le demandeur de l'AMM n'a pas à réengager une procédure d'approbation de ladite substance active. Toutefois, son dossier de demande d'AMM de ce produit doit contenir toutes les données répondant aux exigences nécessaires à l'approbation de la substance active outre les données spécifiques au produit et sa formulation.

Pour ce faire, il doit constituer un dossier de compensation pour toutes les études portant sur la substance active qui soutiennent son approbation en se référant au document guide SANTE/2016/11449. Ce document explique les obligations et procédures d'évaluation qui en découlent. Les informations sur les études sont résumées dans un tableau au format imposé appelé « Data matching table ». En France, l'ANSES a également mis en ligne une note sur le sujet.

https://www.anses.fr/fr/system/files/Note_info_dispositions_demands_compensation.pdf

Pour chaque point des exigences de données, les études du dossier initial soutenant l'approbation peuvent être compensées de plusieurs façons en :

- fournissant une lettre d'accès aux données protégées de son détenteur ;
- soumettant de nouvelles études permettant d'apporter les données équivalentes à celles protégées et prises en compte pour l'approbation. Cette option est exclue dans le cas des études sur vertébrés. ;
- se référant aux études non protégées ;
- soumettant des argumentaires démontrant que les études protégées ne sont pas nécessaires pour l'évaluation du produit concerné par la demande d'AMM.

Il convient de s'assurer que les conditions d'approbation de la substance active sont bien compatibles avec les usages visés par la demande d'AMM du produit. Dans le cas contraire, les conditions d'approbation sont à faire réviser.

Pour permettre la construction du dossier de compensation, il est nécessaire d'obtenir la liste finale des études considérées comme nécessaires pour soutenir l'approbation y compris la liste des études officiellement reconnues comme couvertes par la protection des données (voir point ci-dessus sur les listes d'études).

Avant de soumettre la demande d'AMM du produit dans un Etat membre, l'Etat membre rapporteur (RMS) de la substance active doit valider en amont le dossier de compensation. Cette procédure prend en théorie cinq mois. Cette procédure vise à vérifier que de nouvelles études substance actives n'ont pas été produites et ainsi éviter la répétition du travail tout en assurant une harmonisation de l'évaluation des risques. C'est le RMS qui dispose de la meilleure connaissance des données substances et qui est chargé de centraliser l'évaluation des données.

Dans le cas d'argumentaires, la conclusion du RMS n'est qu'indicative et c'est au zRMS de valider la conclusion.

Transparence et notification des études

Le cadre réglementaire européen vise à donner de la transparence aux processus d'évaluation des risques dans la chaîne alimentaire, à assurer l'indépendance des études et la communication avec les parties prenantes. Il découle de ces grands principes plusieurs obligations relatives à la notification des études qui sont réalisées, à la possibilité d'un conseil pré-soumissions, au format standard à utiliser pour la soumission des dossiers, à la confidentialité et l'accès du public à l'information par des consultations publiques et la mise à disposition des documents en ligne.

Chaque étude (BPL, non BPL ou BPE) réalisée dans le cadre de l'approbation de la substance active, qu'il s'agisse d'une étude portant sur la substance active ou sur le produit représentatif, doit être notifiée sur le portail de l'EFSA au moment de la rédaction du plan d'étude. Cette obligation s'applique à toute étude réalisée après le 27 mars 2022. Elle est fortement recommandée sans être obligatoire dans le cas des études plus anciennes. Cette notification doit être faite à la fois par l'entreprise qui commande l'étude et par le laboratoire qui la réalise.

Les informations sur ces études y compris sur leur déclaration sont confidentielles tant que le dossier correspondant n'a pas été déposé.

Cette étape ne doit surtout pas être négligée. Au moment de la soumission, la liste des études notifiées doit être soumise avec le dossier. Lors de la recevabilité administrative, l'EFSA vérifiera si toutes les études notifiées sont soumises et si toutes les études soumises sont notifiées. En cas d'écart entre ce qui a été notifié et ce qui est effectivement soumis dans le dossier dans un sens ou dans un autre (une étude en plus non notifiée à l'avance ou une étude en moins), cet écart doit être justifié par un argumentaire robuste. A défaut, le dossier peut être jugé non recevable. Un nouveau dossier pourra être resoumis mais sa recevabilité ne pourra débuter que six mois après la nouvelle soumission.

Le texte prévoit également qu'une fois que l'évaluation est engagée, celle-ci peut être suspendue si l'EFSA identifie qu'une étude n'a pas été soumise dans son intégralité. L'arrêt d'horloge peut se prolonger jusqu'à six mois après la date de soumission des études dans leur intégralité. Il convient donc d'être vigilant, de s'assurer de la complétude des rapports d'étude et de soumettre toutes les informations y compris les données brutes.

En parallèle, toujours pendant la phase de pré-soumission, le demandeur a la possibilité de demander à l'EFSA un avis sur un point spécifique. Chaque message d'intérêt public est publié au moment du dépôt du dossier. A date, le retour d'expérience ne montre pas un grand intérêt à cet échange.

En pratique, avant que les études soient initiées, le futur porteur d'un dossier doit créer un profil pour l'entreprise sur le portail de l'EFSA, puis un identifiant de pré-soumission pour la substance sur le portail de l'EFSA. Cet identifiant sera la référence à utiliser lors des échanges avec l'EFSA et le RMS.

Confidentialité versus protection des données

La protection des données et la confidentialité des données sont à distinguer. Une donnée protégée n'est pas une donnée confidentielle.

Les données présentées par un opérateur économique peuvent faire l'objet, sur demande de ce dernier, d'un régime de protection accordé par un Etat membre. Ce régime de protection vise à garantir les intérêts économiques de l'opérateur en lui assurant que les données protégées ne seront pas au bénéfice de tiers sans son accord préalable.

Le règlement précise que pour pouvoir bénéficier de la protection des données, les essais et études concernés doivent répondre aux exigences suivantes :

- a)** les essais et études doivent être nécessaires pour justifier l'autorisation ou la modification d'une autorisation (nouvelle autorisation, modification visant à permettre l'utilisation du produit sur une autre culture, renouvellement d'une autorisation, réexamen d'une autorisation ou extension de l'autorisation à une utilisation mineure) ;
- b)** les essais et études doivent être réalisés conformément aux principes de bonnes pratiques de laboratoire ou de bonnes pratiques expérimentales (BPL/BPE) ;
- c)** le demandeur doit réclamer la protection des essais et études et exposer les raisons pour lesquelles les essais et études sont nécessaires à la première autorisation ou à la modification des conditions d'autorisation ;
- d)** les essais et études ne doivent pas avoir été précédemment protégés (ou être par la suite non protégés) dans l'État membre dans lequel l'autorisation est demandée.

La demande de protection des données et la question de savoir si les études présentées ont été précédemment protégées doivent être précisées par le demandeur dans ses demandes d'approbation et d'autorisation. Le demandeur doit également recenser les études sur les vertébrés. La question de savoir si les essais et études sont conformes aux BPL ou BPE et s'ils sont nécessaires devrait être déterminée par l'État membre rapporteur/l'État membre rapporteur de la zone concernée (ÉMR/ÉMRZ) (respectivement pour les évaluations relatives à l'approbation et les évaluations par zone) et être reflétée dans les listes des études produites au titre de l'article 60 du règlement.

La protection est déterminée au niveau national, de manière différenciée dans chaque Etat membre, à partir de la première autorisation de produit dont le dossier contient l'étude. La protection ne s'applique donc qu'aux rapports d'étude reconnus nécessaires à l'évaluation et conformes aux principes BPL ou BPE.

La protection des données n'est accordée que sur une période définie par la réglementation en fonction du type des études considérées. Elle est de 10 ans pour un produit conventionnel et de 13 ans pour les produits faible risque. Les nouvelles données soumises *a posteriori* pour un nouvel usage ou pour modifier l'autorisation sont protégées à partir de la date de protection initiale pour ce produit et non pas à partir de l'extension d'usage.

Chaque extension d'usage pour un usage mineur allonge de 3 mois la durée de protection de toutes les études concernées par le produit. Les données ne sont pas protégées après l'approbation de la substance active au niveau européen, elles ne le deviennent que si un produit est ensuite autorisé au niveau de chaque Etat membre.

Un rapport d'étude protégé n'est donc pas un document confidentiel. Il peut être obtenu et consulté par un tiers selon les procédures de transparence et de publication.

En pratique, la protection des données permet au premier notifiant d'une substance de protéger son marché au regard des investissements qu'il a dû engager pour faire approuver la substance puis autoriser son produit. Il faut ajouter cette durée de protection à celle des brevets pour établir la stratégie de protection vis-à-vis de la concurrence et les stratégies de selling-out.

La confidentialité, quant à elle, ne peut porter que sur les informations dont la divulgation pourrait porter préjudice aux intérêts économiques de l'entreprise ou à la protection de la vie privée et de l'intégrité des personnes concernées. Toute demande de confidentialité doit être explicite et incluse dans le dossier et dûment justifiée. Il s'agit des méthodes de fabrication, des spécifications des substances actives, des compositions intégrales des produits et des noms et adresses des personnes pratiquant des essais sur les vertébrés. Ces informations sont biffées dans les versions publiques des rapports.

Approbation de la substance active au niveau EU

Les différentes phases du projet et la chronologie de la procédure

Les démarches à mettre en œuvre dans la perspective de la mise en œuvre d'une procédure visant à l'approbation d'une substance active dans l'UE s'articulent en trois phases :

- **Phase 1** : la construction d'une stratégie de construction du dossier de demande d'approbation ;
- **Phase 2** : la mise en œuvre d'un programme d'expérimentation et d'études ainsi que de la rédaction de dossier ;
- **Phase 3** : la mise en œuvre de la procédure réglementaire d'instruction et d'évaluation de la demande.

Phase 1 – établir la stratégie

Préalablement à la mise en œuvre des opérations visant à la constitution des dossiers, il est fortement recommandé de construire une stratégie de la démarche de construction de l'évaluation des risques pour la santé publique et l'environnement qui sera suivie et présentée dans le dossier de demande d'approbation. Elle identifie les données indispensables à présenter dans le dossier, les actions à mettre en œuvre pour les obtenir dans le cadre d'un plan structuré identifiant les priorités et un calendrier ainsi que les moyens et budgets nécessaires pour satisfaire les exigences de données et construire un dossier complet et conforme aux exigences réglementaires.

Compte tenu des points clés de l'évaluation des risques à mettre en œuvre, trois points essentiels sont à prendre en compte quant à la capacité à procéder à :

- La description de la substance active (tant sa composition que son processus de fabrication),
- La formulation intégrale du produit représentatif,
- Dresser la liste des usages représentatifs et détaillés (tableau de GAP).

En effet, avant de s'engager dans la construction d'un dossier de demande d'approbation, il convient avant tout de s'assurer que le niveau de développement du produit est suffisamment mature pour permettre de décrire précisément ces trois éléments sans négliger les charges et coûts de R&D nécessaires pour générer les données suffisantes pour répondre dans toutes leurs dimensions sous tendues par ces trois aspects.

A partir de ces éléments et de la connaissance du mode d'action, la stratégie commence par valider le champ réglementaire qui s'applique. Ensuite, avec l'aide d'un prestataire réglementaire, une revue littéraire scientifique sera réalisée. En associant les études ainsi identifiées à celles déjà réalisées dans le cadre de la R&D de l'entreprise, une analyse des informations disponibles est effectuée pour chaque point des exigences de données afin d'identifier les manques pour constituer un dossier complet.

Cette analyse est couramment appelée 'Data Gap Analysis' (DGA). Le résultat est la liste des études à réaliser et celles qui pourront être évitées sur la base d'argumentaires en tenant compte des utilisations proposées et des situations d'exposition pertinentes. Il convient alors de présenter cette stratégie à l'Etat membre qui évaluera le dossier.

Dans le cas d'une première approbation, le demandeur choisit l'Etat membre rapporteur (Rapporteur Member State ou RMS) qui instruit le dossier lors de la première phase de la procédure. Il est nécessaire de contacter le RMS plusieurs années en avance de la soumission pour valider que l'Etat membre est en mesure de prendre en charge le dossier et pour bloquer une date de soumission. En pratique, il s'avère que les délais d'attente entre cette prise de contact et le créneau de soumission proposé par les Etats sont de 2 ans et demi à 4 ans.

Il est donc impératif d'anticiper très tôt le choix du RMS à retenir et de figer l'objectif du projet en définissant le ou les usages représentatifs pour pouvoir présenter la demande de soumission au RMS.

Le choix du RMS est donc stratégique. C'est en effet, le RMS qui connaîtra le mieux le dossier dans les détails et devrait, à ce titre, être son meilleur défenseur lors des discussions qui interviendront dans un second temps sur les conclusions de l'évaluation des risques impliquant l'ensemble de Autorités nationales en charge de l'évaluation puis lors de la comitologie pour la prise de décision.

Il est entendu que le RMS soit effectivement enclin à soutenir l'approbation de la substance. Ce qui n'est envisageable que sous réserve qu'il soit en confiance sur la qualité du dossier soumis et convaincu de l'intérêt de l'approbation de la substance active considérée.

Le choix du RMS doit donc se porter sur un Etat membre qui offre non seulement des délais acceptables mais aussi avec lequel les échanges pourront être constructifs. Il importe aussi pour optimiser les chances, qu'il dispose d'une expertise suffisante pour instruire ce type de substance et, possiblement, un intérêt certain sur les usages qui sont envisagés.

Une ou plusieurs réunions de pré-soumission avec le RMS sont à prévoir au moins deux ans avant la date de soumission du dossier pour valider la stratégie, préalablement à la mise en œuvre du programme d'études. Ces réunions qui sont une étape incontournable ont pour objectif premier de valider les spécifications de la substance active. Il est en effet nécessaire de s'assurer avec certitude que les spécifications présentées dans le dossier seront acceptées au risque sinon que tout le dossier soit invalidé.

Ces réunions permettent aussi de valider la stratégie de tests envisagés pour conduire l'évaluation de la toxicologie et de l'écotoxicologie et l'approche des potentiels essais sur vertébrés. Enfin, c'est lors de ces réunions, que certaines souplesses en termes d'organisation peuvent être discutées comme la possibilité de soumettre les rapports finaux des essais d'efficacité sur les usages représentatifs en décalé.

Dans un dossier réglementaire, il convient de satisfaire aux exigences en termes de données nécessaires à l'évaluation des risques sans donner plus d'informations que nécessaire pour éviter des questions inutiles. Les réunions de pré-soumission doivent permettre de trouver le juste équilibre.

Les exigences en matière de données ont été construites essentiellement en prenant en compte des substances actives issues de la chimie de synthèse, elles ont été adaptées au cas des micro-organismes. Dans ce contexte, au-delà des difficultés liées au coût des études, les innovations comme les produits de biocontrôle, se heurtent à une certaine inadéquation entre les caractéristiques de ces produits et leurs exigences. Il en résulte une certaine incertitude en conséquence sur les attentes précises des évaluateurs en ce qui concerne le contenu des dossiers concernant ces produits.

La construction de la stratégie de tests à mettre en œuvre permet de rechercher le juste équilibre pour la construction d'un dossier qui, à la fois, devrait répondre suffisamment aux attentes et exigences des évaluateurs et être pertinent au regard du profil du produit et des utilisations envisagées.

Le système européen, avec ses exigences figées, impose donc une estimation des meilleurs choix possibles, ce qui fait que l'issue de l'évaluation peut donc être relativement incertaine. C'est pourquoi, il est d'autant plus important de confronter la stratégie envisagée à l'avis du RMS lors des réunions de pré-soumission. C'est un des meilleurs moyens de s'assurer de la solidité et fiabilité de l'approche retenue.

De plus, du fait d'un manque de retour d'expérience suffisant, les prestataires réglementaires tout comme les évaluateurs peuvent manquer d'expertise sur des approches nouvelles et des méthodologies différentes. C'est pourquoi, d'une manière assez générale les approches innovantes, tant pour l'évaluation du risque que pour la démonstration de l'efficacité, ne sont généralement pas acceptées. Les autorités d'évaluation veulent se baser sur des méthodes éprouvées, harmonisées et décrites dans les documents guides.

Quelques documents guides ont été élaborés pour des cas particuliers déjà connus comme les extraits de plantes (SANCO/11470/2012) et les médiateurs chimiques (SANTE/12815/2014). Ils constituent des exemples sur lesquels s'appuyer pour construire les argumentaires justifiant de la non-soumission d'une étude.

Ces argumentaires peuvent s'appuyer sur :

- La revue de la littérature scientifique ;
- Les informations découlant d'utilisations préexistantes du produit, le cas échéant à d'autres finalités que celle de protection des plantes, permettant d'établir un historique d'utilisation et donc d'exposition ;
- La présence naturelle de la substance dans l'environnement à des niveaux supérieurs à ceux apportés par les applications du produit ;
- Un profil toxicologique et de dégradation favorable.

Avec des substances actives nouvelles issues de famille chimique encore peu décrite, les argumentaires peuvent être difficiles à construire du fait d'un déficit de données. Les analyses préliminaires déterminant le profil (éco)toxicologique sont donc déterminantes.

Les remarques formulées par le RMS, lors des réunions de pré-soumission, sont à prendre en compte et il convient de s'attacher à ce que le dossier apporte les réponses, si possible, à la totalité des questions et points soulevés, que ce soit à travers la production des résultats d'une étude ou d'un argumentaire.

Chaque point, présenté lors des réunions de pré-soumission, doit être étayé par des informations issues de la revue de la littérature scientifique ou de données de criblage (screening) justifiant des effets du produit ou encore d'études non BPL pour déterminer les éléments qui doivent rentrer dans les spécifications et le profil (éco)toxicologique de la substance. Les données relatives aux spécifications doivent permettre de caractériser les composés en distinguant ceux pour lesquels les groupements éventuels peuvent être faits et ceux qui doivent être analysés séparément et individuellement (voir la section « Identité, Caractérisation »).

En France, l'ANSES impose un premier échange écrit sur base d'un formulaire dédié pour déterminer si une réunion est nécessaire ou non. Ce formulaire présente l'avantage de conduire à un retour formel par écrit de l'Agence sur les questions posées. Toutefois, ce retour n'est utile que si les questions ont été formulées de manière suffisamment pour conduire l'Agence à trancher sur la question. Les questions fermées sont donc à privilégier.

Si la préparation du dossier prend du retard, il convient d’en informer sans délai le RMS afin de décaler la date de soumission en conséquence. En général, cela est possible sans que ça ne décale la date de soumission de 2 ans et demi à 4 ans annoncés pour les délais nécessaires pour bloquer le créneau de soumission.

Si la réduction des taxes applicables aux demandes d’autorisation de produits de biocontrôle constitue un réel soutien, le montant des taxes ne représente qu’une part marginale du coût total du dossier. Le coût du dossier est essentiellement lié au coût des études, il est d’autant plus important que le nombre d’études exigées est important. C’est un frein majeur pour les petites et moyennes entreprises.

Phase 2 – conduire les études et rédiger le dossier

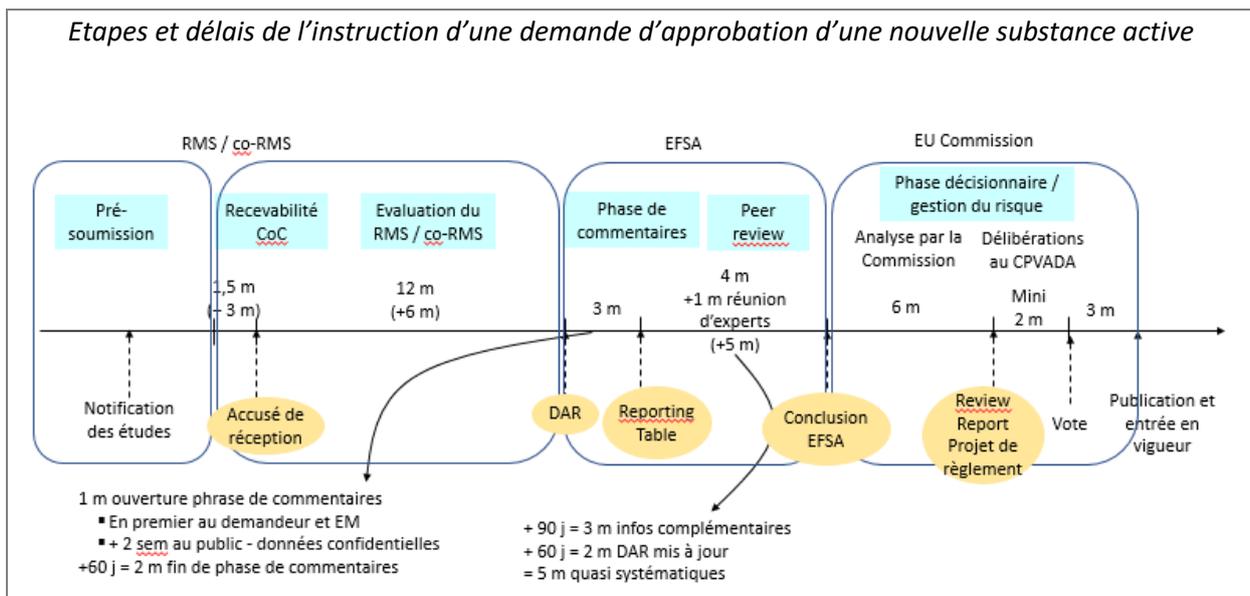
Une fois la stratégie et la liste des études arrêtées en fonction des orientations données suite aux réunions de pré-soumission, la mise en œuvre de ces études est à engager dans la perspective ensuite de rédiger le dossier.

Pour les tests courts, un minimum de 6 mois est à prévoir pour l’obtention des rapports d’études. Pour les tests longs, comme les études de toxicité à dose répétée, le délai minimal à prévoir est d’au moins un an et peut se prolonger jusqu’à 18 mois. Un délai minimal de 3 mois est à prévoir pour finaliser la rédaction du dossier. Il convient donc de prévoir un délai de 18 à 24 mois pour cette deuxième phase.

Pendant cette phase, toutes les études prévues doivent être notifiées à la fois par le demandeur et par le laboratoire qui réalise l’étude (voir section « Transparence et notification des études »).

Au fur et à mesure de la disponibilité des études, les modélisations permettant de construire l’évaluation du risque peuvent être réalisées en suivant le dossier rédigé. Comme décrit dans la section « Fonctionnement de l’évaluation en Union européenne », les niveaux d’exposition et de danger sont à comparer après les études de Tier 1 puis de Tier supérieur. Les GAP sont éventuellement modulées avec des mesures d’atténuation des risques.

Phase 3 – dépôt de la demande et évaluation par les autorités compétentes.



Une fois le dossier de demande soumis, le RMS doit valider la recevabilité du dossier. Cette étape s'est allongée et complexifiée depuis l'obligation de notification préalable des études. Elle a désormais tendance à dépasser le délai maximal de 4 mois et demi prévu par la réglementation pour dépasser dans certains cas les 12 mois.

Il est donc impératif, pour éviter que cette phase de procédure se prolonge encore plus, que les documents soient parfaitement bien ordonnés et clairs. Il est tout aussi important de veiller à ce que les relations avec le RMS soient bonnes pour permettre un échange fluide des informations et en particulier sur l'évolution du statut du dossier – de soumis à recevable.

Une fois le dossier jugé recevable, la première étape d'évaluation proprement dite est conduite par le RMS. Il prépare dans ce cadre un 'Draft Assessment Report' (DAR). Pendant cette phase, l'organisation des échanges entre le RMS et le demandeur sont à la discrétion du RMS. Dans ce cas également, de bonnes relations avec le RMS établies dans le cadre d'une dynamique de co-construction établie pendant la phase de pré-soumission, sont de nature à conduire le RMS à être plus enclin à notifier, au plus vite, au demandeur d'éventuels problèmes rencontrés dans le dossier.

S'il s'avère qu'une nouvelle étude est nécessaire pour y répondre, ce n'est qu'à cette condition que le demandeur peut espérer avoir le temps de générer cette étude dans les temps pour qu'elle puisse être prise en compte. Si cette étude ou le complément d'information nécessaire ne peut pas être soumis dans le temps de l'instruction par le RMS, celui-ci rédige un commentaire dans le DAR de sorte que cette information soit ensuite officiellement demandée par l'EFSA.

Une fois le DAR finalisé, il est transmis à l'EFSA qui organise une phase de commentaires auprès de tous les Etats membres et le demandeur. Les informations validées comme confidentielles sont biffées et le dossier mis à disposition en ligne sur le site de l'EFSA (voir les liens indiqués plus haut sur le suivi des dossiers et les consultations publiques). Sur la base des commentaires compilés dans la 'Reporting table', une demande d'informations complémentaires est quasi systématiquement envoyée au demandeur.

Seules les informations demandées sont prises en considération et uniquement si elles sont soumises dans les délais impartis. Il est crucial que cette étape soit anticipée sur la base du DAR et que les moyens (en interne et prestataires) soient disponibles pour y répondre lorsqu'elle arrive. Après la mise à jour du DAR par le RMS sur la base de ces informations, l'EFSA organise des réunions d'experts ciblées sur les points identifiés dans les commentaires nécessitant discussions.

En pratique, sur chaque volet de l'évaluation (soit la toxicologie, soit l'évaluation du consommateur, etc.), l'EFSA invite uniquement les experts des Etats membres ayant commenté. Ces derniers s'accordent sur la conclusion à donner à l'évaluation. L'EFSA synthétise l'ensemble de l'évaluation dans un document unique dit « Conclusion de l'EFSA ». Dès lors, la Commission européenne dispose de six mois pour présenter son projet de règlement concernant l'approbation ou la non-approbation de la substance active aux Etats membres en comitologie.

Les délibérations se déroulent en sections produits phytopharmaceutiques du Comité Permanent des Végétaux, des Animaux, des Denrées alimentaires et des Aliments pour animaux (CPVADA ou SCOPAFF en anglais). Aucun délai ne cadre la longueur des débats en comité permanent. Il faut compter un minimum de deux mois pour que le texte soit présenté une première fois avant un vote à la réunion suivante. Mais les délais sont généralement plus longs et de l'ordre de 6 mois au minimum.

Conformément aux RCE/1107/2009, l'évaluation d'un dossier pour une première approbation devrait en théorie se dérouler sur une période comprise entre 2,5 et 3,5 ans à partir de la date de confirmation de la recevabilité jusqu'à la date de publication du règlement d'approbation. Dans la pratique, ces délais ne sont pas tenus et la procédure se prolonge actuellement sur une durée moyenne de 3 ans et

7 mois selon la Commission européenne. Les délais sont bien plus longs lorsque certains points d'évaluation font débat entre les experts.

Si on cumule les délais nécessaires au déroulement des trois phases, une durée minimale de 6 ans et demi est à prévoir entre la date du début des démarches concrètes pour établir la stratégie et la date d'approbation de la substance active.

On doit ajouter à ces délais, ceux nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du produit, détaillée plus bas. Une demande d'approbation de substance active se planifie sur un temps long de plusieurs années en amont de la soumission. Il est recommandé d'établir un rétro planning détaillé jusqu'à la date de soumission.

Considérant qu'une fois le dossier soumis, seules les informations complémentaires expressément demandées peuvent être soumises dans des délais figés et contraignants, le dossier doit être aussi complet que possible et de nature à répondre à toutes les questions dès le départ. Si une nouvelle étude est disponible en cours de procédure mais ne fait pas l'objet d'une demande explicite des autorités, elle ne sera pas prise en considération dans l'évaluation, même si elle permet de conclure sur un point qui resterait sinon non finalisé.

Les actions requises à chaque étape de la procédure sont à anticiper. En fonction des échanges avec le RMS, les conclusions susceptibles de figurer dans le DAR sont à anticiper ainsi que les commentaires à formuler pendant la phase de commentaires, puis les données complémentaires à préparer pour l'appel à complément de l'EFSA. En parallèle, un plan de communication et de défense du dossier auprès des différents Etats membres est à préparer en identifiant ceux qui sont susceptibles d'être en faveur et ceux qui paraissent plus réticents à l'approbation. Il convient de les sensibiliser au dossier et leur présenter des argumentaires si besoin sur les points qui pourraient générer des inquiétudes.

Il convient de conserver et de réaliser un suivi précis de chaque pièce et information transmise aux autorités. Il faut être capable d'avoir l'image exacte du dossier en leur possession (dossier initial et pièces complémentaires).

La structure du dossier

La demande d'approbation d'une substance active contient deux sous-dossiers :

- Le premier présente les données relatives à la substance active conformément au RUE/283/2013. Ce dossier est utilisé pour établir les valeurs toxicologiques de référence (VTR) ou « endpoints ». Ce sont les propriétés intrinsèques de la substance sur lesquelles les experts des Etats membres se sont accordés. Puisqu'il s'agit de propriétés intrinsèques, celles-ci ne doivent pas varier, quelles que soient les circonstances d'application du produit. C'est pourquoi cette première étape est centralisée pour assurer l'harmonisation.
- Le second présente les données relatives au produit conformément au RUE/284/2013 et les informations sur les conditions d'utilisation proposées pour la ou les utilisations représentatives (GAP). Il est possible de présenter plusieurs formulations, à chacune correspondra un dossier. Ces GAP permettent de réaliser les évaluations du risque pour la sécurité humaine et l'environnement, en utilisant les VTR issues du dossier de la substance.

Le dossier doit donc présenter des informations pour chaque point des exigences de données et une évaluation de toutes les informations présentées. Tous les rapports d'études complets sont soumis (documents K) et toutes les références sont listées dans des tableaux dédiés (documents L). Des résumés de chaque étude sont compilés pour chaque section du dossier (documents M). Puis une évaluation synthétique globale est préparée (document N). A cela s'ajoutent divers documents administratifs et déclaratifs qui exposent le contexte de la soumission.

Structure globale d'un dossier d'approbation de substance active

Documents administratifs et déclaratifs Documents A à I	
Conclusions générales Document N	
Résumés complets de chacune des études individuelles, ou des groupes d'études Documents M	
Substance active Documents MCA sections 1 à 10	Produit Documents MCP sections 1 à 12
Listes de références (rapports d'essais et d'études) Documents L	
Substance active Documents LCA sections 1 à 10	Produit Documents LCP sections 1 à 12
Rapports d'essai individuels Documents K	
Substance active Documents KCA sections 1 à 10	Produit Documents KCP sections 1 à 12
Données confidentielles Document J	
Check lists pour la recevabilité Documents O	
Substance active Documents OCA	Produit Documents OCP

Détails des documents administratifs et déclaratifs

Document A	Contexte de la soumission
Document B	Information sur les soumissions conjointes
Document C	Etiquettes, existantes ou proposées
Document D	Usages, revendiqués (D-1), actuellement autorisés (D-2), et/ou futurs usages envisagés (D-3)
Document E	Informations sur les LMR. LMR communautaire (E-1) ou tolérances à l'importation (E-3)
Document F	Notification soumise à la Commission
Document G	Déclaration relative aux co-formulants (renvoi éventuel au Doc J)
Document H	FDS des co-formulants (renvoi éventuel au Doc J)
Document I	Autres informations relatives aux co-formulants (renvoi éventuel au Doc J)

- **Le document D** correspond à la table des GAP (GAP table).
- **Le document E** correspond à la demande de LMR pour les usages représentatifs.
- **Le document J** contient des informations considérées confidentielles issues des autres documents du dossier et rassemblées dans ce document unique. Dans les autres documents, à l'emplacement de ces informations, un renvoi est simplement fait au document J.
- **Les documents O** sont les check-lists qui seront utilisées pour la recevabilité.

Détails du document N

Document N1	Conclusions générales
Chapitre 1	Identité
Chapitre 2	Propriétés physiques et chimiques
Chapitre 3	Application et efficacité
Chapitre 4	Informations complémentaires (
Chapitre 5	Méthodes d'analyse
Chapitre 6	Toxicologie
Chapitre 7	Résidus
Chapitre 8	Devenir et comportement dans l'environnement
Chapitre 9	Ecotoxicologie
Chapitre 10	Classification et étiquetage
Chapitre11	Métabolites pertinents
Chapitre12	Considérations relatives la composition isomérique
Document N2	Valeurs de références (Endpoints)
Document N3	Substances et métabolites, structures, codes, synonymes
Document N4	Métabolites dans les eaux souterraines, pertinence
Document N5	Considérations relatives la composition isomérique

Les parties correspondant aux données, d'une part pour les données substance ('A') et d'autre part pour les données produit ('P'), s'organisent en trois blocs dans lesquels les documents sont organisés par section du dossier :

- **Les documents K** correspondent aux textes intégraux des rapports,
- **Les documents L** correspondent aux listes d'études,
- **Les documents M** correspondent aux résumés des études.

Détails de l'organisation des documents M, L et K par section

Substance active Documents KCA, LCA, MCA		Produit Documents KCP, LCP, MCP	
Section 1	Identité	Section 1	Identité
Section 2	Propriétés physiques et chimiques	Section 2	Propriétés physiques et chimiques
Section 3	Autres informations	Section 3	Données relatives à l'application
Section 4	Méthodes d'analyse	Section 4	Informations complémentaires
Section 5	Toxicologie	Section 5	Méthodes d'analyse
Section 6	Résidus	Section 6	Efficacité
Section 7	Devenir et comportement dans l'environnement	Section 7	Toxicologie
Section 8	Ecotoxicologie	Section 8	Résidus
Section 9	Données bibliographiques	Section 9	Devenir et comportement dans l'environnement
Section 10	Classification et étiquetage	Section 10	Ecotoxicologie
		Section 11	Données bibliographiques
		Section 12	Classification et étiquetage

Seuls, les essais et les études nécessaires à l'évaluation, seront recevables. Le dossier doit donc justifier la soumission de chacune de ces études. L'objectif est ici d'éviter la soumission de données superflues qui pourraient notamment être un frein supplémentaire à l'accès au marché de concurrents.

Pour les études sur vertébrés, une justification doit être présentée sur les mesures prises pour éviter les essais sur les animaux et la répétition des essais sur les vertébrés.

Des exemples de dossiers sont joints à ce document didactique. D'autres peuvent être téléchargés sur le site de l'EFSA (voir les liens indiqués sur le suivi des dossiers et les consultations publiques).

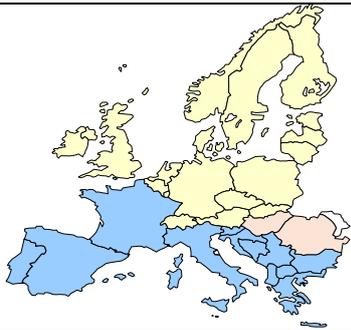
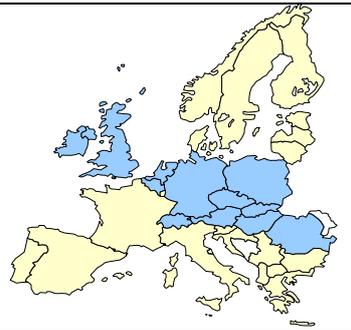
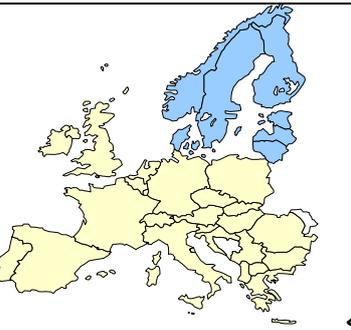
Les procédures d'autorisation d'un produit

A l'exception du cas particulier des substances de base, la mise sur le marché de tout produit phytopharmaceutique est subordonnée à une autorisation de mise en marché (AMM) préalable délivrée individuellement par chacun des Etats membres où il est envisagé de le commercialiser.

Ces AMM relèvent de la compétence nationale. Une demande d'AMM est donc à faire dans chaque Etat membre où la mise sur le marché du produit est envisagée. Ces AMM sont subordonnées elles-mêmes, à une évaluation des risques pour la santé publique et l'environnement ainsi que de l'efficacité du produit pour les usages revendiqués. L'évaluation peut être zonale suivant une approche collaborative lorsque la mise sur le marché est envisagée dans plusieurs Etats membres d'une même zone géographique.

Système zonal

Afin d'assurer un haut niveau d'harmonisation et de mutualisation des moyens de travail au niveau européen, le RCE 1107/2009 a établi un système d'évaluation zonal et découpé l'Union européenne en trois zones géographiques distinctes en considérant que, dans chacune de ces zones, les conditions agronomiques et climatiques sont comparables.

Trois zones : exposition dans l'environnement		
Zone sud	Zone centre	Zone nord
		
Bulgarie, Grèce, Espagne, France , Croatie, Italie, Chypre, Malte, Portugal	Belgique, République tchèque, Allemagne, Irlande, Luxembourg, Hongrie, Etats membres-Bas, Autriche, Pologne, Roumanie, Slovénie, Slovaquie (sortie du Royaume Uni)	Danemark, Estonie, Lettonie, Lituanie, Finlande, Suède
Une zone unique : utilisation en serre, en tant que traitement après récolte, pour le traitement de locaux de stockage vides et le traitement des semences		

Au sein de chaque zone, les autorités d'évaluation doivent coopérer pour éviter la répétition du travail. Le partage du travail est coordonné par des comités de pilotage zonaux et un comité interzonal coordonne le travail entre les trois zones.

Pour les usages ayant un impact sur l'environnement, typiquement tous les usages plein champ mais aussi, par exemple, les usages sur cultures protégées comme sous des tunnels ayant des rejets dans l'environnement, un dossier par zone doit être préparé. Pour les usages sans impact sur l'environnement, par exemple sous serre ou pour les traitements de semences, un unique dossier couvre l'ensemble des Etats membres visés.

En conclusion, plusieurs dossiers peuvent être nécessaires pour soutenir une même demande d'autorisation dans un Etat membre donné en fonction des pratiques couvertes. Le nombre de dossiers dépend des usages inclus dans le tableau de GAP : usage plein champ, sous serre ou abris.

Prenons un exemple : une demande d'AMM est soumise en France pour un produit revendiquant des usages sur courgettes en plein champ et sous abri. Une demande unique d'AMM est soumise à l'ANSES avec le dossier administratif correspondant. En revanche, la demande s'appuiera sur deux dossiers d'évaluation : un dossier pour les usages plein champ et tunnel avec rejets dans l'environnement, et un dossier pour les usages sous serres fermées.

Le nombre de dossier est multiplié par le nombre de zones. Il faut donc déterminer les marchés visés pour savoir quels dossiers sont à constituer.

Un premier dossier d'un produit détermine la première vague d'Etats membres où le produit pourra être autorisé. Si par la suite, le metteur en marché veut étendre la commercialisation à d'autres Etats-membres d'une même zone, les demandes d'autorisation dans ces Etats-membres s'appuieront sur la même évaluation zonale qui soutient les autorisations initiales.

L'ouverture à ces autres Etats-membres de la zone peut s'opérer par le biais de demande de la reconnaissance mutuelle des autorisations. Si le metteur en marché veut étendre la commercialisation à une autre zone qui n'est pas encore concernée, les deux options sont possibles : nouveau dossier zonal ou une procédure de reconnaissance mutuelle inter-zonale.

Reconnaitances mutuelles

Si un produit est autorisé dans un Etat-membre dit Etat-membre de référence, le titulaire de l'autorisation peut demander une autorisation pour le même produit et les mêmes usages (ou une partie des usages) dans un autre Etat-membre au titre de la reconnaissance mutuelle. Une autorisation similaire devrait être accordée dans le nouvel Etat-membre. Cette procédure n'est possible qu'à partir de l'Etat-membre de référence. Il n'est pas possible de faire des reconnaissances mutuelles en cascade.

En théorie, la décision de reconnaissance mutuelle d'une autorisation est obligatoire au sein d'une même zone et doit être délivrée dans un délai maximal de 120 jours. Si les caractéristiques environnementales ou agricoles de l'Etat-membre concerné sont particulières et non couvertes directement par l'évaluation zonale, alors cet Etat peut imposer des mesures d'atténuation des risques, c'est-à-dire des conditions d'emploi plus restrictives dans son autorisation nationale.

L'Etat-membre ne peut refuser de délivrer l'autorisation que s'il montre que malgré ces mesures de gestion, le produit présente toujours un risque inacceptable pour la santé humaine ou animale ou l'environnement. D'une zone à l'autre, la reconnaissance mutuelle n'est pas obligatoire. L'Etat-membre concerné par la demande est libre de juger si l'évaluation s'applique à ses conditions propres et que l'autorisation peut être délivrée.

Dans la pratique, des refus d'autorisation sont réguliers. La plupart des Etats-membres ont déjà refusé des reconnaissances mutuelles ou ont exigé un dossier important prouvant que les conditions dans le

Etats-membres de référence étaient similaires à celles des Etats-membres cibles. Dans le cas où la demande concerne pour la première fois une nouvelle zone, les demandeurs décident généralement de constituer un nouveau dossier zonal propre à cette zone. Les exigences en matière de données sont alors plus claires ainsi que le déroulé de la procédure.

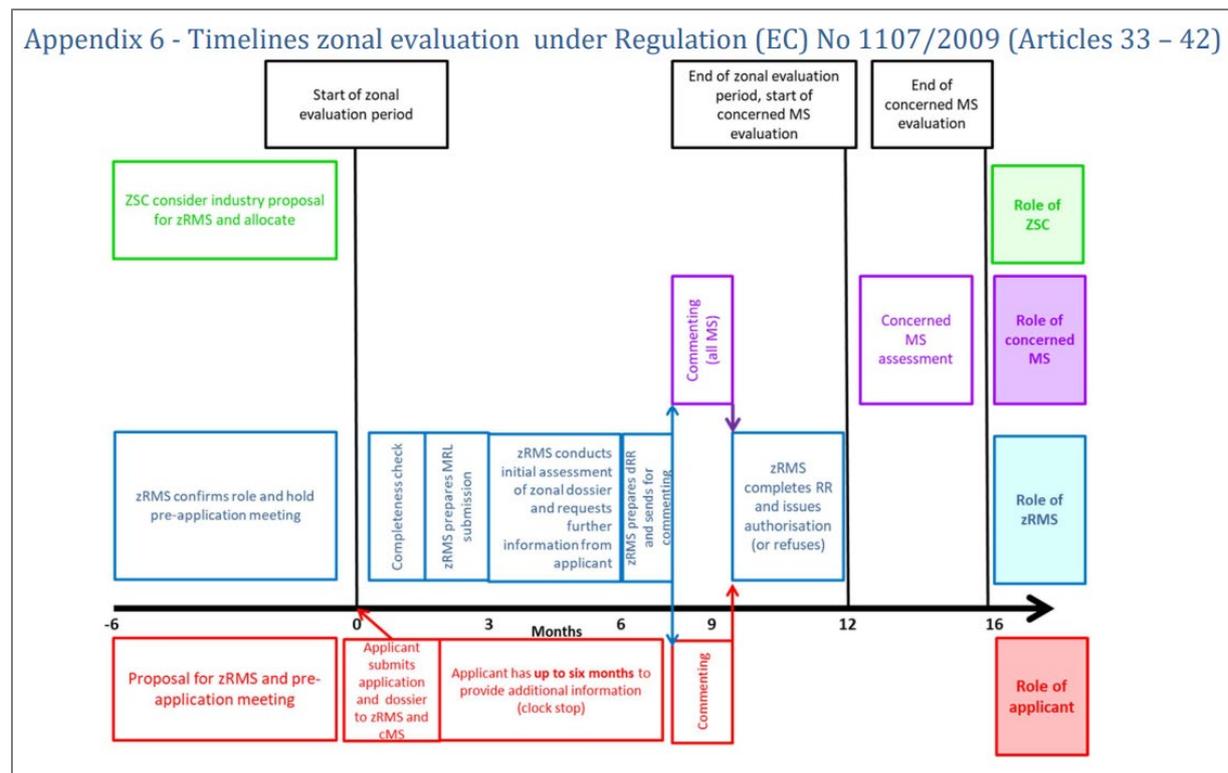
En France, en particulier, l'ANSES refuse l'autorisation si l'évaluation n'est pas réalisée selon les méthodologies qu'elle impose (divergence d'un Etat-membre à l'autre en l'absence de document guide ou divergence sur le besoin d'appliquer certains documents guides) ou si elle juge l'évaluation incomplète.

Ce dernier cas de figure se présente notamment (1) si le dossier ne couvre pas l'ensemble des scénarii d'exposition de l'environnement qui doivent tous être validés pour la France, ce qui n'est pas le cas dans d'autres Etats-membres avec une diversité pédoclimatique moins importante ou (2) s'il manque des essais résidus d'une des deux zones résidus.

Chronologie de la procédure

Le document guide "on zonal evaluation and mutual recognition, withdrawal and amendment of authorisations under Regulation (EC) No 1107/2009" (SANCO/13169/2010 Rev. 11) explique le détail de la procédure et la schématise comme suit.

https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-01/pesticides_aas_guidance_mut_rec_en.pdf



Les Etats-membres se sont accordés pour exiger que toute soumission de demande d'autorisation fasse l'objet d'une notification préalable au moins 6 mois à l'avance afin d'organiser la charge de travail au sein de chaque zone. Le formulaire de demande qui doit être utilisé est présenté dans le document guide SANCO/12544/2014 rev. 2. Il s'agit notamment d'indiquer les Etats-membres visés par la demande, de détailler le tableau de GAP et de préciser l'origine des substances actives. Il est envoyé à tous les Etats-membres concernés en même temps.

Cliquez deux fois pour consulter le document ci-dessous :



SANCO-12544-2014
rev2_product zonal :

Dans le formulaire, le demandeur indique l'Etat-membre rapport zonal (zRMS) qu'il souhaite voir réaliser l'évaluation initiale du dossier. Dans le cas où ce dernier n'est pas en mesure de prendre en charge le dossier, le comité zonal proposera un autre zRMS au demandeur.

La nature des échanges avec le zRMS en phase de pré-soumission varie grandement d'un Etat-membre à l'autre. Dans le cas de la France, l'ANSES impose un premier échange écrit via un formulaire disponible sur son site internet avant d'accorder un potentiel rendez-vous.

A la date de soumission, le dossier complet est soumis en même temps à tous les Etats-membres concernés. Chaque Etat-membre pourra réaliser la recevabilité administrative du dossier selon ses propres procédures mais seul le zRMS fera la recevabilité au fond du dossier et entamera l'évaluation.

Le zRMS réalise l'évaluation initiale du dossier. Il diffuse son rapport d'évaluation sous forme de 'draft Assessment Report' (dRR) aux autres Etats-membres de la zone et au demandeur pour commentaires. Ces derniers et la façon dont le zRMS y répond sont compilés dans la 'reporting table'. Sur cette base, le zRMS finalise son rapport qui devient alors le 'Registration Report' (RR) et rend son autorisation (ou son refus). Tout ce processus doit en théorie être finalisé dans les 12 mois suivant la date de soumission du dossier. Ce délai peut être allongé de 6 mois en fonction des informations complémentaires que le zRMS peut demander au demandeur en cours d'évaluation.

Le zRMS transmet alors le RR et sa décision d'autorisation aux autres Etats-membres concernés pour qu'ils rendent à leur tour leur décision dans un délai théorique de 120 jours. La procédure prend donc en théorie 16 à 22 mois mais des délais plus longs sont couramment observés.

Suite à la phase de commentaires, en cas de désaccord, les experts doivent chercher à s'accorder sur les conclusions pour permettre ensuite à cette évaluation de s'appliquer de manière uniforme dans toute la zone. Dans la pratique, il reste souvent des points laissés par le zRMS à l'évaluation complémentaire par l'Etat-membre concerné lorsque le dossier lui revient pour prendre sa propre décision au niveau national.

Le zRMS transmet le RR et la « reporting table » au demandeur en même temps qu'il les transmet aux autres Etats-membres concernés. Si des commentaires ont été laissés ouverts, le demandeur doit alors prendre les devants auprès des autorités d'évaluation de ces Etats-membres pour leur apporter, au plus vite, tous les éléments complémentaires qui leur permettraient de conclure favorablement.

En France, l'ANSES a une position très fermée : elle rejette toute nouvelle donnée à ce stade. Seuls, des argumentaires complémentaires ou explications plus détaillées peuvent être considérés. Il faut donc que le demandeur s'attache à avoir un bon relationnel avec le zRMS pour qu'un maximum d'informations complémentaires puisse être pris en compte avant la finalisation du RR.

En termes de délais, trois cas de figures sont prévus par la réglementation :

- Demande ne portant pas sur un produit à faible risque et ne portant pas sur la formulation représentative du dossier d'approbation et uniquement sur les usages représentatifs de ce dossier : les délais par défaut décrits ci-dessus s'appliquent, à savoir de 16 à 22 mois ;
- Demande portant sur la formulation représentative du dossier d'approbation et uniquement sur les usages représentatifs de ce dossier : le zRMS statue en 6 mois (et non en 12 mois) puis

les Etats-membres concernés en 120 jours, soit un total de 10 à 16 mois selon les arrêts d'horloge pour informations complémentaires ;

- Demande portant sur un produit à faible risque : l'autorisation doit être délivrée dans un délai de 120 jours prolongée d'un délai éventuel de 6 mois maximum pour les arrêts d'horloge pour informations complémentaires, soit 4 à 10 mois.

Ces délais sont théoriques est bien souvent dépassés. Les délais les plus courts observés à l'ANSES sont d'environ un an en excluant les arrêts d'horloge. De plus, les autorités considèrent que ces délais ne s'appliquent qu'une fois la recevabilité du dossier validée.

Suite à l'approbation d'une nouvelle substance active, le premier produit mis sur le marché peut être le produit représentatif du dossier d'approbation mais peut aussi être une autre formulation. Plus ce choix est déterminé tôt dans le projet, plus les délais et les coûts pourront être optimisés.

Les renouvellements d'autorisation sont instruits conformément à l'article 43 du RCE/1107/2009. Globalement, la procédure zonale est la même que pour un nouveau produit mais avec des délais plus contraints. Le calendrier est imposé par la date de renouvellement de la substance active. La problématique de cette procédure réside dans les difficultés pour les demandeurs de pouvoir générer certaines nouvelles études dans les délais impartis et pour les autorités d'évaluation de respecter les délais.

De même que pour la substance active, il convient de conserver et de réaliser un suivi précis de chaque pièce et information transmises aux autorités pour chacune des procédures qui porte sur chacun des produits. Une fois l'homologation initiale d'un produit obtenue, le travail réglementaire ne s'arrêtera pas. Il est fort probable qu'entre deux renouvellements de l'autorisation, des démarches plus ou moins administratives ou techniques doivent être conduites (nouvel emballage, nouveau site de fabrication, déclaration de changement d'informations administratives, changement mineur de formulation, informations complémentaires demandées en post-autorisation par l'agence d'évaluation comme un suivi de l'efficacité, des résistances ou des monitorings, etc.).

Il faut être capable d'avoir l'image exacte du dossier en leur possession (dossier initial et pièces complémentaires) pour deux raisons principales :

- Les procédures se chevauchent pouvant créer de la confusion dans la dernière version des informations à jour, notamment lorsque des procédures plus longues sont conclues après que des procédures plus rapides et plus récentes aient mis à jour des informations. Ces mises à jour peuvent alors être écrasées par le dossier plus ancien. Ces erreurs peuvent intervenir sur des informations techniques (ex. un site de production ou un emballage qui disparaît du dossier, un usage qui disparaît ou dont les conditions d'emploi reviennent en arrière) ou administrative (ex. l'adresse du siège social est modifiée). Il est en général facile de demander la correction tant que l'historique des dossiers est clair ;
- Une image claire des dossiers permet de valider la cohérence de l'évaluation et d'argumenter sur le bien-fondé des conclusions en fonction des conclusions précédemment adoptées, des nouvelles informations disponibles ou des documents guides utilisés.

Structure du dossier : draft assessment report (dRR)

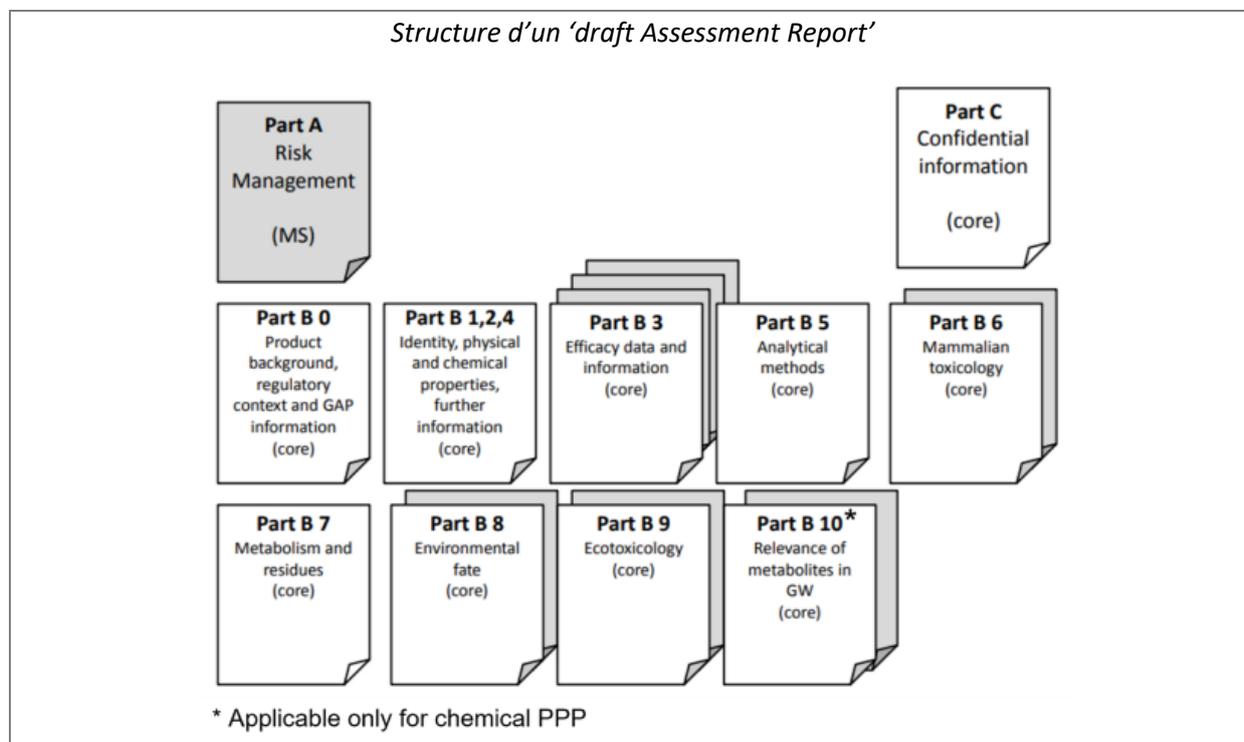
Une demande d'autorisation de produit est toujours constituée, d'une part, d'une liasse de documents administratifs et déclaratifs qui dépendent de chaque Etat-membre et, d'autre part, d'un rapport d'évaluation appelé 'draft Assessment Report' (dRR), accompagné des rapports d'études complets.

Le format du dRR est fixé par les Etats-membres au niveau européen. Les modèles de documents vierges, annotés de commentaires pour aider à leur rédaction, sont mis à disposition sur le site de la

Commission ou des Etats-membres. La version à jour, en date de décembre 2023, est jointe mais comme pour tous les modèles de documents, il convient de toujours télécharger la version la plus à jour.



dRR PPP_
GD_templates_docx



Le document guide SANCO/6895/2009 rev 3, disponible sur le site de la Commission européenne, explique l'objet du document et donne des indications sur la façon d'y présenter l'évaluation du risque et comment il sera évalué.

https://food.ec.europa.eu/system/files/2023-10/pesticides_ppp_app-proc_guide_doss_reg-report-tech-guidelines_v3-2023.pdf

Le document est divisé en trois sections principales et chacun des documents constituant ce dRR contient un tableau de GAP qui présente des informations différentes :

- La partie A correspond à la partie de gestionnaire du risque, c'est-à-dire la conclusion finale relative à la décision d'un Etat-membre donné d'autoriser ou non le produit et dans quelles conditions d'emploi. Cette partie est nationale et sera donc différente pour chacun des Etats-membres concernés par la demande d'autorisation. Le tableau de GAP liste tous les usages défendus au niveau national pour l'autorisation du produit ;
- La partie B correspond à l'évaluation du risque. Elle est divisée en sections correspondant aux exigences de données. Chacune de ces sections peut, elle-même, être sous divisée en une partie transversale pour toute la zone ('core') et des parties spécifiques à certains Etats-membres dites addenda nationaux lorsque ces Etats-membres ont des exigences qui ne portent que sur l'évaluation qui leur est propre et qui ne peut pas être couverte directement par l'évaluation transversale. L'évaluation de chaque section reposant sur le principe d'enveloppe du risque, le tableau de GAP présenté dans chacune des sections correspond à la

GAP critique. Une partie B0 est ajoutée pour y intégrer un tableau de GAP consolidé listant l'ensemble de toutes les GAP soutenues dans la zone ;

- La partie C correspond aux informations confidentielles qui sont regroupées à part dans ce document afin qu'elles puissent être facilement écartées des dossiers mis à disposition du public.

Lors de la construction du dossier zonal, il faut s'assurer que le dossier est bien conforme aux exigences en termes de données résidus par rapport aux deux zones européennes (nord et sud) et de données d'efficacité par rapport également aux zones EPPO (voir le détail dans la section ci-dessous « Le contenu du dossier : les études à produire »). Il faut prendre connaissance des dernières mises à jour des exigences de chaque Etat-membre. Elles sont normalement listées en annexe de documents guides que préparent les comités de pilotage de chaque zone.

Les addendas nationaux peuvent générer des retards dans la mise en œuvre des 120 jours pour la délivrance des autorisations par les Etats-membres concernés ou pour les reconnaissances mutuelles, mais ils doivent permettre que l'évaluation soit considérée complète par chaque Etat-membre et éviter des décisions de refus. A cela s'ajoutent des divergences d'interprétation ou de méthodologie entre évaluateurs. Les consultants réglementaires sont généralement au fait des dernières évolutions sur les méthodologies acceptées par certains Etats- membres et pas par d'autres.

Parmi les exigences nationales, des exigences spécifiques à l'obtention de la mention abeille s'appliquent en France. Ces exigences spécifiques sont détaillées dans les diverses notes disponibles sur le site de l'Agence.

<https://www.anses.fr/fr/content/documents-relatifs-aux-autorisations-de-mise-sur-le-march%C3%A9-amm-des-produits>

Par défaut, les VTR établies pour la substance active au niveau européen doivent être utilisées pour l'évaluation des risques du produit. Si le demandeur propose d'utiliser des valeurs différentes, il doit fournir une justification très robuste et les données nécessaires pour l'étayer.

En ce qui concerne des produits de biocontrôle, il faut s'assurer que les substances actives ne sont pas candidates à la substitution et donc qu'aucune évaluation comparative n'est nécessaire. L'exemple du cuivre montre que des substances d'origine naturelle et utilisées en agriculture biologiques peuvent être des candidates à la substitution.

Exigences administratives

Les exigences administratives sont propres à chaque Etat-membre et il convient de se conformer rigoureusement aux instructions.

En France, en particulier, l'étape de recevabilité impose une grande rigueur pour se conformer exactement aux instructions de l'ANSES. Chaque demande relative à une AMM s'accompagne d'un formulaire Cerfa déterminant l'objet de la demande et de l'ensemble des documents listés dans la notice Cerfa N° 52173#03. Les formulaires et notices Cerfa doivent être directement téléchargés du site de l'ANSES pour s'assurer de toujours travailler avec la dernière version à jour.

- <https://www.anses.fr/fr/content/documents-relatifs-aux-autorisations-de-mise-sur-le-march%C3%A9-amm-des-produits>
- <https://www.formulaires.service-public.fr/gf/getNotice.do?cerfaNotice=52173&cerfaFormulaire=15722>

La présentation des documents composant la demande doit exactement correspondre à la nomenclature prévue par l'ANSES dans la notice explicative Cerfa N° 52173#03. Chaque document requis doit être présent et intitulé rigoureusement comme indiqué (colonne « Pièces » ci-dessous et annexe III de la notice). Si une des pièces à fournir est sans objet, il est recommandé de soumettre tout de même un document simple reprenant l'intitulé de la pièce et la justification selon laquelle aucun document spécifique n'est requis.

Extrait des pièces à fournir pour une demande d'AMM en France

Notice Cerfa N° 52173#03 relative aux demandes d'AMM

1. Demande d'autorisation de mise sur le marché

Famille de pièces	Pièces	Observations
1A. Lettre de demande	1A.1 Lettre de demande	Description de la demande.
	1A.2 Preuve du paiement	
1B. Formulaires	1B.1 Formulaire relatif à une autorisation de mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique, adjuvant ou produit mixte	Formulaire daté et signé, ou soumis via le téléservice DPhy. Ce formulaire est complété avec les usages demandés en France exprimés selon le catalogue national des usages phytopharmaceutiques.
	1B.2 Formulaire de composition intégrale	Formulaire daté et signé.
1C. Attestations	1C.2 Attestations croisées substance active (fourniture et d'approvisionnement) ou attestation d'origine	Attestation datée et signée mentionnant le nom du produit ainsi que le nom du notifiant de la source, le ou les adresses des fabricants et les sites de fabrication concernés. Les attestations sont à fournir par substance active et par origine (voir modèle en annexe III).
1E. Evaluation comparative	1E.1 Eléments relatifs à l'évaluation comparative	Le cas échéant lorsque le produit contient une substance active candidate à la substitution.
1F. EPI	1F.1 Proposition du demandeur concernant les EPI	Les éléments relatifs aux EPI sont inclus dans le chapitre dédié de la partie A du dossier soumis par le demandeur si la France est zRMS, ou dans un <i>addendum</i> national si la France n'est pas zRMS.
1G. Projet d'étiquette	1G.1 Projet d'étiquette	A fournir en français et au nom du produit.
	1G.2 Description de l'emballage et du conditionnement	Pour les gammes « amateur » fournir les fiches techniques avec les schémas des emballages revendiqués à l'échelle réelle.
1H. FDS selon le Règlement (CE) N° 1907/2006 incluant la classification selon le Règlement (CE) N°1272/2008	1H.1 FDS du produit	
	1H.2 FDS des substances actives et des coformulants	Si plusieurs fournisseurs sont référencés pour un même coformulant, ils sont précisés dans le formulaire de composition intégrale et toutes les FDS sont à fournir. Les informations reportées dans les FDS doivent être cohérentes avec les informations reportées dans le formulaire de composition intégrale (n° CAS de(s) la substance(s) ...).
1P. Liste des études pour la protection de données	1P.1 Liste des études pour la	Fournir la liste figurant en annexe V sous un format compatible avec Excel

Le contenu du dossier : les études à produire

Le détail des exigences en matière de données à soumettre dans le dossier d'approbation d'une nouvelle substance active et un dossier d'autorisation de produit est donné dans les règlements RUE/283/2013 et RUE/284/2013. Les deux documents de communication de la Commission 2013/C 95/01 et 2013/C 95/02 listent les méthodes d'essai et les lignes directrices disponibles en 2013 pour chaque point des exigences de données. Ces listes sont toujours valides et très utiles même si de nouveaux documents ont été publiés depuis.

Les liens pour trouver les méthodes de test et les documents d'orientation figurent dans la liste au début de ce document.

Considérations générales

Ces règlements précisent les exigences suivantes :

« 1.5. Les informations doivent comprendre un rapport exhaustif et impartial des études menées ainsi que leur description complète. Il n'est pas nécessaire de fournir ces informations si l'une des conditions suivantes est remplie :

a) la fourniture des informations n'est pas nécessaire du fait de la nature du produit ou des utilisations qui en sont proposées, ou elle n'est pas nécessaire d'un point de vue scientifique ;

b) la fourniture des informations est techniquement impossible.

Dans un cas comme dans l'autre, une justification doit être fournie. »

Dans le cas où la donnée peut être produite, l'exigence sur chaque point peut être satisfait de plusieurs façons :

- Réaliser une étude et la soumettre en tant propriétaire des données ;
- Se référer à une étude ne bénéficiant pas de protection de la donnée ;
- Obtenir une lettre d'accès d'une autre entreprise ayant déjà réalisé l'étude ou une étude équivalente qui bénéficie toujours de protection (peu probable pour un dossier de nouvelle substance active) ;
- Justifier que l'étude n'est pas pertinente pour le produit ou l'usage.

Les données de suivi (monitoring) ne sont pas exploitables d'un point de vue statistique et ne peuvent donc pas être utilisées pour satisfaire aux exigences de données et valider une absence de risque. Ces données sont en revanche demandées pour identifier des risques potentiels. L'absence de détection dans des monitorings robustes pourrait simplement permettre de conforter une évaluation favorable.

Il est important de bien prendre en considération les remarques de la partie introductive de ces règlements RUE/283/2013 et RUE/284/2013, en particulier sur les matériels d'essais puisque les études pourraient être invalidées si elles ne respectent pas ces critères.

Conformément à ces textes, les essais et analyses doivent être effectués conformément aux principes de bonnes pratiques de laboratoires (BPL) fixés dans la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil lorsqu'ils ont pour but de recueillir des données sur les propriétés intéressant la santé humaine et animale ou l'environnement et sur la sécurité dans ces domaines.

Quelques études physico-chimiques sont réalisées avec la substance active purifiée et d'autres avec des substances chimiques radio marquées. Les essais au champ sont réalisés avec le produit formulé. Mais la plupart des études sont réalisées avec la substance active fabriquée (c'est-à-dire sous sa forme en sortie d'usine). Dans ces cas, le matériel d'essai utilisé doit être conforme aux spécifications définies.

Certains tests peuvent ne pas être pertinents ou réalisables lorsque la substance active est un mélange. En effet, certains tests nécessitent un radio-marquage qui ne peut pas être utilisé sur un mélange car, par exemple, il ne fournit pas une indication fiable du devenir pour les études dans l'environnement (comme indiqué dans le Guide de l'ECHA sur l'application des critères CLP, Annexe II). Pour les mélanges, il faudra alors déterminer un ou des marqueurs de la substance active et ces tests seront réalisés sur ces marqueurs, en fonction de leur faisabilité. Ceci doit être discuté au préalable avec les laboratoires qui superviseront les études et/ou les autorités compétentes.

« Si des études sont effectuées avec une substance active fabriquée en laboratoire ou dans une installation pilote, elles doivent être répétées avec la substance active fabriquée sur le site industriel,

sauf si le demandeur prouve que la matière d'essai utilisée est fondamentalement la même aux fins des essais toxicologiques, pathologiques, écotoxicologiques, environnementaux et sur les résidus, et de l'évaluation de ces aspects. En cas de doute, il y a lieu de présenter des études de recoupement permettant de trancher quant à l'éventuelle nécessité de répéter les études.

Si des études sont effectuées avec une substance active de pureté différente, contenant différentes impuretés ou affichant des teneurs en impuretés différentes par rapport aux spécifications techniques, ou si la substance active est un mélange de composants, l'importance des différences doit être explicitée à l'aide de données ou d'une argumentation scientifique. En cas de doute, des études appropriées effectuées avec la substance active fabriquée à des fins de production commerciale doivent être présentées afin de pouvoir trancher.

Dans le cas d'études dans lesquelles le dosage s'étend sur une certaine période (études à doses répétées, par exemple), le même lot de substance active doit être utilisé, si la stabilité le permet. Si une étude comporte l'utilisation de doses différentes, la relation entre la dose et l'effet nocif doit être décrite. »

En résumé, l'approche la plus simple est de réaliser les études avec les lots de production ayant servi à établir les spécifications. Le lot le plus concentré en principe actif sera *a priori* le plus toxique et sera utilisé pour réaliser les études toxicologiques et écotoxicologiques. Le lot le moins concentré en actif sera *a priori* celui qui produira le moins d'effets et sera utilisé pour les essais d'efficacité. Si ces quantités ne suffisent pas, alors chaque lot utilisé pour réaliser des études ou essais devra être analysé et comparé aux spécifications pour justifier de sa pertinence pour l'essai ou l'étude en question.

Il faut prévoir à *minima* 5 à 10 kg de substance active technique pour réaliser les études.

Le produit formulé doit être moins concentré en composé actif que la substance active fabriquée pour que les études toxicologiques réalisées sur la substance puissent être utilisables dans l'évaluation du produit. Dans le cas contraire, les études devront être répétées.

Enfin, les études sur vertébrés doivent être évitées si possible. L'article 62(1) du RCE/1107/2009 prévoit que « Les essais sur des animaux vertébrés aux fins du présent règlement n'ont lieu que lorsque aucune autre méthode n'est disponible. La répétition d'essais et d'études impliquant l'utilisation d'animaux vertébrés réalisés aux fins du présent règlement est évitée [] ». Cette disposition implique que les études sur vertébrés seront rejetées si elles ne sont pas accompagnées d'une justification de leur nécessité. Il est donc obligatoire de mettre en place une approche par étape pour générer les données qui pourraient nécessiter ces tests, notamment pour l'évaluation de la toxicologie.

En première approche, le dossier doit s'appuyer sur les données issues de la littérature scientifique ainsi que sur des tests *in vitro*. En fonction de ces résultats, si des tests complémentaires sont nécessaires, il faudra d'abord étudier la possibilité de réaliser d'autres tests *in vitro* avant de considérer des tests *in vivo* qui ne seront réalisés qu'en dernier ressort. La décision de mener ces tests devra être discutée avec le RMS et un argumentaire robuste devra être présenté dans le dossier.

Concernant le format des rapports, pour toutes les études qui pourront être utilisées dans plusieurs Etats-membres, notamment aux Etats-Unis et en Europe, il convient d'utiliser le format imposé par l'agence d'évaluation américaine (US EPA) puisqu'aucun format n'est imposé en Union européenne. Le rapport devra spécifier les standards pour les deux régions Etats-Unis (références OTTPS) et Union européenne (références OCDE).

Lorsque des échantillons doivent être prélevés pour des analyses, il est important de consigner toutes les informations nécessaires à la traçabilité et la garantie de la bonne conservation de l'échantillon.

- N° lot
- Date de production
- Date de prélèvement
- Volume / masse
- Date d'analyse
- Analyse

Le contenu du dossier pour chaque section de l'évaluation est détaillé ci-dessous. Dans tous les cas, un package minimum est requis pour décrire la substance active aussi précisément que possible et établir son profil de toxicité et de dégradabilité. Par défaut, il faut *a minima* commencer par réaliser les études suivantes :

- L'analyse de cinq lots pour déterminer les spécifications de la substance active,
- Les études de toxicité aiguë dites « six pack »,
- L'essai de « biodégradabilité facile » (ready biodegradation study) qui, en fonction de ses résultats, pourrait suffire pour les exigences relatives au devenir dans l'environnement, quelques études d'écotoxicologie, notamment les études de toxicité aiguë orale et contact sur l'abeille et les études de toxicité sur daphnie, algue en eau douce et vers de terre.

Ce premier paquet d'études peut être réalisé non BPL pour établir le profil de la substance et la stratégie du dossier qui sera présentée lors de la réunion de pré-soumission au RMS.

Les analyses des propriétés physico-chimiques sont également à réaliser dans tous les cas.

En fonction des résultats, des méthodes d'analyse devront ensuite être développées dans les différentes matrices concernées par des études pour la réalisation de ces études. En fonction du profil de la substance active et du produit, des discussions pourront être nécessaires avec les laboratoires pour adapter les protocoles d'essais standards. Les tests de physico-chimie et des tests préliminaires tels que la stabilité dans l'eau sont nécessaires dans cette optique.

Revue de la littérature scientifique selon les lignes directrices de l'EFSA

Conformément au point 5 de l'article 8 du RCE/1109/2007, le dossier d'approbation doit contenir une revue de la littérature scientifique disponible sur la substance active (section 9 de la partie substance du dossier et section 11 de la partie produit du dossier) publiée dans les 10 années précédant la soumission du dossier. Cette revue de la littérature scientifique doit suivre les règles établies dans le document guide EFSA '*Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substance under Regulation (EC) No 1107/2009 - EFSA Journal 2011; 9(2):2092*'. L'objectif, pour les autorités, est d'identifier les effets secondaires non intentionnels sur la santé, sur l'environnement et sur les espèces non visées de la substance active et de ses métabolites pertinents.

En parallèle, cet exercice pourra également permettre de soutenir le dossier si suffisamment de documents sont disponibles pour argumenter en faveur de la non soumission d'études.

Une première version de cette revue bibliographique sera préparée au démarrage de la construction du dossier, au moment où la 'data gap analysis' (DGA) sera faite. Elle devra être mise à jour juste avant la soumission du dossier.

Ce travail s'effectue à partir de bases de données spécifiques reconnues auxquelles le demandeur devra montrer les droits d'accès par respect des lois de copyright (paiement des licences ou partenariat de recherche avec un établissement ayant accès à une de ces bases). La stratégie de recherche se base sur des mots clés choisis pour leur pertinence à décrire de manière spécifique la substance et des mots techniques en lien avec les exigences de données.

Ces mots clés se centrent sur les aspects toxicologiques, écotoxicologiques et sur le devenir dans l'environnement. Le choix de chaque mot clé doit être justifié pour montrer à l'évaluateur que la recherche n'est pas biaisée et qu'aucun effet non intentionnel n'est caché. Il faut donc une bonne compréhension de sa substance et du projet pour choisir ces mots clés.

Les mots clés relatifs à la substance active doivent permettre d'investiguer le plus largement possible ce qui caractérise la substance active afin de pouvoir répondre à un maximum de questions sur celle-ci. Ces mots seront par exemple, le nom de la substance, la famille à laquelle appartient le composé actif, les noms d'impuretés présentes dans la substance active pour déterminer si elles seraient pertinentes d'un point de vue (éco)toxicologique, des mots expliquant l'origine de la substance active.

Les mots techniques relatifs aux exigences de données pourront inclure 'toxic*', 'daphnia', 'bee', 'skin', 'irritation', 'exposure', 'in vitro', etc.

Avec plusieurs itérations de recherche, le pool initial d'études est trié pour ne conserver que les documents pertinents et fiables selon les critères définis dans le document guide de l'EFSA. Pour chaque document non conservé dans la sélection, une justification doit être apportée.

Dossier biologique, efficacité

Pour l'approbation de la substance active, dans la partie du dossier sur la substance active, des résultats préliminaires peuvent suffire. Le mode d'action doit être étudié mais une connaissance approfondie n'est pas obligatoire. Les données ou informations disponibles sont fournies sous forme de déclaration et non de rapport d'étude. La description du mode d'action sera reprise ainsi qu'une synthèse très générale des résultats d'efficacité confirmant que l'usage revendiqué est cohérent avec ces résultats, tant concernant la revendication que la dose d'effet.

En revanche, bien que des essais préliminaires en laboratoire ou en micro-parcelles sont acceptables, il est nécessaire de soumettre des données en champ, ou dans les conditions revendiquées, avec une formulation effectivement testée. Sans ces quelques données en champ, il est peu probable que la GAP revendiquée soit validée et donc l'approbation accordée.

Dans le dossier de la formulation représentative ou pour un dossier d'AMM produit, un paquet biologique complet doit être soumis. Ces données doivent permettre d'évaluer le niveau, la durée et l'uniformité des effets attendus du produit par comparaison avec des produits de référence appropriés. Le dossier doit permettre d'évaluer la nature et l'ampleur des avantages que procure l'utilisation du produit.

Les essais doivent être conformes aux normes de l'Organisation européenne et méditerranéenne pour la protection des plantes (OEPP). Ces documents peuvent être consultés sur le site <http://pp1.eppo.int/>. Les normes OEPP de la série PP1 décrivent comment évaluer l'efficacité des produits phytopharmaceutiques. La série contient des normes générales et des normes spécifiques. Les normes spécifiques doivent être utilisées avec les normes générales correspondantes et vice versa.

En termes de protocoles, le dispositif des essais d'efficacité doit présenter au moins trois modalités : témoin non traité, produit de référence, et produit testé. Ils doivent être réalisés au minimum sur deux périodes de végétation en multi-local. Un point de vigilance important est d'intégrer suffisamment de répétitions dans chaque essai, au minimum 4 répétitions pour permettre une analyse statistique avec une méthode déjà éprouvée par les autorités.

L'analyse des effets des facteurs de l'environnement sur l'efficacité du produit, comme les précipitations, doit être présentée. Cette analyse est d'autant plus importante pour des produits de

biocontrôle dont les résultats des essais d’efficacité pourraient être variables. Le travail préliminaire de R&D, pour acquérir la connaissance produit, doit permettre d’apporter ces éléments.

Si les recommandations d’emploi du produit conseillent l’association avec un autre produit ou un adjuvant, comme il est fréquent avec les produits de biocontrôle, des informations doivent être données quant au résultat escompté. Il faut, dès lors, ajouter des modalités à certains essais pour générer ces données.

En termes de répartition géographique, les essais doivent être produits pour chaque zone climatique OEPP en fonction des Etats-membres ciblés par la demande d’autorisation. Il faut produire un package d’essais par zone. L’idée est de produire des données représentatives des régions et de l’éventail de conditions susceptibles d’être rencontrées. Il est possible d’argumenter sur la comparabilité des situations entre deux régions pour éviter la répétition des essais, mais cet argumentaire doit être solide et documenté.

EPPO Climatic Zones and EU Authorisation Zones



Zones of comparable climate in the EPPO region as defined in EPPO Standard PP 1/241 *Guidance on comparable climates for the purposes of efficacy evaluation trials on plant protection products*. The borders are intentionally broad indicating that there is an area of gradual change in climate between the zones proposed

En termes de nombre d’essais, il faut par défaut prévoir 6 à 15 essais par usage et par zone climatique.

Nombre d’essais d’efficacité BPE recommandé pour les produits conventionnels

OEPP - PP1/226(3) - Number of efficacy trials - <https://pp1.eppo.int/standards/PP1-226-3>

Table 1. Basic number of direct efficacy trials in an area of similar conditions required (for further explanation, see bullet points in the section ‘Reduced number of trials’)	
	Fully supportive results required
Major pest on major crop	10 (range 6–15)
Minor uses	3 (range 2–6)
Major pest; protected conditions	6 (range 4–8)

Nombre d’essais BPE recommandé pour les produits faible risque

OEPP - PP1/296(1) - Principles of efficacy evaluation for low-risk plant protection products

<https://pp1.eppo.int/standards/PP1-296-1>

Table 1. Minimum number of direct efficacy trials in an area of similar conditions required for low-risk plant protection products	
	Fully supportive results required
Major pest (group*) on major field crop (group*)	6
Major pest; protected conditions	4
Other uses	3

*See Section 9 'Extrapolation'.

Il convient de rappeler que la réglementation EU ne connaît pas la notion de produit de biocontrôle. Les exigences de données pour le dossier biologique à prendre en considération sont donc possiblement celles applicables aux produits à faible risque.

Ce paquet réduit ne peut être présenté qu'une fois que la substance est déjà approuvée et reconnue comme faible risque. Donc au moment de la soumission du dossier d'approbation, le paquet à soumettre pour la formulation représentative doit en théorie suivre les règles générales en termes de nombre d'essais. Cette position, relativement conservatrice, peut également permettre d'assurer la recevabilité de suffisamment d'essais considérant que les efficacités sont souvent variables avec des produits de biocontrôle. Il est donc raisonnable de viser 10 essais par usage et par zone climatique. Lors de la planification du programme d'expérimentation, il faut prévoir une marge de sécurité pour tous les essais non exploitables : prévoir le double d'essais paraît raisonnable.

En pratique, considérant le nombre d'essais non exploitables avec des produits de biocontrôle, il faut prévoir beaucoup plus d'essais dans le programme de travail que le minima requis dans les dossiers réglementaires.

Pour les essais de justification de la dose et de la GAP, il serait recommandé de prévoir au moins 3 essais par usage, pour chaque zone EPPO, pour chaque formulation, et de doubler ce chiffre pour couvrir les pertes d'essais non exploitables. Les essais préliminaires peuvent être demandés notamment pour justifier la dose.

Les observations effectuées sur les différents essais doivent permettre d'évaluer le risque de phytotoxicité. Dans le cas des herbicides, des essais spécifiques additionnels doivent être réalisés avec deux fois la dose recommandée.

A *minima*, des données de laboratoire et la bibliographie sur les risques d'apparition d'une résistance doivent être soumises.

En fonction des usages défendus, des essais visant à déterminer les effets sur les processus de transformation doivent être réalisés.

Les rapports d'essais d'efficacité sont généralement les derniers disponibles avant la soumission d'un dossier. Ils peuvent donc être un facteur retardant la soumission. Dans le cadre d'une demande d'approbation, les autorités peuvent avoir de la flexibilité sur la soumission des rapports finaux. Avec accord du RMS, il peut être considéré de ne soumettre que les données intermédiaires et demander la soumission des rapports complets dans un deuxième temps. De manière générale, l'évaluation commence en effet par la partie substance active du dossier avant de se porter sur la partie formulation représentative. Ce report doit être validé en réunion de pré-soumission.

Identité, caractérisation

La substance active est l'élément chimique ou le mélange des éléments chimiques responsables de l'activité et leurs composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, y compris toute impureté résultant inévitablement du procédé de fabrication. On parle de substance active pure lorsqu'on se réfère uniquement à la fraction des composés responsables de l'activité et de substance active de qualité technique (Technical grade active substance, TGAS) lorsqu'on se réfère au produit final issu du procédé de fabrication contenant les impuretés.

Le TGAS doit être caractérisé pour un minimum de 98% de poids sec et aussi proche que possible de l'intégralité du mélange technique. Les composés présents dans le mélange à 1 g/kg ou plus sont qualifiés d'impuretés significatives et doivent être identifiés, dosés et déclarés. Les composés ayant des propriétés toxicologiques, écotoxicologiques ou environnementales indésirables sont qualifiés d'impuretés pertinentes et doivent également être identifiés, dosés et déclarés même si leur teneur est inférieure à 1 g/kg. La pureté en substance active et les niveaux des impuretés figureront dans le règlement d'approbation. Ils définissent l'approbation et les produits contenant cette substance active devront respecter ces teneurs.

Les analyses permettant d'identifier les différents composés et leur teneur ne sont pas en soi des études. Il s'agit du travail préliminaire que l'entreprise doit conduire pour développer puis figer son procédé de fabrication. Les informations sont donc essentiellement déclaratives et basées sur des analyses des lots de production.

- Identité du producteur
- Nom commun proposé ou accepté par l'ISO pour la substance active et synonymes
- Dénomination chimique (nomenclature de l'UICPA et des CA)
- Numéros de code de développement du producteur
- Numéro CAS, numéro CE et numéro CIMAP
- Formule moléculaire et structurelle, masse molaire
- Méthode de fabrication (descriptif complet)
- Spécification de la pureté de la substance active exprimée en grammes par kilogramme (g/kg)
- Identité et teneur des additifs et des impuretés
- Profil analytique des lots de production

La définition de la substance active et de la substance active de qualité technique (Technical grade active substance, TGAS) est une étape clé du processus d'approbation. Une définition et une description sans équivoque doivent être fournies. Le ou les composants responsables de l'activité biologique doivent être clairement identifiés. Il est impératif de figer la définition de l'identité et de la caractérisation de la substance active avant de commencer à construire le dossier d'approbation.

Toute modification de la composition ou des propriétés de la substance active, due par exemple à des améliorations du procédé de fabrication, aura un impact sur l'ensemble des données produites. En effet, comme expliqué plus haut dans les considérations générales, pour que les études soient recevables, il faut montrer que les lots de production utilisés respectent les spécifications.

Dans le cas de mélange, des marqueurs du composé actif doivent être déterminés pour pouvoir réaliser des études (éco)toxicologiques. Ils doivent être suffisamment spécifiques.

La revue de la littérature scientifique relative à cette section se concentrera sur les effets potentiellement indésirables des métabolites connus et des métabolites non identifiés.

Les spécifications sont établies à partir de l'analyse de cinq lots représentatifs issus des installations de « production à l'échelle industrielle récente et actuelle ».

- Récente : ces lots doivent être produits dans les cinq ans avant la soumission du dossier,
- Représentatifs : il convient que la production de ces lots s'étale sur une période de six mois. Sur une période plus courte, la représentativité des lots peut être remise en question par l'évaluateur.

Des échantillons sont prélevés sur ces cinq lots et analysés. Pour chaque composé, la teneur minimale, maximale et la moyenne des analyses doivent être reportées. Sur cette base, le demandeur propose des spécifications, c'est-à-dire une teneur et un segment de variation de cette teneur pour chacun des composés. La méthode statistique utilisée doit être expliquée. En Europe, il semble que la moyenne plus trois écarts-types soit la règle qui s'impose par défaut. Si les segments de variation sont trop larges, ce qui assure que les productions seront toujours conformes, ils pourraient être refusés par les autorités car présentant trop de variations pour l'évaluation du risque.

Le procédé de fabrication doit être suffisamment stable. Au contraire, des spécifications très resserrées pourraient maintenir des génériques hors du marché mais ce manque de variabilité augmente le risque d'une production non conforme ou des difficultés à faire autoriser une nouvelle source. Au demandeur de trouver l'équilibre et de l'argumenter auprès des autorités.

Il n'est pas toujours possible d'identifier, d'isoler et de quantifier tous les composés. Pour les composés inertes, des regroupements sont possibles, en particulier pour les mélanges complexes souvent retrouvés avec les substances actives biocontrôles. La réglementation a prévu cette dimension particulière de ce type de produit par rapport aux substances chimiques synthétisées : « Pour les extraits végétaux et les substances sémi-chimiques (telles que les phéromones), des dérogations dûment justifiées peuvent être accordées. »

Comme toujours, l'approche proposée doit être argumentée. Il faut montrer que l'évaluation sera couverte, en particulier les lots ayant servis à réaliser les études (eco)toxicologiques couvriront les spécifications proposées. Le document guide sur les extraits de plantes propose une ouverture pour les extraits qui ne sont pas encore décrits dans la littérature ou déjà connus car utilisés à d'autres fins. Il propose qu'un seuil de 10% ou 10 g/kg soit retenu pour déterminer les impuretés significatives avec le total des composés identifiés et quantifiés représentant 80% de la masse, sans que les méthodes n'aient besoin d'être validées.

Les spécifications sont un sujet essentiel à valider en réunion de pré-soumission avec le RMS. Des études non BPL réalisées sur des lots pilotes doivent permettre de déterminer les éléments à présenter lors de cette réunion :

- Pureté de l'actif,
- Ratios éventuels des composés actifs,
- Variabilité des spécifications,
- Parmi les impuretés non pertinentes, identifier les composés d'intérêt et proposer les regroupements.

Chaque site de production doit être déclaré individuellement car le profil d'impuretés est susceptible de varier d'un site à l'autre.

Donc l'approbation correspond à l'ensemble suivant :

- Une substance active donnée et ses spécifications,
- Un procédé de fabrication,
- Une liste exhaustive des sites de fabrication avec le profil d'impureté de chacune.

De nouveaux sites de fabrication peuvent faire l'objet de demande d'ajout à tout moment. Pour ce faire, un dossier d'équivalence à la source initiale est soumis à évaluation. Il correspond à une analyse de cinq lots de la nouvelle source démontrant que les spécifications seront respectées.

Principes de l'équivalence de source :

- En premier niveau, une comparaison des teneurs de chaque composé est faite entre les lots de références et les nouveaux lots. Il faut que tout nouveau site ou procédé de fabrication respecte la teneur minimale en principe actif, qu'aucune nouvelle impureté ne soit générée et que les teneurs maximales en impuretés ne soient pas augmentées. Les spécifications définies au départ doivent être assez souples pour le permettre ;
- En deuxième niveau, si l'évolution de ces teneurs ne respecte pas ces règles, alors il faut faire une analyse toxicologique et écotoxicologique (éventuellement de nouvelles études notamment sur de nouvelles impuretés) pour valider que les profils ne sont pas pires cas par rapport à la référence initialement autorisée.

Le procédé de fabrication peut être modifié à tout moment durant la vie de la substance active à condition qu'un dossier démontrant que les spécifications seront toujours respectées soit validé avant la mise en production selon ce procédé modifié. Cela correspond à un dossier d'équivalence.

De même, s'il est nécessaire d'initier les études avec des lots d'un site de production pilote, c'est-à-dire que le procédé de fabrication est globalement figé mais que la montée en échelle jusqu'à la dimension commerciale est en cours, une analyse de cinq lots devra être réalisée avec des lots commerciaux et être équivalente à l'analyse des cinq lots issus de la production pilote. Il faut un degré de confiance suffisant que la montée en échelle n'engendrera pas de modifications significatives qui conduiraient à ce que les cinq lots pilotes ne satisfassent pas les spécifications.

Considérant le cas des petites entreprises du biocontrôle qui composent entre la quantité de travail de R&D et les échéances, si des travaux se poursuivent pour améliorer ce procédé de fabrication après qu'il ait été figé pour pouvoir initier les études, il faut analyser, au cas par cas, si les changements envisagés pourraient conduire à une modification des spécifications (par exemple, modification des matériaux primaires).

Propriétés physiques et chimiques

Cette section ne présente pas de difficulté particulière. L'ensemble des données listées dans les RUE/283/2013 pour la substance et RUE/284/2013 pour la formulation représentation ou le produit doivent être soumises.

Concernant les données substance active, plusieurs études sont réalisées sur de la substance active pure :

- Point de fusion et point d'ébullition ;
- Pression de vapeur, volatilité ;
- Aspect (état physique, couleur) sur la substance purifiée en plus de la substance fabriquée ;
- Spectres ultraviolet/visible (UV/ VIS), infrarouge (IR), résonance magnétique nucléaire (RMN) et spectrométrie de masse (SM) ;
- Coefficient de partage n-octanol/eau ;
- Tension superficielle.

La substance est considérée comme pure à partir de 98 %. Pour ces études, la substance active peut être produite par un procédé qui ne correspond pas au procédé de fabrication décrit dans le dossier

pour la commercialisation. En effet, la forme pure de la substance active n'est que théorique. Elle ne sera jamais utilisée sous cette forme dans le cadre de la commercialisation. Donc dans le cas d'une substance biocontrôle qui serait, par exemple, issue d'une extraction ou d'une fermentation résultant en un mélange complexe, la substance active purifiée pourrait être produite pour ces études à partir d'un processus de synthèse chimique.

Concernant le produit, plusieurs études sont réalisées avant et après stockage. Concernant les études de stabilité au stockage, il convient de commencer par l'étude accélérée deux semaines à 54 °C. En fonction des résultats, d'autres études pourront être nécessaires à d'autres températures (intermédiaire 30 °C, températures froides). En parallèle, il faut réaliser l'étude deux ans à température ambiante (20 °C). Dans le cadre de ces différentes études de conservation, si des impuretés pertinentes ont été identifiées dans le TGAS, elles doivent être mesurées avant et après stockage.

Méthodes d'analyses

Pour le dossier d'approbation d'une substance active qui doit satisfaire les exigences de la Partie A du RUE/208/2013 (substances chimiques), des méthodes d'analyse doivent être développées, d'une part, pour la production des données préalables à l'approbation pour doser les composants du TGAS et réaliser les dosages dans les différentes matrices concernées par des études tox- et ecotoxicologiques et, d'autre part, pour le contrôle et la surveillance postérieurs à l'autorisation, avec les monitorings et le respect des limites maximales de résidus (LMR).

Pour un dossier produit, y compris la formulation représentative du dossier d'approbation, les méthodes présentées pour la substance active seront également utilisées pour le produit si le dossier montre qu'elles peuvent aussi être appliquées. Des méthodes additionnelles, spécifiques au produit devront être développées si sa formulation contient des coformulants pertinents.

Méthodes à développer pour identifier et doser :

- La substance active ou les marqueurs de la substance active ;
- Chaque impureté significative du TGAS ;
- Chaque impureté pertinente du TGAS ;
- Tout coformulant pertinent dans la formulation du produit ;
- Chaque métabolite pertinent ;
- Chaque composant de la ou des définitions du résidu pour tous les différents compartiments de l'environnement (sol, eaux souterraines, eaux de surface et air), des végétaux et des tissus et liquides organiques.

Chaque méthode doit être validée de manière indépendante. Le descriptif complet des méthodes ainsi que les validations doivent être soumis dans le dossier.

Deux documents guides expliquent les critères à valider pour développer et valider ces méthodes :

- SANCO/3030/99 rev.5 pour les méthodes d'identification et de quantification des composants du TGAS.
- SANTE/2020/12830 rev.1 pour les méthodes nécessaires aux données résidus tant pour l'évaluation du risque que pour les suivis post-homologation.

Si une demande d'inscription à l'annexe IV du RCE/306/2005 est soumise pour que la substance active soit exemptée de Limite maximale de résidus (LMR), un argumentaire pourrait justifier de la non-soumission des méthodes d'analyses relatives aux résidus. Dès lors, aucune donnée de surveillance n'est requise en l'absence de définition des résidus.

Si l'exemption de LMR n'est pas certaine, le document guide sur les 'botanicals' (SANCO/11470/2012–rev. 8) indique que des données résidus ne seraient tout de même pas nécessaires s'il est montré qu'il est peu probable qu'il y ait des résidus sur les denrées traitées ou qu'il est peu probable que les niveaux de résidus dépassent les niveaux d'exposition naturelle et que ces résidus ne sont pas pertinents d'un point de vue toxicologique. Des argumentaires suffisent à le justifier, il n'est pas nécessaire de soumettre des études.

Ce même document indique tout de même que pour les extraits de plantes qui ne sont pas des denrées alimentaires, bien qu'existant dans l'environnement, des informations sont nécessaires sur la nature et l'importance des résidus en substance active dans les plantes et les denrées transformées pour l'évaluation du risque consommateur. Les autres exigences relatives aux données résidus pourraient être satisfaites par des argumentaires et les méthodes d'analyses correspondantes ne seraient pas nécessaires.

Par ailleurs, un argumentaire basé sur des données quantitatives pourrait également justifier que les méthodes d'analyse dans l'environnement ne sont pas inutiles s'il prouve que le niveau naturel en substance active est supérieur à la quantité apportée par l'utilisation du produit selon les usages décrits dans le tableau de GAP. Cette approche correspond à la méthodologie recommandée de manière globale par le document guide sur les substances semio chimiques (SANTE/12815/2014 rev. 5.2) pour toute l'évaluation de ces substances et produits.

Dans le cas des micro-organismes (Partie B du RUE/283/2013), les méthodes listées dans les exigences de données doivent être soumises. De même que pour les substances répondant aux exigences de la partie A, des méthodes doivent être développées pour générer les données pré et post approbation. Concernant les données préalables à l'approbation, les méthodes permettent d'analyser la conformité des lots de fabrication de « l'agent microbien de lutte antiparasitaire fabriqué » (« AMLA fabriqué ») avec la spécification établie et de réaliser les dosages dans les différentes matrices concernées par des études toxicologiques- et écotoxicologiques. Concernant les étapes post-approbation et post-autorisation, les méthodes serviront, comme plus haut, au contrôle et à la surveillance, avec notamment les résidus sur les cultures.

Etudes de toxicologie et métabolisme

La stratégie d'essais pour l'évaluation de la toxicologie doit être discutée avec le RMS.

Les études sont réalisées sur le TGAS. Si possible, il est conseillé de réaliser l'ensemble des études avec le même lot, idéalement un des cinq lots analysés pour fixer les spécifications. Si plus d'un lot doit être utilisé, ils doivent tous être intégralement caractérisés. Une comparaison des profils des différents lots utilisés pour constituer le dossier doit être soumise. Les lots utilisés pour les études de toxicologie doivent représenter le pire cas sur le plan toxicologique en comparaison avec les autres.

Les VTR suivantes doivent être fixées pour permettre l'évaluation du risque :

- DJA (dose journalière acceptable) = ADI (Acceptable Daily Intake)
- NAO (niveau acceptable d'exposition de l'opérateur) = AOEL (Acceptable Operator Exposure Level)
- NAO aigu = aAOEL

Si les tests de toxicité montrent une absence d'effet adverse ou de très faibles effets, il est possible d'argumenter pour ne pas avoir à fixer de VTR.

Une fois les VTR établies pour la substance active, une évaluation du risque est conduite pour l'exposition des opérateurs, travailleurs, personnes présentes et résidents. En cas d'utilisation recommandée avec un adjuvant, l'évaluation doit porter sur le mélange. Les niveaux d'exposition sont estimés à l'aide de modèles (EFSA en première approche, ainsi que UPJ si un usage amateur en France

est défendu, et le modèle allemand) puis comparés au NAEQ. En première approche, les paramètres par défaut des modèles seront utilisés, notamment la valeur d'absorption dermique. Si le risque n'est pas acceptable selon cette première modélisation, des études seront nécessaires pour affiner le risque.

L'évaluation doit être réalisée sur la substance active et sur les impuretés et métabolites pertinents. Puisqu'il est interdit de réaliser des études sur vertébrés avec des produits, aucune étude de toxicologie ne sera générée pour la formulation représentative et les futurs dossiers d'autorisation des produits. La classification des produits est établie par calcul à partir des données propres à la ou les substances actives et aux coformulants. Néanmoins, si le classement obtenu est inacceptable, des tests *in vitro* complémentaires peuvent être réalisés avec le produit.

Si possible, les études devraient être conduites avec du TGAS où la substance active et les métabolites pertinents auront été radio-marqués.

Études de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion chez les mammifères

En anglais : ADME (Adsorption, Distribution, Metabolism and Excretion)

L'objectif principal des études toxicocinétiques est de décrire l'exposition systémique obtenue chez les animaux et sa relation avec les doses et la durée des études de toxicité. Elles permettent d'identifier la voie de dégradation de la substance active dans le sang et les tissus, d'identifier les métabolites concernés et d'acquérir des connaissances sur la cinétique et le métabolisme de tous ces composés. Les résultats permettent ensuite d'interpréter les effets de toxicité observés et de concevoir les études.

Les méthodes de test *in vitro* ne permettent pas de tester des mélanges complexes. Chaque composé doit être testé séparément, la substance active et chacun des métabolites identifiés dans l'analyse des cinq lots.

Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë ont pour objectif de déceler les effets d'une exposition unique à dose levée. Ils font partie des tests incontournables à réaliser. Ils sont classiquement appelés 'six-pack'. Ces tests portent à la fois sur la substance active et sur le produit.

- Toxicité par voie orale
- Toxicité par voie cutanée
- Toxicité par inhalation : test à réaliser uniquement si pertinent
- Irritation cutanée : si le test de toxicité par voie cutanée n'a pas montré d'irritation à la dose maximale du test, il pourrait être argumenté que l'étude n'est pas nécessaire. Sinon, plusieurs options de tests *in vitro* sont à envisager.
- Irritation oculaire : il faut discuter avec le RMS sur la pertinence de réaliser l'évaluation par étapes avec les méthodes décrites dans la communication 2013/C 95/01 ou d'utiliser la méthode de test publiée en 2019 "OECD Test Guideline 492 (Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage)".
- Sensibilisation cutanée : les exigences de données demandent ici un test *in vivo*, l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) ou 'Local Lymph Node Assay (LLNA) study'. A défaut, si ce premier test ne peut être réalisé ou s'il peut être argumenté qu'il ne serait pas conclusif, il faut réaliser un essai sur cobaye. Cependant, si possible, une approche par étape pourrait être proposée au RMS : une analyse QSAR en premier niveau avant de réaliser les tests *in vitro*. Cette approche n'est pas possible avec un mélange.

- A ces six points s'ajoute la phototoxicité.

Les résultats de ces premières études permettront de classer la substance conformément au RCE/1272/2008 dit règlement CLP et de vérifier si les critères faibles risques correspondants sont vérifiés.

Toxicité à court terme

Ces études fournissent des informations sur la quantité de substance active pouvant être tolérée sans provoquer d'effets nocifs et permettent d'évaluer les risques pour la santé survenant à des doses plus élevées. Elles doivent permettre de déceler les effets d'une exposition répétée et d'établir ou d'indiquer notamment la toxicité de la substance, caractériser les effets, leur évolution, les organes ciblés, la relation entre l'effet et la dose, la dose sans effet nocif observé (DSENO).

La première étude obligatoire est le test de toxicité par voie orale à court terme (90 jours) de la substance active pour les rongeurs (rat). Dans cette étude, il est recommandé d'étendre le suivi à un maximum de paramètres, notamment relatifs à la génotoxicité, la toxicité pour la reproduction, la neurotoxicité et le système hormonal. L'absence d'effet peut permettre de justifier de ne pas générer d'autres études sur ces différents critères.

Cette étude coûte cher, il faut prévoir au moins 150 000 € avec le suivi des paramètres de base et 250 000 € avec les paramètres étendus.

En fonction des propriétés de la substance, d'autres tests seront nécessaires. En particulier si elle est volatile, un test par inhalation 90 jours devra être réalisé. Il est généralement requis pour le dossier aux Etats-Unis. Ce test consomme une quantité importante de TGAS donc il faut bien l'anticiper.

Le budget pour cette étude est bien supérieur, il est entre 750 000 € à 1 000 000 €.

Essais de génotoxicité

L'objectif est d'évaluer le potentiel intrinsèque d'un composé à endommager l'ADN ou induire des mutations. L'approche est prévue en trois niveaux :

- tout d'abord, trois essais de mutagenicité *in vitro* doivent être conduits sur la substance active et les métabolites ('Bacterial mutagenicity ('Ames') test', 'Micronucleus test' pour déterminer le potentiel à endommager l'ADN (clastogénicité) et 'Test for gene mutation in mammalian cells' pour déterminer le potentiel à induire des mutations) ;
- études *in vivo* sur cellules somatiques ;
- études *in vivo* sur cellules germinales.

Les résultats aux trois tests *in vitro* déterminent le ou les tests *in vivo* à conduire. Le choix des essais *in vivo* dépendra des paramètres spécifiques à étudier. Il existe diverses méthodes de test. Les résultats sont parfois équivoques et le soutien d'un expert toxicologue sur ce sujet pourra être nécessaire pour déterminer la stratégie de test la plus appropriée.

Toxicité à long terme et cancérogénicité

L'objectif de ces études est de montrer les effets d'une exposition long terme et le potentiel à induire des cancers. Un argumentaire pour ne pas soumettre ces études pourraient être construit à partir de la littérature et des tests précédemment effectués décrits ci-dessus, ADME, toxicité aiguë et 90 jours oral.

Si cette exemption n'est pas possible, ces tests sont longs et coûteux et doivent être largement anticipés : 18 mois sur souris et 2 ans sur rat.

Toxicité pour la reproduction

L'objectif de ces études est de montrer les effets sur la reproduction, le développement et toute preuve d'effets sur le(s) système(s) endocrinien(s). De nouveau, en l'absence d'effet nocif dans les études déjà conduites et en particulier le test 90 jours oral, un argumentaire basé peut justifier l'exemption à soumettre ces études.

Si les études doivent être conduites, il faut prévoir des délais suffisant pour réaliser une étude sur rat sur deux générations.

Études de neurotoxicité

L'objectif de ces études est d'évaluer le potentiel à causer des dommages à la structure, la fonction ou le développement du système nerveux. De nouveau, en l'absence d'effet nocif dans les études déjà conduites et en particulier le test 90 jours oral, un argumentaire basé peut justifier l'exemption à soumettre ces études.

Effets perturbateurs endocriniens

En 2018, les critères définissant une substance comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien ont été introduits dans la réglementation :

- 1) elle présente un effet indésirable chez un organisme intact ou ses descendants, à savoir un changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-)population qui se traduit par l'altération d'une capacité fonctionnelle ou d'une capacité à compenser un stress supplémentaire ou par l'augmentation de la sensibilité à d'autres influences ;
- 2) elle a un mode d'action endocrinien, c'est-à-dire qu'elle altère la ou les fonctions du système endocrinien ;
- 3) l'effet indésirable est une conséquence du mode d'action endocrinien.

Les trois points doivent être vérifiés pour conclure que la substance présente des propriétés de perturbateur endocrinien. Cette évaluation est complexe. Elle se focalise sur les voies œstrogéniques, androgènes, thyroïdiennes et stéroïdogènes. Les tests à conduire ou les argumentaires pour éviter ces études complémentaires, basés notamment sur l'étude 90 jours oral, doivent être discutés avec le RMS.

Résidus

Le porteur d'un dossier doit donc faire la démonstration que :

- L'utilisation du produit n'engendre pas de résidus, autrement dit une situation de non-résidu ;
ou
- Dans le cas où la présence de résidus ne peut être exclue dans les cultures traitées destinées à la consommation humaine ou animale, les résidus sont sans risque pour les consommateurs. Cette analyse est faite au travers de l'évaluation du risque pour le consommateur.

Substances actives ne nécessitant pas de LMR : inscription à l'annexe IV du RCE/396/2005

Si aucun effet adverse n'a été identifié dans les études de toxicité, il sera possible de demander l'inscription à l'annexe IV du RCE/396/2005. Cette démarche devra être initiée au plus tôt pour faciliter la procédure d'approbation et ne pas causer de retard dans la délivrance des premières autorisations. Dans cette hypothèse, l'ensemble des exigences relatives aux résidus ne seront plus pertinentes. Les études requises dans cette section représentent de loin la principale partie du budget.

Les éviter réduit donc le budget considérablement.

Le document guide SANCO/11188/2013 Rev.2 ‘Guidance document on criteria for the inclusion of active substances into Annex IV of Regulation (EC) N° 396/2005’ explique les règles de décision et les critères sur lesquels se basent les experts des Etats-membres pour décider d’inclure une substance à l’annexe IV du RCE/396/2005. Ces critères sont résumés dans le schéma ci-dessous issu du document guide.

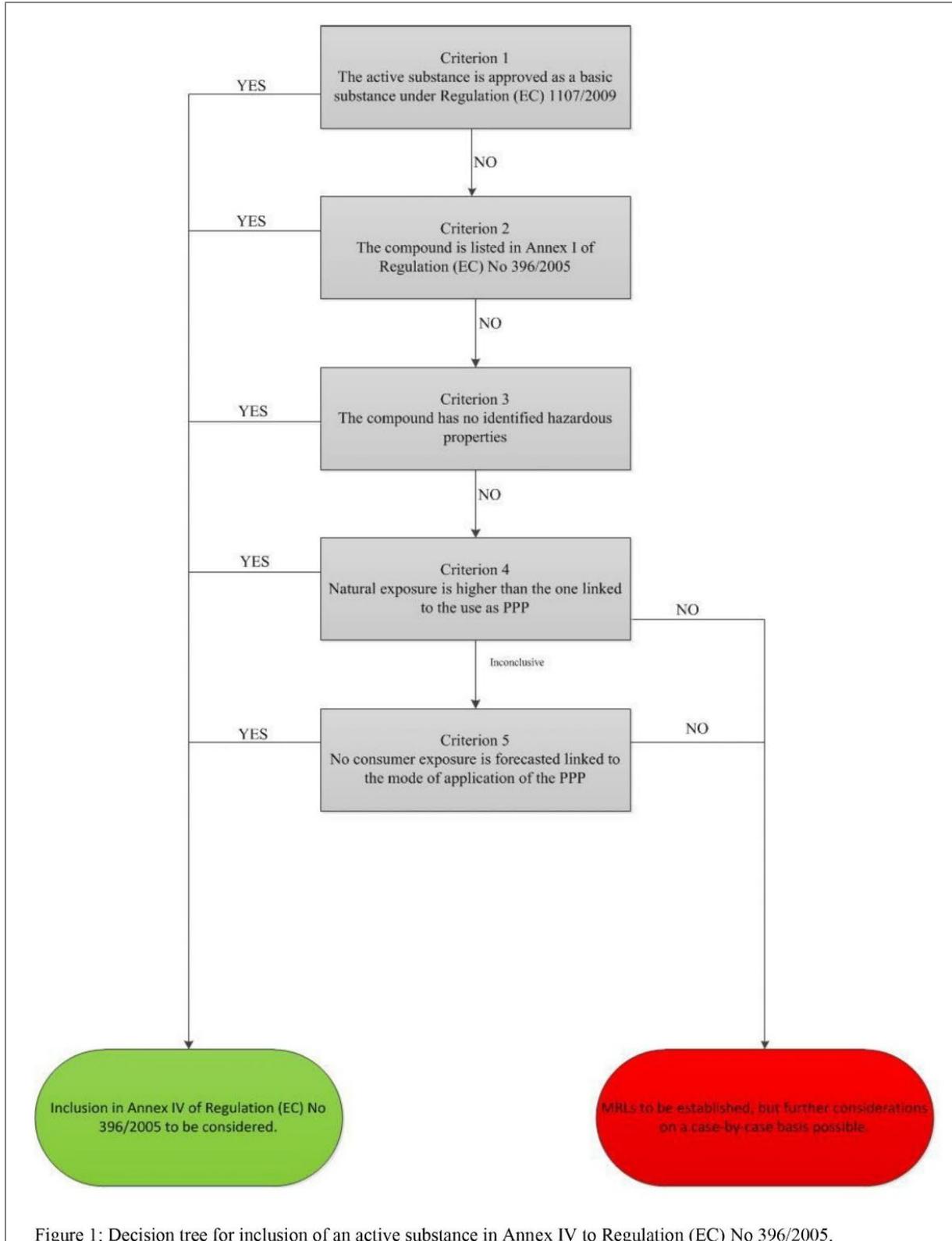
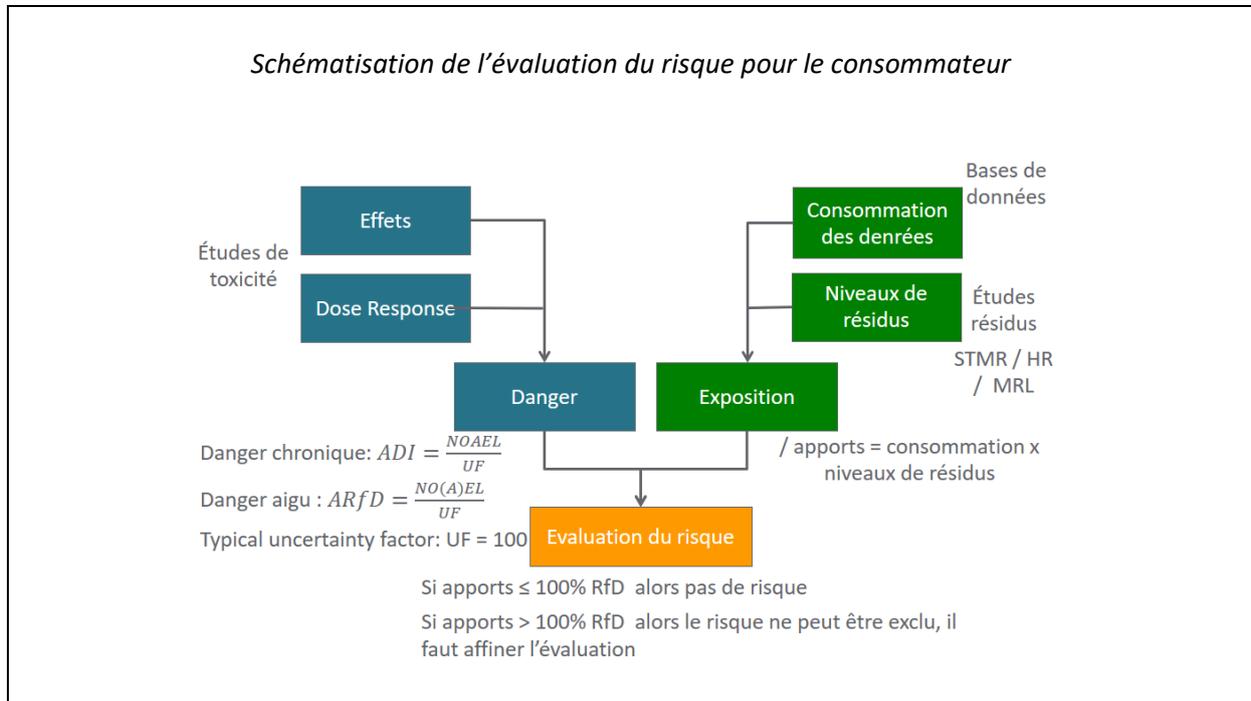


Figure 1: Decision tree for inclusion of an active substance in Annex IV to Regulation (EC) No 396/2005.

Fonctionnement de l'évaluation du risque pour le consommateur

En fonction des données de toxicité, si l'inscription à l'annexe IV du RCE/396/2005 n'est pas possible, une définition du résidu doit être fixée et une évaluation du risque pour le consommateur est à conduire.



L'évaluation des données issues des études de toxicité par voie orale permet de fixer la DJA et l'ARfD. Ces données établissent le niveau de danger intrinsèque (partie gauche en bleu sur le schéma).

Les études à conduire dans le cadre de cette section résidus permettent d'établir le niveau d'exposition du consommateur (partie droite du schéma en vert).

L'évaluation des études de métabolisme sur les plantes et les animaux permet de déterminer les définitions du résidu.

L'évaluation des données résidus permet de déterminer les niveaux de résidus et de fixer les LMR.

L'exposition du consommateur se traduit par une estimation des apports qui doit être faite à la fois pour une consommation court terme et une consommation long terme. Des modèles ont été développés pour calculer ces estimations.

Métabolisme, distribution et expression des résidus

Des études de métabolismes devront être conduites sauf dans les cas suivants :

- aucune partie du végétal n'est destinée à la consommation humaine ou animale,
- LMR non requise (substance active inscrite à l'annexe IV du RCE/396/2005),
- en situation de zéro résidu qui peut être montrée soit par l'absence de détection > 0,01 mg/kg, soit par l'absence de profil toxicologique pertinent.

Les études de métabolisme permettent de prendre en compte les voies indirectes d'exposition du consommateur par son alimentation. Elles permettent de fixer la/les définitions du résidu qui listent les composés pertinents (substance active et éventuels métabolites) à contrôler pour la sécurité du consommateur. Dans ce cas, des méthodes d'analyse doivent être développées pour chacun des composés des définitions du résidu pour chaque culture traitée.

Si des données existent dans la littérature, elles pourraient suffire et justifier de ne pas réaliser ces études de métabolisme.

Essais résidus

Pour évaluer les niveaux de résidus dans les cultures, des essais conformes aux conditions d'emploi décrites dans le tableau de GAP (en champ, en serre, en local fermé, etc.) doivent être réalisés sur les zones géographiques concernées par les futurs usages. Le package d'essais résidus à soumettre dépend du caractère majeur ou mineur des cultures. Pour un usage majeur, huit essais résidus sont requis. L'Union européenne est divisée en deux zones résidus nord et sud. La France est le seul Etat-membre à cheval sur les deux zones. Un package complet doit être soumis pour chaque usage et pour chaque zone. Ici, un usage correspond à une pratique agricole et est décrit sur une ligne du tableau de GAP, c'est-à-dire par exemple soit culture sous tunnel soit culture plein champ. Des données résidus doivent être produites pour chacune de ces pratiques. Par exemple, pour une culture de courgette conduite en plein champ et sous tunnel, il faudra soumettre un package résidu complet pour l'usage plein champ pour chaque zone résidus et un package complet pour l'usage sous tunnel pour chaque zone résidus.

Pour le dossier d'approbation de la substance active, le nombre d'usages représentatifs est normalement très limité et porte sur un ou des usages majeurs. Si les essais sont nécessaires (pas d'exemption de LMR), il faudra typiquement huit essais zone nord et huit essais zone sud.

Pour un dossier produit, le nombre d'usages pourra être bien plus important. Il est impossible pour une entreprise de réaliser des essais sur l'intégralité des cultures. Des regroupements de cultures sont prévus par la réglementation ainsi que des extrapolations entre cultures.

A partir d'échantillons prélevés sur les essais puis congelés pour éviter la dégradation des résidus et analysés en laboratoire dans les 30 jours pour éviter de conduire des tests de stabilité, le niveau moyen de résidu de tous les essais et le plus haut résidu seront établis pour servir à l'évaluation du risque pour le consommateur et pour établir les LMR.

Il convient d'être vigilant lors de la réalisation des essais résidus à ce que les prestataires assurent un bon suivi des pratiques et des protocoles pour ne pas générer de données aberrantes qui seraient impossibles à révoquer. En effet, il arrive régulièrement que des données résidus ne soient pas cohérentes avec le pool de données produites. Cela est problématique si le niveau de résidus est plus élevé (HR le plus élevé). La première approche est de vérifier si les conditions d'emploi ont été suivies et si les échantillonnages et les analyses ont également été réalisés conformément au protocole établi en avance. Suffisamment d'informations doivent être consignées pour que ces vérifications soient possibles. Les conséquences peuvent être la non-autorisation ou la perte des usages concernés, *a minima* le temps de rehausser la LMR (voir paragraphe ci-dessous).

Essais sur l'alimentation des animaux et sur la transformation des denrées

Si les résidus ne sont pas détectés dans les études de métabolismes, il n'est pas nécessaire de réaliser ces deux catégories d'études.

Essais sur les cultures en rotation

Ces essais sont requis si les cultures des usages revendiqués s'intègrent dans des rotations.

Limites maximales de résidus (LMR)

Les LMR permettent aux régulateurs de vérifier que les produits sont utilisés conformément aux conditions d'emploi autorisées. Elles sont exprimées en milligrammes (mg) de résidus dans un kilogramme (kg) de culture et sont fixées pour chaque substance active dans chaque denrée. Ce ne sont pas des valeurs de toxicité, elles reflètent la pratique agronomique, mais elles se doivent d'assurer la sécurité du consommateur. En Europe, les LMR portent uniquement sur les substances actives et pas sur les coformulants.

Les LMR permettent le commerce international des denrées issues des cultures traitées.

Les processus de fixation des LMR nécessitent des essais de résidus. L'évaluation des demandes peut prendre de 18 mois à plus de 2 ans. Un dossier de demande de LMR doit contenir les documents et études suivants :

- courrier ;
- formulaire administratif de l'Etat-membre concerné ;
- dossier technique :
 - o formulaire de soumission pour une nouvelle LMR dit « Application Form » (SANCO 4044/2008 rev. 10.2) – document Word au format fixé au niveau européen de quelques pages à remplir ;
 - o projet d'étiquette si requis ;
 - o méthodes d'analyses et leurs validations ;
 - o données résidus ;
 - o études de métabolismes ;
 - o données de toxicité orale.

Les LMR sont calculées à partir des données issues des essais résidus à l'aide de calculateurs spécifiquement développés pour cette finalité. Les valeurs de LMR ainsi obtenues sont comparées aux VTR de toxicité. Si elles sont inférieures, alors la LMR est validée. Sinon, la GAP de l'usage pour lequel une LMR avait été demandée, doit être revue pour être moins critique.

Si l'inscription à l'annexe IV du RCE/396/2005 n'est pas possible, des LMR doivent être fixées pour toutes les cultures et tous les usages revendiqués. Pour l'approbation d'une nouvelle substance active, le dossier d'approbation devra inclure une copie de la demande de LMR pour les usages représentatifs.

Pour chacune des demandes d'autorisation produit qui suivront, les demandes de LMR correspondantes devront être soumises, de manière très anticipée, à la demande d'autorisation produit, au moins un an en avance, car la délivrance de l'autorisation ne sera possible que si la LMR a déjà été fixée. Si une LMR existe déjà pour un couple substance active / culture mais que les essais résidus réalisés pour la nouvelle autorisation montrent qu'avec la nouvelle GAP défendue les niveaux de résidus dépassent la LMR existante, alors une demande doit être déposée pour rehausser la LMR.

Les LMR fixées dans l'UE correspondent à l'utilisation la plus critique de la substance active sur la culture considérée, c'est-à-dire l'utilisation qui engendre le plus de résidus. En théorie, si un nouvel usage moins critique est développé sur la même culture, on peut s'attendre à ce que les essais résidus montrent que la LMR est respectée et aucune démarche préalable à la demande d'autorisation n'est nécessaire.

Par défaut, à l'approbation d'une substance active, la LMR de 0.01 mg/kg par défaut s'applique. Les demandes de LMR visent à réviser à la hausse la valeur de la LMR de 0.01 mg/kg qui s'applique par défaut.

Avant de commercialiser un produit, il est important de vérifier les exigences de filières spécifiques qui peuvent exiger des études de transformation et l'inscription à des listes positives. C'est le cas par exemple pour des utilisations sur vigne dans le Cognac où le produit doit être listé par le BNIC.

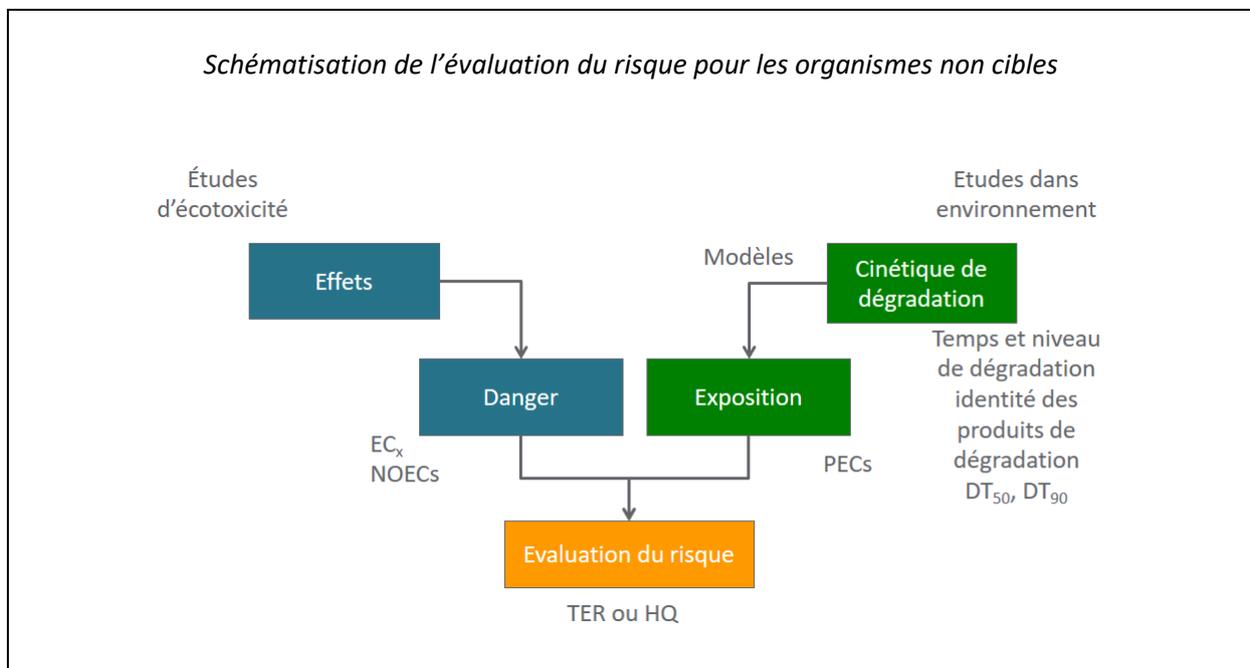
Fonctionnement de l'évaluation du devenir dans l'environnement et du risque sur les aspects écotoxicologiques

Devenir dans l'environnement et écotoxicologie fonctionnent en parallèle. Dès lors que les usages prévus pour les produits sont en extérieur, les évaluations sont nécessaires. Sur le principe, des niveaux d'exposition prévisible sont calculés et comparés aux doses sans effet des organismes non cibles.

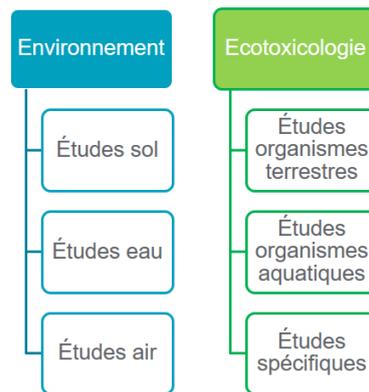
D'une part, l'exposition est estimée par les études de comportement et de devenir dans l'environnement qui permettent de déterminer les temps de dégradation et de dissipation d'un composé (DT50, DT90) dans les différents compartiments de l'environnement : sol, eau (eaux souterraines, eaux de surface et sédiments) et air. A partir de modèles, ces valeurs permettent de prédire des concentrations prévisibles dans l'environnement (en anglais Predicted Environmental Concentrations, PEC).

D'autre part, le danger est déterminé par les informations issues des tests écotoxicologiques qui permettent de déterminer les effets nocifs que le produit peut causer aux organismes non ciblés. Différentes valeurs de références seront fixées, exprimées soit en dose journalière, soit en concentration, par exemple dose létale (DL_x ou LD_x en anglais), concentration effective (CE_x ou effective concentration EC_x), no observed effect concentration (NOEC). L'évaluation porte sur des espèces représentatives de la faune et flore sauvages : plantes non cibles, oiseaux, mammifères, arthropodes non cibles, abeilles, vers de terre et organismes aquatiques.

Niveau de toxicité et exposition sont comparés et déterminent le quotient de risque (QR) qui pourra être exprimé de différentes façons, notamment sous forme de ratio toxicité/exposition (TER) ou de quotient de danger (QD, en anglais 'hazard quotient' HQ).



En fonction des résultats des études dans l'environnement, des études d'écotoxicologie devront être conduites pour réaliser l'évaluation du risque pour les organismes non cibles. Si la dégradation est très rapide en produits de dégradation non nocifs, l'exposition sera considérée négligeable et les études d'écotoxicologie correspondantes ne seront pas nécessaires.



Devenir dans l'environnement

Le devenir dans l'environnement est évalué sur la substance active et ses métabolites pertinents. La caractérisation du TGAS est encore une fois clé pour déterminer les composés pertinents sur lesquels réaliser les études. Cette caractérisation est nécessaire le plus tôt possible. Les évaluations dans les dossiers d'autorisation produits s'appuient sur les données de la substance active.

Pour des substances de biocontrôle, la littérature pourrait tout particulièrement permettre de limiter le nombre d'études à réaliser en fonction de la nature de la substance active, en particulier si la substance active existe dans la nature à des niveaux supérieurs à ceux apportés par l'usage du produit et si elle se dégrade rapidement en éléments simples et connus.

En première approche, l'essai de « biodégradabilité facile » (ready biodegradation study) est nécessaire pour assoir la stratégie. C'est une étude qui peut être faite avec des mélanges. Elle sera exigée dans tous les cas par les autorités. Si la substance est reconnue comme facilement biodégradable, et que son profil est favorable comme décrit ci-dessus avec des produits de dégradation simples, un argumentaire pourrait compléter cette première étude et suffire à répondre à l'ensemble des exigences en termes d'étude pour l'environnement. Des valeurs par défaut proposées par les modèles pourront être utilisées pour les DT_x.

Le calcul des PECs dans le sol, les eaux de surface et les eaux souterraines est réalisé avec les modèles FOCUS (FORum for Co-ordination of pesticide fate models and their Use). Ces modèles proposent différents scénarii en fonction des types de sol. En France, dans un dossier d'autorisation produit, l'ANSES exige que tous les modèles soient présentés pour couvrir l'ensemble des situations potentielles sur le territoire national. Dans d'autres Etats-membres, l'évaluation peut être limitée à certains modèles. Dans le cadre de l'évaluation zonale et des reconnaissances mutuelles, il faut anticiper les demandes des Etats-membres ayant le plus d'exigences et réfléchir en conséquence à la stratégie de soumission à adopter.

En premier niveau, les PECs pourront être calculées à l'aide des valeurs par défaut des modèles FOCUS. Si ces valeurs présentent un risque acceptable lorsqu'elles sont comparées aux VTR des études d'écotoxicologie, alors l'évaluation sera suffisante. S'il ne l'est pas, alors il conviendra d'affiner la modélisation des PEC à l'aide d'études.

Des études de laboratoire peuvent permettre d'estimer les cinétiques de dégradation, en conditions aérobie et anaérobie.

Sol : Si une des deux valeurs fixées en laboratoire de $DegT_{50lab}$ et $DegT_{90lab}$ sont respectivement supérieures à 60 jours et 200 jours pour la substance active et chacun des métabolites pertinents, des études au champ seront nécessaires.

Eau : L'essai de « biodégradabilité facile » donnera les premières informations. Si des études complémentaires sont nécessaires, il faudra étudier les voies de dégradation biotique et abiotique avec des études d'hydrolyse, de photodégradation, de minéralisation, de transformation dans les sédiments.

Air : Le devenir dans l'air de la substance sera déterminé en s'appuyant sur les données de physico-chimie relatives à la pression de vapeur. En fonction du profil de la substance et de la possibilité de déterminer les niveaux présents naturellement dans l'air, un argumentaire sera possible. Il convient d'en discuter avec le RMS.

Etudes d'écotoxicologie

Un paquet minimal d'études est requis, ne serait-ce que pour déterminer le classement de la substance. Cette liste est assez difficile à réduire au regard des exigences des autorités d'évaluation. Avec un profil toxicologique favorable et en l'absence de métabolites ou produits de dégradation pertinents, les études à soumettre se limiteront aux études de premier niveau. La plupart des études doivent être conduites à la fois sur la substance active et le produit. Certaines ne sont à réaliser que sur la substance active.

- Toxicité aiguë sur Daphnie (TGAS et produit)
- Effet sur la croissance des algues vertes (TGAS et produit)
- Toxicité aiguë sur poisson (TGAS) : cette étude est conduite après les autres pour avoir suffisamment de données déjà disponibles pour déterminer les bonnes doses de test et éviter la répétition des tests puisqu'il s'agit de vertébrés.
- Toxicité aiguë sur oiseaux, notamment sur caille (TGAS)
- Effet sublétales sur vers de terre (TGAS et produit)
- Effets sur les arthropodes non-cibles *Aphidius rhopalosiphii* et sur *Typhlodromus pyri* (TGAS et produit)
- Toxicité aiguë par voie orale et par contact sur abeille (TGAS et produit)
- Toxicité aiguë par voie orale et par contact sur bourdon (TGAS et produit)
- Toxicité chronique sur abeille (TGAS)
- Effet sur le développement des abeilles domestiques (TGAS)
- Essai sur l'activité microbienne du sol exprimée par la transformation de l'azote (TGAS).

Les exigences relatives aux pollinisateurs se sont renforcées avec la mise en œuvre progressive du document guide EFSA sur ce sujet. En France, l'ANSES était une des premières agences d'évaluation à exiger des études sur bourdons. Elle n'est plus la seule. La tendance est donc à renforcer ce package. Les études de toxicité chronique et sur le développement (larve) ne pourront probablement pas être évitées avec le TGAS. En revanche, elles pourront l'être avec le produit si les études de toxicité aiguë montrent un même profil que le TGAS. Il convient de discuter de cette stratégie avec le RMS.

Les études de toxicité chronique peuvent être évitées sur la base d'argumentaires si les études de dégradation dans l'environnement montrent des cinétiques de dégradation rapide. Par exemple, avec les études dans l'eau, une $DT_{50} > 2$ jours déclenche une étude de toxicité long terme sur poisson et sur Daphnie. Une étude $DT_{90} > 100$ jours dans l'eau ou sédiments déclenche un essai sur le cycle biologique complet des poissons.

Les études dédiées à l'évaluation des effets sur les plantes non cibles ne sont pas requises. L'évaluation se fera sur la base de données de screening évaluant l'activité de la substance en tant qu'herbicide et régulateur de croissance, ainsi que sur la base des mesures et observations complètes qui auront été effectuées lors des essais en champ déjà réalisées, notamment pour constituer le dossier biologique ainsi que pendant l'essai de « biodégradabilité facile ».

Métabolites dans les eaux souterraines (dossier produit)

Aucune évaluation n'est requise si aucun métabolite pertinent n'est identifié.

En revanche, s'il est connu que la substance active produit des métabolites après application (génération *in situ*), cette information doit être fournie dans le dossier, par ex. les processus, mécanismes et réactions impliqués.

Classification

Les classifications de la substance et du produit doivent être établies conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit CLP (pour 'Classification, Labelling and Packaging').

Pour la substance active, elle sera établie sur la base des études réalisées pour son approbation. Si les Etats-membres jugent qu'une classification harmonisée est nécessaire, le RMS soumettra un dossier à l'ECHA (European Chemical Agency), autorité compétente sur ce sujet. Afin de coordonner les procédures d'approbation et de classification, les formats de dossiers ont été harmonisés et toutes les informations sont directement incluses dans le dossier d'approbation de la substance active.

Après évaluation, le 'Risk Assessment Committee' (RAC) de l'ECHA rend son opinion sur la base de laquelle la Commission propose un projet de règlement qui est en général adopté par les Etats-membres par un vote en comité REACH. Cette classification devient alors officielle et s'impose pour l'évaluation de la substance et des produits en tant que produits phytopharmaceutiques.

Pour le produit, la classification est établie par calcul sur la base des classifications de ses coformulants. Uniquement dans les cas où cette classification serait inacceptable, la réalisation de tests *in vitro* sera considérée. Ce scénario est improbable pour des produits de biocontrôle.

Le système européen de CLP est adossé au système mondial GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals). D'autres Etats-membres comme les Etats-Unis utilisent le système GHS. Les doses limites de tests imposées par le système GHS étant plus élevées que par le CLP, il est recommandé de réaliser certaines études de toxicité aux Etats-Unis pour s'assurer que ces doses élevées seront utilisées et que les études seront acceptables à la fois en Europe et aux Etats-Unis.

Dans l'UE, les laboratoires doivent faire des déclarations préalables et avoir des autorisations spécifiques pour pouvoir conduire ces études. Ils sont réticents à les réaliser avec les doses du système GHS.

En lien avec la classification, des **fiches de données de sécurité** (FDS) conformes au règlement REACH doivent être produites pour les substances actives et les produits. Elles sont exigées dans tout dossier réglementaire. Elles doivent être régulièrement mises à jour et au maximum tous les deux ans. Il est conseillé de conserver un archivage des versions. Les FDS soumises dans les dossiers doivent donc être les plus récentes et dater de moins de 2 ans.

Cas particulier des médiateurs chimiques

Le document guide européen sur les semiochimiques SANTE/12815/2014 porte sur le dossier substance active et les dossiers produits. Le document indique que si les niveaux d'exposition sont similaires aux niveaux naturels, alors le risque est caractérisé et seules des données sur l'identité, la caractérisation et les méthodes associées sont requises.

Cette approche est bien acceptée au niveau national pour la délivrance des autorisations de produits.

Concernant l'approbation des substances actives, à date, tous les dossiers de première approbation pour des phéromones ont été soumis avant la mise en œuvre de ce document guide. Le document guide à l'état de projet a déjà permis d'étayer des argumentaires pour alléger le nombre d'études, mais pour le moment tous ces dossiers contiennent un package minimum avec le 'six pack', l'étude de dégradation et quelques études de premier niveau en écotoxicologie. Il reste à analyser plus avant si ce package pourrait encore être allégé en s'appuyant pleinement sur le document guide.

Archivage et listing des études et des références bibliographiques

En Europe, dans le rapport d'évaluation de la substance active, puis le rapport de chaque produit, l'ensemble des études sur lesquelles l'évaluation s'appuie seront listées dans un tableau au format type ci-dessous. Pour chacune des études, il y est précisé si elle porte sur des vertébrés et si le pétitionnaire demande la protection des données. Il faut également préciser si les rapports sont confidentiels. L'article 60(1) du RCE/1107/2009 prévoit que ces listes soient établies et mises à disposition sur demande indépendamment des rapports d'évaluation.

Data point	Author(s)	Year	Title Report No. Document No. Source (where different from company) GLP/ Officially recognised testing facilities¹² Published or not	Vertebrate study Y/N	Data protection claimed Y/N	Justification if data protection is claimed	Owner	Previously used³ Y/N If yes, for which data point?
KCP XX	Author	YYY Y	Title Company Report No Source GLP/non GLP/GEP/non GEP Published/Unpublished	Y/N	Y/N	Data/study report never submitted before to <insert MS> If previously submitted in this MS:	Owner	

¹ See Art.3 of Annex of Regulation No 283/2013 and 284/2013.

² The RMS shall check that the GLP statement has been properly signed in the study report, that the study results are properly reported in accordance with GLP standards and following the relevant guidance by OECD on the review of the GLP status of non-clinical safety data (currently under development).

³ In order to facilitate the compilation of the final list of the tests and studies relied upon and the corresponding data protection, indicate whether the study was used in the previous DAR/RAR or, when the information is available, whether the study was already submitted in the framework of national authorisations.

						Data protection started with: <insert authorization number of first authorization>		

Au moment de la soumission, la constitution de ce tableau est un travail chronophage. Il est donc conseillé d’organiser le référencement de toutes les études au fur et à mesure qu’elles sont collectées et produites sous ce format afin de s’assurer que toutes les informations requises y figurent et ne pas être pris de court avant la soumission d’un dossier. Cela permet par ailleurs de vérifier qu’aucun point des exigences des données n’est oublié. Si un argumentaire vient remplacer une étude, cette information sera indiquée sur la ligne du point d’exigence correspondant.

Doivent être listées les études dont l’entreprise est propriétaire ainsi que les études issues de la littérature scientifique. Le BAD doit aussi y être référencé. Dans un souci de faciliter la lecture, les études sont listées dans l’ordre des sections du dossier et donc dans l’ordre des exigences de données telles que listées dans les RUE/383/2013 et RUE/384/2013. Si une étude permet de satisfaire plusieurs exigences, son référencement sera répété.

Il s’agit d’avoir une vision complète des études qui permettent de réaliser l’évaluation, c’est-à-dire soutenir un usage homologué. Pour l’archivage en interne à l’entreprise, il est recommandé d’indiquer toutes les procédures d’homologation pour lesquelles l’étude est nécessaire (approbation UE, autorisation d’un usage donné d’un produit dans une zone donnée en UE, autorisation d’un usage donné aux US...) avec le détail des exigences qu’elle satisfait. Cela s’applique tant à l’évaluation du risque qu’à l’évaluation de l’efficacité. Cela permet notamment de déterminer à partir de quand une étude a pu bénéficier de protection quand cette protection arrivera donc à échéance.

3. Produits biostimulants : homologation nationale ou certification européenne

Définitions

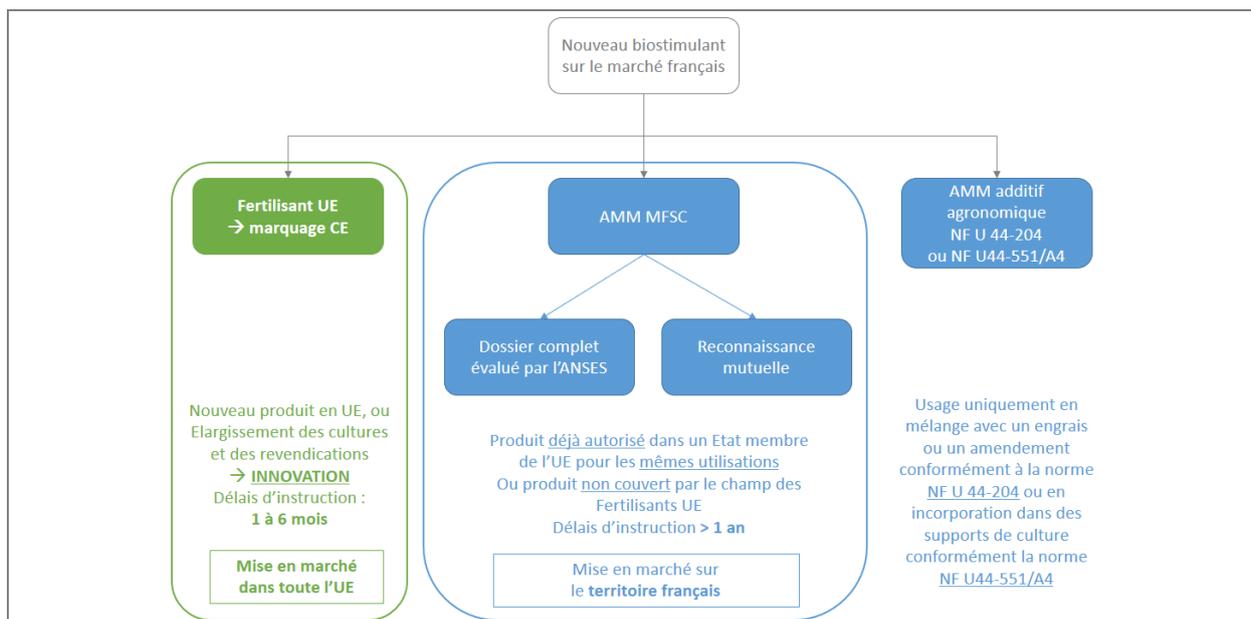
Suivant législation applicable dans tous les Etats membres de l’Union européenne (UE), un biostimulant *des végétaux comme étant est un fertilisant UE ayant pour fonction de stimuler les processus de nutrition des végétaux indépendamment des éléments nutritifs qu’il contient, dans le seul but d’améliorer une ou plusieurs des caractéristiques des végétaux ou de leur rhizosphère à savoir a) l’efficacité d’utilisation des éléments nutritifs ; b) la tolérance au stress abiotique ; c) les caractéristiques qualitatives ; ou d) la disponibilité des éléments nutritifs confinés dans le sol et la rhizosphère.*

Les procédures d’accès au marché

D’un point de vue réglementaire, les produits biostimulants appartiennent à la catégorie des fertilisants. Des réglementations européenne et nationale coexistent. Dans l’UE, on parle de Fertilisants UE qui peuvent être mis sur le marché sous marquage CE conformément au règlement UE (RUE) n°2019/1009. Ces produits correspondent en partie à la catégorie des Matières fertilisantes et supports de culture (MFSC) régit en France aux articles L. 255-1 et suivants du Code rural et la pêche maritime.

En principe général, la mise sur le marché de ces produits est subordonnée à une autorisation de mise sur le marché nationale (AMM) préalable. Toutefois, l’article L 255-5 du CRPM dispose d’un ensemble de dispenses à l’obligation d’AMM et en particulier dans le cas des produits conformes à une norme rendue d’application obligatoire par un arrêté ministériel ou lorsque ces produits sont conformes à un règlement de l’Union européenne n’imposant pas d’autorisation devant être délivrée par un Etat membre préalablement à leur mise sur le marché ou faisant obstacle à ce qu’une restriction soit portée à leur mise sur le marché et à leur utilisation

Ainsi, plusieurs options, résumées synthétiquement dans la figure suivante, sont possibles pour la mise sur le marché d’un biostimulant en France.



Il est à noter qu'actuellement en France aucune norme rendue d'application obligatoire couvre les produits biostimulants. En conséquence, seule la procédure d'AMM est actuellement possible. L'AMM nationale est délivrée par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) sur base d'une évaluation d'un dossier complet, soit sur base d'une reconnaissance mutuelle d'une autorisation délivrée par un autre Etat membre de l'Union européenne.

Cette seconde option n'est possible, en principe, que pour les produits effectivement mis sur le marché dans l'Etat membre qui a délivré l'autorisation et dans les seules conditions et usages prévus par ladite autorisation.

Un biostimulant peut également être mis en marché en tant qu'additif agronomique sur base d'une AMM. Dans ce cas, ce biostimulant ne peut être utilisé uniquement, par définition, qu'en mélange soit avec un engrais conformément à la norme NF U 44-204, soit avec un support de culture conformément à la norme NF U44-551/A4. L'AMM du biostimulant/additif est soumis à une procédure d'autorisation spécifique globalement similaire à celle de tout autre MFSC.

Jusqu'à récemment, la réglementation applicable aussi bien aux engrais autres que minéraux et aux biostimulants n'était pas harmonisée dans l'UE. De ce fait, la quasi-totalité des homologations MFSC étaient obtenues par reconnaissance mutuelle du fait de niveaux d'exigences très diversifiées dans les différents Etats membres. La procédure d'autorisation des MFSC en place en France est sans aucun doute une des plus exigeantes dès lors où elle suit des principes sensiblement identiques à celle applicable aux produits phytopharmaceutiques.

De nombreux opérateurs ont donc fait le choix d'engager des procédures d'autorisation dans un autre Etat membre où les procédures d'autorisation de cette catégorie de produits sont globalement plus simples plus rapides et moins coûteuses pour ensuite demander une autorisation par reconnaissance mutuelle en France.

Dans le cas des biostimulants, une des principales difficultés en France réside dans la démonstration de l'efficacité et des effets revendiqués alors que cette démonstration n'est pas nécessairement requise dans d'autres Etat membre. Cette différence s'explique par le fait qu'en France la procédure en place a vocation outre la démonstration de l'absence de risque à garantir la loyauté de la transaction.

La procédure de reconnaissance mutuelle qui repose sur des procédures de droit communautaire fixé par le Traité de l'Union européenne ne permet pas à l'ANSES de conduire une évaluation de l'efficacité dans le cadre des demandes de reconnaissance mutuelle. Dans ce cadre, elle ne peut que s'assurer de l'exactitude des teneurs garanties et des analyses des contaminants.

Le règlement RUE/2019/1009 a introduits de nouvelles dispositions réglementaires qui sont quant à elles harmonisées dans l'Union européenne en reprenant des principes qui jusque-là n'étaient applicables qu'aux engrais minéraux CE. La procédure EU offre désormais la possibilité d'un déploiement d'un produit plus rapide et un accès immédiat à l'ensemble du marché sur un large groupe de cultures. Elle donne une meilleure visibilité en termes de délais d'accès au marché que la procédure nationale du fait de ses exigences, ses délais et ses coûts comparativement à la procédure EU.

De ce fait, la meilleure stratégie pour les entreprises pourrait être de ne mettre en œuvre que des procédures de reconnaissance mutuelle d'autorisations délivrées par d'autres Etats membres dans les mêmes conditions d'usage et pour les mêmes cultures ou suivant le cas la procédure d'autorisation fertilisant EU pour la mise en marche sous marquage lorsque le règlement UE le prévoit. Dans ce contexte, il est très probable que la majorité si ce n'est la totalité des produits biostimulants soient à court ou moyen termes ne soient mis sur le marché que via la procédure applicable aux fertilisant EU.

Il convient de prévoir des délais de 2 à 5 ans pour développer un produit, constituer le dossier d'autorisation et accéder au marché.

L'importance des revendications

Le champ d'application et les définitions donnés par la législation européenne détermine la catégorie réglementaire à laquelle il relève et fixe les procédures qui lui sont applicables. Ainsi, la sur le marché un produit dit « mixte », à la fois biostimulant et produit phytopharmaceutique. Comme il y a une claire séparation entre produit de biocontrôle (qui relève de la catégorie des produits phytopharmaceutiques) et produit biostimulant, la mise sur le marché d'un produit présentant à la fois des propriétés biostimulantes et phytopharmaceutiques implique que le produit soit en conformité au regard des deux dispositifs réglementaires.

Dans ce contexte, il est donc important de bien déterminer les fonctions du produit et les revendications qui s'y rapportent. Ces deux catégories réglementaires sont exclusives l'une de l'autre. Il y a donc une ségrégation claire. Les demandes d'autorisation dans le cadre des procédures applicables à un biostimulant peuvent concerner un produit qui peut agir sur des processus biologiques extrêmement variés se produisant à l'interface du sol et des racines ainsi que dans la plante, par contre elles ne peuvent pas concerner un produit agissant sur les mécanismes de défense des plantes contre un agresseur ou une maladie spécifique. En effet, dans ce dernier cas le produit tombe en plein dans le champ d'application de la réglementation applicable aux produits phytopharmaceutique par définition.

Les revendications envisagées par le metteur en marché déterminent donc le champ réglementaire applicable indépendamment de l'ensemble des fonctions du produit. Elles sont clés et à déterminer avec précision.

A la différence des exigences applicables aux engrais CE qui portent sur la vérification de la conformité du produit au regard de sa composition (teneurs) et tests physico-chimiques, pour les biostimulants EU des données relative à l'efficacité du produit au regard des revendications formulées sont exigées. Il est donc nécessaire de conduire des essais au champs pour démontrer les effets du produit et alimenter le dossier de demande d'autorisation.

Les revendications doivent être cohérente aux résultats des essais. Ces résultats sont donc à prendre en considération pour élaborer les revendications. Il est recommandé de ne revendiquer dans les dossiers que des effets clairement soutenus par des résultats d'essais probants de ces effets revendiqués. En fonction des effets du produit, les protocoles d'essai doivent intégrer d'indicateurs de suivi spécifiques et un suivi de ces effets tout au long de la culture ou en post-récoltes. Par exemple, des mesures de rendement ou de qualité de la récolte ne sont pas suffisantes si la revendication vise un effet plus spécifique que l'augmentation du rendement ou des aspects qualitatifs plus généraux.

Dans d'autres pays tiers, la limite de séparation des champs d'application des réglementations entre produits phytopharmaceutiques et des fertilisants n'est pas similaire mêmes. En particulier, un biostimulant peut être considéré par définition comme un régulateur de croissance dans d'autres pays et, par conséquent, relever de la réglementation applicable aux produits phytopharmaceutiques.

Notion d'usage

A la différence des produits phytopharmaceutiques, aucun catalogue des usages d'une matière fertilisante et par extension d'un biostimulant n'a été officiellement publié en France. La notion d'usage n'est donc pas adossée à un texte officiel. Au niveau national, il n'existe pas plus de catalogue des usages au niveau EU, la description des usages de manière détaillée comme dans le tableau de

GAP des dossiers d'homologation des produits phytopharmaceutiques, n'est pas exigée dans le dossier concernant un biostimulant.

Cependant, que ce soit aussi bien dans le cas d'une demande suivant la procédure nationale que de la procédure EU, dès lors où la procédure exige une démonstration des effets dans les conditions préconisées sur les cultures visées, les usages doivent être clairement détaillés. L'autorisation du produit ne visera d'ailleurs que certaines effets, certaines cultures et des conditions d'emploi déterminées.

Les conditions d'emploi du biostimulant sont déterminantes pour son efficacité, et doivent donc à ce titre figurer sur l'étiquette (quantité, mode d'apport et stade de la culture).

Autres réglementations applicables

Les biostimulants relèvent également des dispositions du Règlement (CE) n° 1907/2006 dit REACH qui s'applique à toutes les substances chimiques fabriquées, importées, commercialisées et utilisées dans l'Union européenne. Ces dispositions réglementaires portent sur leur enregistrement, leur évaluation et leur autorisation et fixent le cas échéant des restrictions qui leurs sont applicables.

En revanche, la réglementation relative aux limites maximales de résidus (LMR) ne s'applique pas ni aux fertilisants ni aux biostimulants.

La réglementation nationale distingue les produits biostimulants des préparations naturelles peu préoccupantes (PNPP) et des substances naturelles à usage biostimulant (SNUB) pour lesquelles des dispositions particulières s'appliquent conformément aux dispositions précisées au code rural et de la pêche maritime. A ce titre, la mise sur le marché des SNUB n'est pas subordonnée à une AMM préalable. Les SNUB sont des substances figurant sur une liste positive établissant la liste des substances de la pharmacopée. Les teneurs de leurs composés et leurs effets ne sont pas garantis.

Une préparation naturelle peu préoccupante ne peut être quant à elle que composée exclusivement soit de substances de base, soit de SNUB. Aussi bien les PNPP que les SNUB doivent pouvoir être obtenue par un procédé accessible à tout utilisateur final pour être considérées réglementairement comme telles.

Procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché

La délivrance des AMM des matières fertilisantes et supports de cultures (MFSC) catégorie réglementaire de produits dont relèvent les biostimulants est, en France, de la compétence du DG de l'ANSES. Cette agence est également chargée d'évaluer les risques et l'efficacité de ces produits préalablement à la prise de décision.

La composition des dossiers est fixée par arrêté du 1^{er} avril 2020 qui fixe des exigences très générales et les teneurs en contaminants à respecter. Un Guide à l'attention des demandeurs est accessible sur le site Internet de l'ANSES à l'adresse <https://www.anses.fr/fr/content/documents-dinformation-pour-les-dossiers-sur-les-mati%C3%A8res-fertilisantes-et-supports-de>

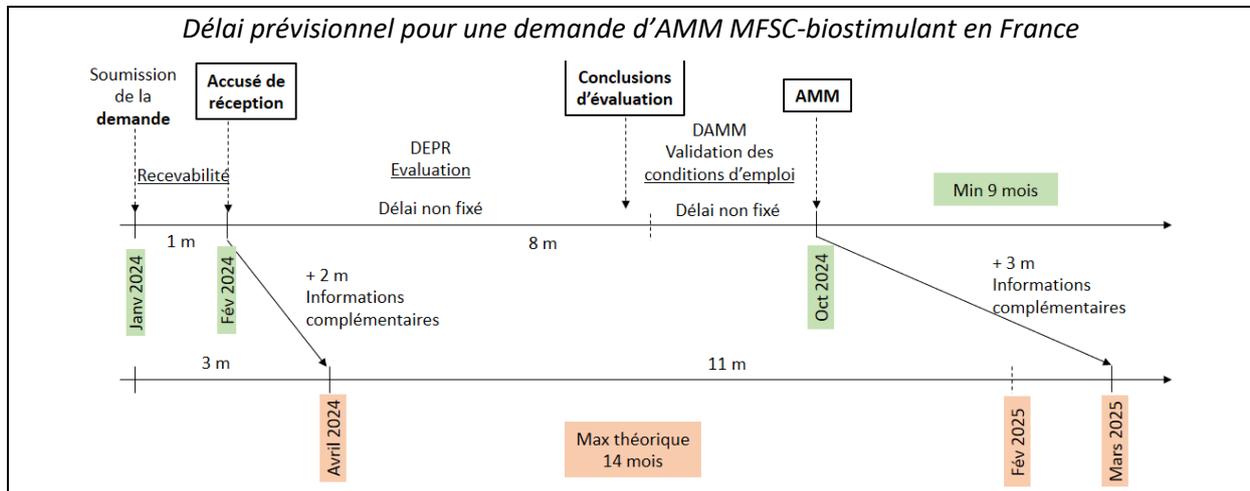
L'AMM est donnée pour un type de produit en fixant les teneurs garanties, les revendications retenues ainsi que et les conditions d'emploi pour chacun des usages sur les cultures autorisées. Le dossier doit contenir des informations robustes permettant de déterminer et d'évaluer chacun de ces points.

Les étapes de l'instruction d'un dossier complet au niveau national

La durée de la procédure d'autorisation d'une MFSC fixée par la réglementation nationale est de 9 mois à 14 mois maximum. La demande est déposée à l'ANSES qui en accuse réception dans un délai

en principe d'un mois, après vérification administrative de la complétude du dossier. Ce premier délai peut être allongé de deux mois en cas de demande d'informations complémentaires.

Sur la base des conclusions de l'évaluation conduite par la Direction de l'évaluation des produits réglementés (DEPR), la Direction des AMM (DAMM) doit délivrer la décision d'AMM ou de refus dans les 8 mois à compter de la date de recevabilité de la demande, auquel peut s'ajouter un délai de trois mois si une demande d'informations complémentaires a été formulée.



Dans le pratique, les délais peuvent être beaucoup plus longs. Pour s'assurer du respect d'un délai de 12 mois, il importe que les éléments contenus dans le dossier soient du plus haut niveau de qualité possible et apportent toutes les informations attendues de manière claire et précise tant sur la partie administrative que technique.

Comme il n'est pas possible d'apporter des compléments d'information ou des données nouvelles une fois la demande déposée sauf si l'ANSES la demande, il est important de s'assurer avant de déposer que le dossier répond pleinement à toutes les exigences et ainsi optimiser les chances que les délais de la procédure seront respectés. Il convient aussi ment pour avoir la capacité de répondre dans les délais alloués. Généralement les délais les plus courts de deux semaines sont prévus pendant la phase de recevabilité pour des informations déclaratives simples et des délais plus longs de deux mois sont prévus pour les demandes de compléments pendant la phase d'évaluation.

La rigueur s'impose dans la définition du libellé des revendications à faire figurer dans le Cerfa qui pilote la procédure d'évaluation sur le point spécifique de l'efficacité notamment. Ainsi, des revendications non soutenues ou insuffisamment soutenues par des données solides d'efficacité ne sont pas à faire figurer dans la demande au risque de s'exposer à des conclusions d'évaluation négatives et au rejet de la demande.

La procédure ne prévoit pas de phase de négociation et d'ajustement en cours de procédure. En revanche, les équipes de l'ANSES charge des MFSC proposent en amont du dépôt de la demande de les contacter et peuvent organiser si nécessaire une réunion de pré-soumission permettant de caler au mieux la demande.

Exigences administratives

Pour la première étape de recevabilité, le dossier doit être pleinement conforme aux Concernant les exigences administratives précisées dans les notices publiées par l'ANSES. Pour chaque demande d'AMM, le dossier contient un formulaire Cerfa déterminant l'objet de la demande et de l'ensemble

des documents listés dans la notice Cerfa N° 52317#01. Les formulaires et notices Cerfa à jour sont téléchargeables sur le site de l'ANSES aux adresses suivantes :

- <https://www.anses.fr/fr/content/documents-dinformation-pour-les-dossiers-sur-les-mati%C3%A8res-fertilisantes-et-supports-de>
- <https://www.formulaires.service-public.fr/gf/getNotice.do?cerfaNotice=52317&cerfaFormulaire=16073>

La présentation des documents constituant le dossier de demande d'autorisation doit être exactement conforme à la nomenclature donnée par la notice explicative Cerfa N° 52317#01.

Documents administratifs à fournir pour une demande d'AMM en France

Notice Cerfa N° 52317#01

Famille de pièce	Pièces	Observations
1A. Lettre de demande	1A.1 Lettre de demande, de déclaration ou de notification	Description de la demande.
	1A.2 Preuve du paiement	
1B. Formulaire	1B.8 Formulaire de demande relative à une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou à un permis pour des matières fertilisantes, des adjuvants pour matières fertilisantes et des supports de culture	Formulaire daté et signé de façon manuscrite.
1C. Attestations	1C.1 Attestation d'identité des documents papier et des documents électroniques	Attestation datée et signée de façon manuscrite, certifiant que les contenus des dossiers sur papier et électronique fournis dans le cas d'une demande sur support papier de la demande sont identiques.
	1C.6 Attestations croisées de fourniture et d'approvisionnement du produit	Attestations datées et signées de façon manuscrite mentionnant le nom du produit. A fournir uniquement si les noms et/ou les adresses figurant en rubriques 3. et 5. sont différents.
	1C.15 Attestations croisées de fourniture et d'approvisionnement pour chacune des matières premières	Attestations datées et signées de façon manuscrite. Fournir une attestation par fournisseur et par matière première.
1G. Projet d'étiquette	1G.1 Projet d'étiquette / fiche d'information du produit	Préciser les conditions d'utilisation du produit ainsi que les cultures destinées à recevoir le produit. Pour chacune des cultures, préciser le mode d'application du produit, les doses d'apport (minimale et maximale) par application et par hectare, le nombre d'applications annuel et la période d'application et/ou le stade cultural d'application. Préciser les paramètres et valeurs garanties du produit. Préciser les conditions et la durée de stockage maximale du produit. A fournir en français et au nom du produit.
1H. FDS selon le Règlement (CE) N° 1907/2006 incluant la classification selon le Règlement (CE) N°1272/2008	1H.1 FDS du produit	A fournir au nom du produit.
	1H.4 FDS des matières premières	

Chaque document requis doit être présent et intitulé rigoureusement comme indiqué (colonne « Pièces » ci-dessous et annexe III de la notice). Même si les pièces à fournir paraissent sans objet, il est recommandé de les faire figurer dans le dossier en mentionnant que la pièce est sans objet et en apportant toutes les justifications nécessaires pour en attester.

Structure du dossier technique

Le dossier technique se décompose en quatre rapports de synthèse qui présentent la composition et caractérisation du produit (3A.1), stabilité et le processus de fabrication (3A.2), les éléments d'évaluation de son innocuité, (3A.3) et des éléments de démonstration des effets revendiqués (3A.4). La Notice Cerfa N° 52317#01 précise un premier niveau d'information des attendus de l'ANSES.

<i>Documents à fournir dans le dossier technique pour une demande d'AMM en France</i>		
<i>Notice Cerfa N° 52317#01</i>		
3A. Dossier Technique	3A.1 Rapports d'analyses de caractérisation	Fournir les rapports d'analyses correspondant à la caractérisation du produit faisant l'objet de la demande et datés de moins de 6 mois au moment du dépôt de la demande. A fournir en français ou en anglais.
	3A.2 Informations relatives à la constance de composition du produit et à la fabrication du produit	Fournir l'ensemble des rapports d'analyses correspondants à l'étude de constance de composition. Informations relatives à la fabrication du produit, notamment : description des matières premières et auxiliaires technologiques utilisés, détail du procédé de fabrication, processus qualité, contrôle, autocontrôle, définition des lots et gestion des non conformités. A fournir en français ou en anglais.
	3A.3 Rapport de synthèse et rapports d'études établissant l'absence d'effet nocif du produit sur la santé humaine, la santé animale et sur l'environnement	Informations permettant de vérifier, dans les conditions d'emploi prescrites, l'absence d'effet nocif sur la santé humaine, la santé animale et sur l'environnement du produit. Communiquer une copie des rapports d'étude et des publications scientifiques et techniques citées dans le dossier technique. A fournir en français ou en anglais.
	3A.4 Rapport de synthèse agronomique et rapports d'essais d'efficacité	Informations permettant de vérifier, dans les conditions d'emploi prescrites l'efficacité du produit par rapport aux effets spécifiquement revendiqués. Communiquer une copie des rapports d'essais et des publications scientifiques et techniques citées dans le dossier technique. A fournir en français ou en anglais ou justifier la non fourniture de ces données.

Des recommandations pour aider à la rédaction de chacune des parties du dossier répondant aux exigences de l'arrêté du 1^{er} avril 2020, sont données dans le guide publié par l'ANSES accessible sur son site internet à l'adresse :

https://www.anses.fr/fr/system/files/Guide-evaluation-MFSC_2020-07.pdf

On trouve également des informations intéressantes dans la note intitulée « Note d'information aux pétitionnaires concernant l'homologation des MFSC » du 1^{er} août 2023. Si les références réglementaires qu'il donne sont obsolètes, il apporte un éclairage complémentaire intéressant et utile à l'élaboration du dossier technique, notamment en ce qui concerne les principes généraux de l'évaluation, les modalités de construction de la démonstration de l'innocuité du produit et de l'efficacité suivant la vision des experts de l'ANSES.

On ne trouve pas le terme de produits biostimulants dans mais ces produits sont assimilables aux « stimulateurs ou activateurs de croissance, de développement ou de nutrition des plantes » dont il y est question.

Cliquez deux fois pour ouvrir le document ci-dessous :



MFSC_ANSES_ancienne note aux pétitionnaires

La rédaction et la constitution du dossier technique, passe, en premier lieu, par une étape de recherche bibliographique. Les données issues de la bibliographie scientifique et technique sont à confronter aux exigences de données de la demande d'autorisation pour déterminer les données manquantes qui sont à produire. En fonction du profil (éco)toxicologique du produit, les exigences de données jugées non pertinentes sont à identifier pour rédiger les argumentaires nécessaires pour justifier de la non-présentation des données dans le dossier de demande d'autorisation.

Les étapes de la stratégie de constitution du dossier

- 1- Caractérisation du produit
- 2- Recherche bibliographique + données des fournisseurs
- 3- Analyse des données à générer
- 4- Argumentaires pour justifier de la non-soumission de certaines données
- 5- Réunion de pré-soumission avec l'ANSES pour valider la stratégie

Toutes les données doivent être présentées avec rigueur. Qu'il s'agisse d'analyses ou de données d'efficacité, les rapports doivent être complets quant à la description des méthodologies et protocoles, des méthodes d'échantillonnage, des lots de produits utilisés, etc. Les données brutes doivent être incluses ou jointes aux rapports.

Concernant les analyses de caractérisation (rapports 3A.1), les rapports doivent dater de moins de 6 mois à la date du dépôt de la demande. Tout manquement à cette règle constitue un motif d'irrecevabilité de la demande. Tous les composés contenus dans le produit doivent être identifiés et dosés afin d'assurer une caractérisation complète du produit.

Les analyses des potentiels contaminants doivent également dater de moins de 6 mois suivant les exigences de l'ANSES. Si aucune contamination n'est possible lors du procédé de fabrication et après le conditionnement du produit, il est possible de présenter un argumentaire étayé justifiant de la non-présentation de ces analyses.

Il est toutefois recommandé de réaliser à *minima* une analyse à t0 des nouvelles productions pour justifier de l'absence de contamination initiale et de présenter ces résultats conjointement à l'argumentaire argumentaire. Si des productions ont lieu à une fréquence d'au moins 6 mois, un rapport d'analyses sera alors toujours disponible pour soumission à l'ANSES.

Toutes ces analyses doivent être réalisées par un laboratoire accrédité par le COFRAC. La méthode d'analyse doit être une méthode reconnue et validée pour assurer la fiabilité des résultats.

La liste des contaminants potentiels à doser est fixée par arrêté du 1^{er} avril 2020. Ce sont des éléments traces métalliques (ETM), des résidus d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) pour ce qui concerne les contaminants physico-chimiques et de micro- et macro-organismes pathogènes pour ce qui est de la partie microbiologique.

Dans le cas des produits à base de micro-organismes, un antibiogramme est à établir être établi.

Les éléments relatifs à l'évaluation des risques pour la santé humaine et animale et pour l'environnement figurent dans le rapport 3A.3. L'évaluation conduite peut se baser sur des données disponibles auprès des fournisseurs et dans les FDS (et le site de l'ECHA) des matières premières constitutives, ainsi que dans la littérature scientifique et technique. Le classement du produit peut être établi par calcul.

Si le classement des matières premières ou la recherche bibliographique identifie un risque potentiel pour la santé humaine, le consommateur ou des organismes non-cibles dans l'environnement, une évaluation est à conduire. En fonction des données issues de bibliographie existante, les concentrations prévisibles dans l'environnement sont à estimer sur la base des conditions d'emploi envisagées pour calculer les flux. Les valeurs obtenues pourront être comparées aux valeurs de toxicité

disponibles. Si les données de la bibliographie sont insuffisantes pour conduire l'évaluation des risques des études de toxicité et d'écotoxicité sont à envisager.

Pour l'évaluation de l'efficacité (rapport 3A.4), l'agence reste flexible sur le nombre d'essais à soumettre. Toutefois, trois ou quatre essais avec des résultats statistiquement significatifs s'avère souvent nécessaires. Seuls les essais au champ, ou conformes aux conditions d'emploi décrites dans le dossier (ex. sous abri), sur la culture concernée sont pris en compte.

Les essais préliminaires en conditions contrôlées permettent de conforter les conditions d'emploi revendiquées mais ne sont pas considérées comme à prendre en compte dans le nombre d'essais minimum au champ requis. Les extrapolations à partir de résultats d'essais sur d'autres cultures ne sont pas pris en compte.

Il apparaît que les conditions de stress ou de carence que le produit est sensé corriger doivent être clairement établies sur la parcelle lors de l'essai. Ainsi même si les résultats de l'essai montrent un effet bénéfique comme une augmentation du rendement comparativement à un témoin non traité mais que le stress abiotique revendiqué dans la demande, n'est pas caractérisé et démontré, la démonstration de l'efficacité peut ne pas être retenue par l'ANSES.

D'une manière générale, l'ANSES n'acceptent que des méthodes connues et éprouvées avec une signification statistique. Un dispositif d'essai reposant sur des micro-parcelles et plusieurs répétitions reste le dispositif privilégié par l'ANSES. Si les effets sont difficiles à démontrer en microparcelles, des dispositifs alternatifs peuvent être proposés mais sans garantie. Il paraît donc judicieux de les soumettre à la discussion lors des réunions de pré-soumission avec l'ANSES.

Il est très important de démontrer le lien de cause à effet et donc le lien entre l'application du produit et l'effet observé à travers les indicateurs sélectionnés pour montrer l'effet revendiqué.

Réunion de pré-soumission

Si les réunions de pré-soumission avec l'ANSES sont facultatives il est recommandé de les solliciter et ce d'autant plus dans le cas des produits innovants ne répondant pas aux principes généraux. Il est en effet possible qu'il soit difficile de le faire pleinement cadrer avec exigences de données applicables à des produits standards ou connus de longue date. Une approche spécifique peut s'avérer nécessaire pour la démonstration aussi bien de l'innocuité que de la démonstration des effets revendiqués.

En l'absence de guides et critères d'évaluation harmonisés spécifiquement applicables aux biostimulants, chaque opérateur dispose d'une certaine marge de manœuvre ses propres méthodes d'évaluation adaptées aux spécificités et particularités de son produit innovant. Compte tenu de la grande diversité de produits fertilisants et en particulier biostimulants, dans le contexte de l'existence désormais de procédures EU qui leurs sont applicables, il est très peu probable que des procédures plus spécifiques soient élaborées au niveau national.

Dans ce cas, la réunion de pré soumission aura pour objectif de clarifier la position de l'ANSES et permettre de valider la stratégie envisagée pour l'élaboration du dossier de demande d'autorisation. Cette approche semble rationnelle tant qu'elle ne conduit pas à modifier outre mesure la charge de travail de l'équipe en charge des MFSC.

Les différentes procédures portant sur une AMM

Une fois l'AMM initiale obtenue, par évaluation d'un dossier complet ou par reconnaissance mutuelle, plusieurs procédures administratives ou techniques peuvent être nécessaires.

Elles suivent toutes le même schéma d’instruction que celui de l’AMM mais les documents à soumettre et les délais varient. Le descriptif des pièces à fournir est détaillé dans le guide Cerfa, les délais sont, quant à eux, précisés dans le Code rural et de la pêche maritime.

AMM MFSC-biostimulant – Délais prévus par le Code rural et de la pêche maritime

Entre parenthèses : délais additionnels en cas de demande de compléments

Procédure	Délai AR	Délai AMM	Délai total	Absence de réponse	Commentaire
AMM et toute procédure à l’exception des trois cas ci-dessous	1 m (+2 m)	8 m (+3 m)	9 à 14 m	Refus tacite	Régime national Soumettre la demande de renouvellement mini 9 m avant l’échéance de l’AMM
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nom commercial ▪ Retrait d’AMM à la demande du détenteur ▪ Transfert à un nouveau titulaire 	1m (+1 m)	2 m (+3 m)	3 à 7 m	Accord tacite	
Permis d’expérimentation	1 m (+2 m)	5 m (+3 m)	6 à 11 m	Refus tacite	En cas de modifications des conditions d’expérimentation : 1m pour opposition de l’ANSES à réception de la notification
Permis d’introduction	1 m (+2 m)	2 m (+1 m)	3 à 5 m	Refus tacite	
Reconnaissance mutuelle	1 m (+2 m)	3 m (+3 m)	4 à 9 m	Accord tacite	
Déclarations selon R. 255-9 <ul style="list-style-type: none"> ▪ adresse ou dénomination sociale de la société ▪ site de fabrication ou de production ▪ dénomination commerciale du produit 	?	n/a	n/a	Accord tacite	Déclaratif, un AR est rendu par l’ANSES mais pas de décision.

Les délais prévus pour les reconnaissances mutuelles sont plus courts que pour une AMM délivrée sur un dossier complet évalué par l’ANSES. Une autre différence fondamentale est la décision qui s’impose par défaut en l’absence de réponse de l’agence dans les délais.

Dans le cas d’une reconnaissance mutuelle, l’autorisation est considérée comme accordée. L’opérateur sera légitime à mettre le produit en marché. La situation est généralement plus délicate mais cela permet de relancer l’ANSES pour qu’elle finalise la procédure, si le demandeur est confiant sur la qualité de son dossier. Il faut noter que l’ANSES refuse une partie des demandes d’AMM par reconnaissance mutuelle.

Les délais relatifs à la délivrance des permis d’expérimentation sont assez longs et souvent délivrés dans un délai supérieur au délai de 11 mois prévus par la réglementation nationale en vigueur. Les demandes de permis d’expérimentation sont donc à formuler l’année n-1 de la campagne d’expérimentation envisagée (voir chapitre dédié).

Procédure de mise à disposition sur le marché des fertilisant UE sous marquage CE

La réglementation européenne a évolué en juillet 2022 avec l’entrée en application du RUE/2019/1009, établissant les règles relatives à la mise à disposition sur le marché des fertilisants. Ce règlement vise à élargir l’harmonisation de la réglementation applicable jusque-là qu’aux engrais minéraux couverts par le RCE/2003/2003.

Le RUE/2019/1009 fixe des règles communes d’accès au marché pour l’ensemble des fertilisants, y compris les biostimulants, fondé sur un système normatif permettant de mettre en marché un

fertilisant UE après validation par un organisme certificateur indépendant, dit organisme notifié au regard des exigences fixées par le règlement.

Dans ce cadre, un biostimulant des végétaux est défini comme étant un produit qui stimule les processus de nutrition des végétaux indépendamment des éléments nutritifs qu'il contient, dans le seul but d'améliorer une ou plusieurs des caractéristiques des végétaux ou de leur rhizosphère à savoir 'efficacité d'utilisation des éléments nutritifs; la tolérance au stress abiotique ; les caractéristiques qualitatives et la disponibilité des éléments nutritifs confinés dans le sol ou la rhizosphère.».

Les fertilisants sont quant à eux définis comme étant une substance, un mélange, un micro-organisme ou toute autre matière appliqués ou destinés à être appliqués sur des végétaux ou leur rhizosphère ou sur des champignons ou leur mycosphère, ou destinés à constituer la rhizosphère ou la mycosphère, seuls ou mélangés avec une autre matière, dans le but d'apporter aux végétaux ou aux champignons des éléments nutritifs ou d'améliorer leur efficacité nutritionnelle.

Enfin, un fertilisant UE est un fertilisant sur lequel est apposé le marquage CE lors de sa mise à disposition sur le marché.

Dans ce contexte, un produit biostimulant est certifié fertilisant UE sur lequel peut être apposé la marque CE, peut circuler librement sur l'ensemble du marché intérieur de l'Union européenne.

Le « marquage CE » se décline dans de nombreux secteurs d'activité qui permet d'attester que le produit, est conforme aux exigences applicables de la législation applicable dans l'Union prévoyant son apposition.

Le RUE/2019/1009 établit des règles communes concernant les exigences en matière de sécurité, de qualité et d'étiquetage des fertilisants. Ces règles s'appliquent de la conception du produit, tant en termes de composition qu'en terme de processus de fabrication, et à sa mise sur le marché, Il n'encadre pas en revanche l'utilisation et les conditions d'utilisation autrement que par les règles et exigences d'étiquetage.

Pour être éligible à la dénomination de fertilisant EU, le produit doit être conforme à des exigences fixées par le règlement en ce qui concerne d'une part, le niveau maximal en contaminants toxiques et d'agents pathogènes (micro-organismes pathogènes) et, d'autre part, à des teneurs minimales en nutriments et autres caractéristiques pertinentes en fonction de la catégorie du produit. En outre il doit répondre à des règles d'étiquetage.

Les tests de conformité à conduire pour permettre la reconnaissance fertilisant UE sont à conduire de manière fiable et reproductible.

Le règlement établit les procédures d'évaluation de la conformité du produit. Des organismes de certification indépendants, dits organismes notifiés, sont accrédités par les autorités nationales pour réaliser certaines des procédures d'évaluation de la conformité.

Les différentes exigences techniques et les procédures d'évaluation de conformité des produits à ces exigences sont précisées en annexes du règlement. On trouve ainsi 5 annexes qui se rapportent :

- Annexe I – catégorie fonctionnelle de produits (PFC)
- Annexe II – catégories de matières constitutives (CMC)
- Annexe III – étiquetage
- Annexe IV – procédure d'évaluation de la conformité – par modules
- Annexe V – modèle de déclaration UE de conformité

- Par principe général, il appartient au fabricant du produit de conduire l'évaluation de la conformité conformément à ses obligations édictées à l'article 6 du règlement. A ce titre, il doit s'assurer du respect des exigences relatives à l'annexe I du produit (PFC) et de celles relatives aux composants de l'Annexe II (CMC).
- Il doit préparer une étiquette conformément aux exigences de l'annexe III (étiquetage) et établir la documentation technique nécessaire à la démonstration de la conformité du produit aux prérequis du règlement.
- Il doit mettre en œuvre la procédure pertinente d'évaluation de la conformité pertinente conformément à l'annexe IV et enfin une déclaration de conformité UE pour pouvoir apposer le marquage CE ;
- L'ensemble de la documentation technique et déclaration de conformité est à conserver pendant 5 ans.
- Le producteur reste responsable une fois le fertilisant certifié UE et commercialisé sous marque CE de la prise en compte de tout changements et variation susceptibles de survenir lors de la fabrication des lots de produits. Il doit mettre en œuvre un plan de surveillance à travers des prélèvements d'échantillons pour analyse et prendre des mesures correctives si nécessaire ;
- Les informations techniques figurant dans les annexes sont susceptibles d'évoluer dans le temps pour les adapter aux progrès techniques ou pour insérer de nouveaux éléments. Il est prévu que des règlements d'adaptation au progrès technique (ATP) soient régulièrement adoptés par les Etats membres pour ainsi modifier ou enrichir les annexes. Une veille de ces évolutions est donc impérative pour s'assurer de travailler avec une version à jour des exigences et listes de matières premières ou autres.

Liens utiles et documents à lire

Version consolidée du Règlement (UE) 2019/1009 du Parlement européen et du Conseil du 5 juin 2019 établissant les règles relatives à la mise à disposition sur le marché des fertilisants UE, modifiant les règlements (CE) no 1069/2009 et (CE) no 1107/2009 et abrogeant le règlement (CE) no 2003/2003 :

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02019R1009-20230316#PP2Contents>

Commission européenne :

https://single-market-economy.ec.europa.eu/sectors/chemicals/chemicals-legislation_en

Document Q&A mis à jour par la Commission européenne

<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/54694>

Guide officiel de la Commission européenne pour la préparation de l'étiquette (document de communication 2021/C 119/01). Il s'agit d'un guide et non d'exigences réglementaires.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52021XC0407%2804%29&qid=1657028465571>

Liste des Organismes notifiés dans le cadre du RUE/2019/1009

<https://webgate.ec.europa.eu/single-market-compliance-space/#/notified-bodies/notified-body-list?filter=legislationId:159361,notificationStatusId:1>

Les organismes notifiés sont les organismes autorisés à effectuer l'évaluation de la conformité. C'est à ces organismes qu'un metteur en marché soumet sa demande.

AFNOR : pour l'achat des spécifications techniques et, dans le futur, des normes harmonisées

<https://www.boutique.afnor.org/en-gb/results?Keywords=biostimulant&StandardStatelds=1>

Exigences applicables aux biostimulants

Les biostimulants relèvent des catégories fonctionnelles de produits (PFC) des fertilisants UE visées à l'annexe I, PFC 6 ou PFC 7 :

- PFC 6 : BIOSTIMULANT DES VÉGÉTAUX
 - o PFC 6.A: BIOSTIMULANT MICROBIEN DES VÉGÉTAUX
 - o PFC 6.B: BIOSTIMULANT NON MICROBIEN DES VÉGÉTAUX
- PFC 7: COMBINAISON DE FERTILISANTS
 - o En cas de mélange avec un engrais.

Les teneurs en contaminants, en agents pathogènes et en cuivre à ne pas dépasser se trouvent à cette annexe. Les analyses nécessaires pour démontrer la conformité du produit à la PCF considérée et à toutes les exigences en ce qui concerne ces teneurs sont à faire figurer dans le dossier technique.

L'annexe II donne pour les 15 Catégories de matières constitutives (CMC) actuellement listées toutes les exigences applicables à chacune d'entre elles.

Dans le dossier technique doit figurer toutes les matières premières constitutives du biostimulant selon ces CMC. Les analyses nécessaires pour démontrer la conformité du produit à la CMC considérée doivent être fournies pour démontrer que les critères de l'annexe II sont respectés et que le produit satisfait donc aux exigences d'innocuité.

CMC 1: Substances et mélanges à base de matières vierges	PFC 6.B
CMC 2: Végétaux, parties de végétaux ou extraits de végétaux	PFC 6.B
CMC 3: Compost	
CMC 4: Digestat issu de cultures végétales	
CMC 5: Digestat autre qu'issu de cultures végétales	
CMC 6: Sous-produits de l'industrie alimentaire	PFC 6.B
CMC 7: Micro-organismes	PFC 6.A
CMC 8: Polymères nutritifs	
CMC 9: Polymères autres que des polymères nutritifs	
CMC 10: Produits dérivés au sens du règlement (CE) n° 1069/2009	PFC 6.B
CMC 11: Sous-produits au sens de la directive 2008/98/CE.	
CMC 12: Sels de phosphate précipités et leurs dérivés	
CMC 13: Matières obtenues par oxydation thermique et leurs dérivés	
CMC 14: Matières issues de la pyrolyse et de la gazéification	
CMC 15: matières de grande pureté valorisées	

Pour les biostimulants à base de micro-organismes, relevant de la PFC6A ne peuvent contenir que des micro-organismes vivants ou morts, y compris des micro-organismes morts ou des parois cellulaires vides de micro-organismes, ainsi que des résidus non nocifs du milieu dans lequel ils se sont développés, qui n'ont subi aucun autre traitement qu'une déshydratation ou une lyophilisation, et sont répertoriés dans le tableau de la CMC7 de l'annexe II. On trouve dans ce groupe actuellement les *Azotobacter* spp., les champignons mycorhiziens, les *Rhizobium* spp. et les *Azospirillum* spp..

En d'autres termes, des biostimulants à base de toute autre espèce de micro-organismes vivants ou morts ne sont pas éligibles au statut fertilisant UE.

Les biostimulants à base d'autres substances que des micro-organismes, sont susceptibles d'être rattachés aux CMC 1, 2, 6 et 10.

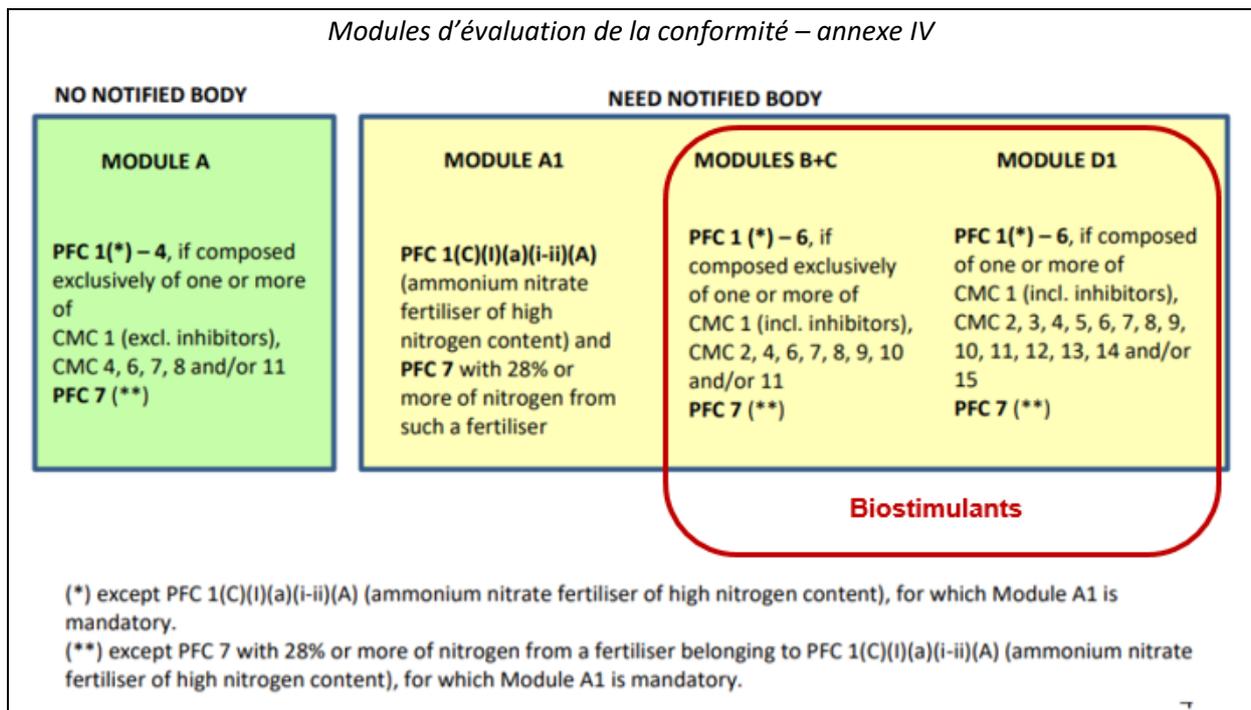
A l'exception des extraits de plantes au sens de REACH, toutes ces matières premières sont soumises aux dispositions du règlement REACH. Des dispositions nouvelles ont été introduites par le

RUE/2019/1009 en ce qui concerne les niveaux à partir desquels les obligations d'enregistrement REACH s'appliquent si le composé n'était jusqu'alors qu'enregistré pour les tonnages inférieurs à 1 tonne.

La conformité d'un fertilisant UE aux exigences fixées aux annexes I et II est évaluée, conformément à l'annexe IV, suivant la procédure d'évaluation de la conformité applicable. Des quatre modules figurant à cette annexe, seuls deux s'appliquent aux biostimulants à savoir :

- les modules B+C : le module B porte uniquement sur la conception du produit et doit donc obligatoirement être combiné au module C qui porte sur le procédé de fabrication avec un système basé sur de l'auto-contrôle interne ;
- le module D1 : porte sur les procédés de fabrications reposant sur un système d'assurance qualité de type ISO 9001.

Dans les deux cas, un dossier doit être évalué par un organisme notifié.



Spécifications techniques relative à la démonstration des effets revendiqués

Le dossier agronomique à constituer pour la démonstration de l'efficacité doit satisfaire les exigences fixées dans les spécifications techniques de la série CEN/TS 17700 « Biostimulants des végétaux – Allégations » qui se décompose en cinq parties vendues séparément. Ces documents se rapportent :

- **Partie 1** : Principes généraux ;
- **Partie 2** : Efficacité d'utilisation des éléments nutritifs résultant de l'utilisation d'un biostimulant des végétaux ;
- **Partie 3** : Tolérance au stress abiotique résultant de l'utilisation d'un biostimulant des végétaux ;
- **Partie 4** : Détermination des caractéristiques qualitatives résultant de l'utilisation d'un biostimulant des végétaux ;
- **Partie 5** : Détermination de la disponibilité des éléments nutritifs confinés dans le sol ou la rhizosphère.

On trouve dans ces spécifications techniques le détail des exigences en termes de nombre d'essais, de critères relatifs aux protocoles et les seuils statistiques pour valider qu'un essai statistiquement significatif, de groupes de cultures et les extrapolations possibles ou non et de zones géographiques.

La partie 1 définit trois grands regroupements de cultures, les cultures céréalières et à grande échelle (produits combinables et transformés), les plantes ligneuses pérennes et enfin, le groupe des cultures maraîchères, ornementales et des plantes aromatiques et médicinales (PAM).

Les effets du produit peuvent être obtenus sur une culture spécifique, un groupe de culture, ou sur l'ensemble des cultures. Sur cette base, le nombre d'essais d'efficacité requis est variable.

Essai effectué avec des plantes	
Nombre de cultures sur lesquelles l'effet est revendiqué	Nombre d'essais d'efficacité à soumettre
Une culture	3 essais
Un regroupement complet de cultures	6 essais sur au minimum deux cultures du groupe
Deux groupes de cultures	8 essais dont 4 essais par groupe avec au minimum deux cultures par groupe
Trois groupes de cultures, aucune limitation, le produit est autorisé sur toute culture	9 essais dont 3 essais par groupe avec au minimum deux cultures par groupe
Essai effectué sans plantes	
Cas 1 : un type de sol – tout pH	2 essais à partir de 2 catégories de pH différentes, pour un type de sol spécifique
Cas 2 : tout type de sol – catégories de pH spécifiques	3 essais à partir de 3 catégories de textures de sol différentes, pour une catégorie de pH spécifique
Cas 3 : tout type de sol – tout type de pH	6 essais à partir de 2 catégories de pH différentes et de 3 catégories de textures de sol différentes

Les essais, les témoins et/ou témoin non traités sont à mettre en place avec un minimum de 4 répétitions des modalités par essais pour assurer la robustesse statistique des essais. Ce critère est un minimum incontournable. Une taille minimum des parcelles ou un nombre de plantes pour chaque modalité est imposé pour les essais au champ en fonction du regroupement de cultures. Le nombre minimum de plants par modalité est également imposé pour les essais en conditions contrôlées.

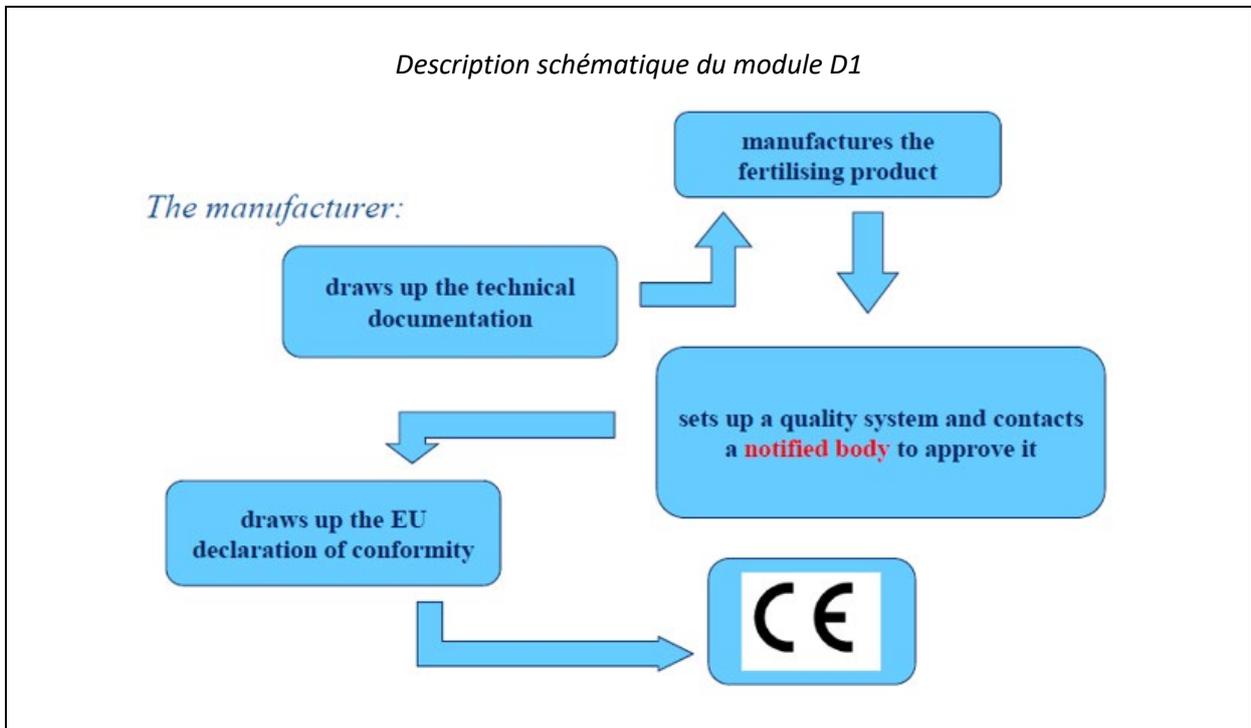
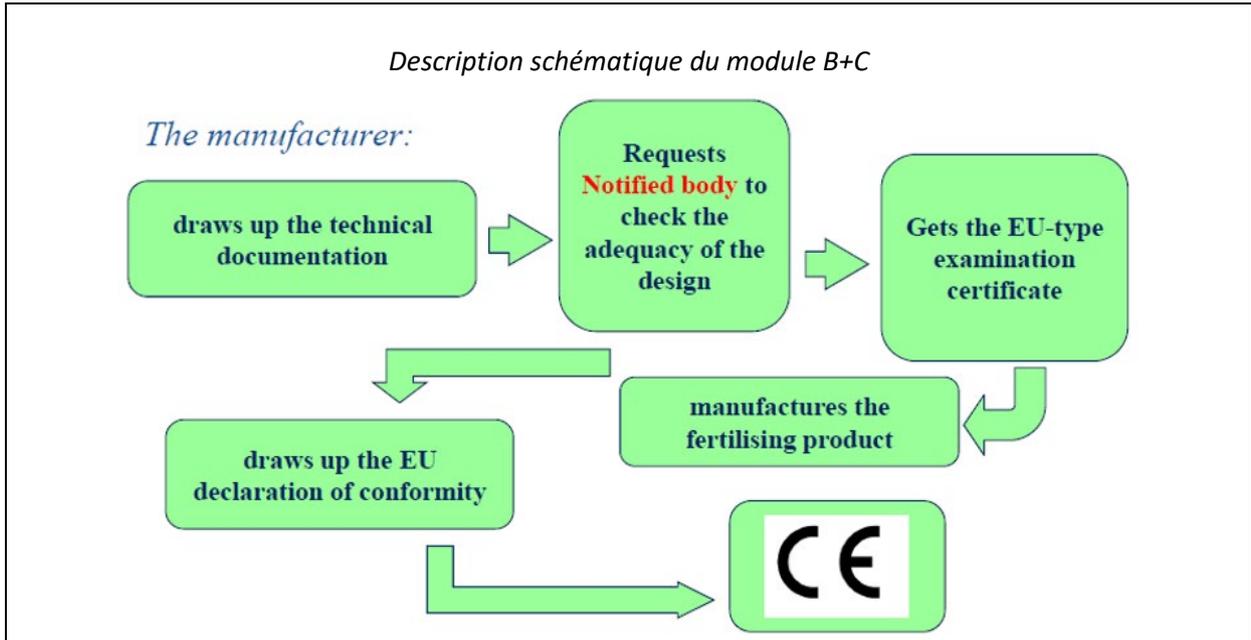
Suivant les revendications, une partie des essais peut être réalisée en conditions contrôlées quand cela s'avère nécessaire. En effet, il n'est pas toujours évident dans des conditions naturelles de rencontrer les conditions d'un stress abiotique ou d'un élément nutritif ce qui complexifie d'autant les possibilités de mise en œuvre d'essais en plein champ.

Certaines difficultés de la démonstration des effets revendiqués découlent aussi de la variation de l'intensité des effets en fonction des conditions de mise en œuvre. Enfin, le fait que l'expérience des opérateurs de l'expérimentation repose essentiellement sur la mise en place de longue date d'essais réalisés pour des produits phytopharmaceutiques, ils peuvent manquer d'expérience pour trouver des parcelles avec des situations à problème correspondant aux problèmes que le biostimulant propose de corriger.

Par ailleurs, le choix des indicateurs de suivi est généralement ouvert et doit pouvoir être argumenté. Un choix pertinent qui ne sera pas remis en cause par l’organisme notifié est nécessaire pour obtenir des données spécifiques qui pourront permettre de soutenir une revendication précise. Il n’existe pas encore de protocoles recommandant certains outils ou indicateurs faisant consensus auprès des évaluateurs.

Le dossier technique rédigé par le demandeur est soumis à un organisme notifié de son choix qui réalise (ou fait réaliser) des vérifications, y compris des analyses d’échantillons de produit.

Dans le cas du module D1, il réalise un audit du système de qualité mis en place par le fabricant.



Mise en œuvre de la procédure par le fabricant

Le fabricant soumet sa demande à un organisme notifié de son choix, indépendamment de sa localisation dans l'Union européenne. La liste des organismes notifiés est donnée plus haut dans la rubrique des liens utiles

Un fertilisant peut-être reconnu fertilisant UE lorsqu'il satisfait aux exigences de l'annexe I applicables à la catégorie fonctionnelle de produits à laquelle il appartient et à celles de l'annexe II s'agissant de la ou des CMC qui le compose et enfin s'il est étiqueté conformément aux exigences d'étiquetage énoncées à l'annexe III.

D'une manière plus générale et indépendamment des exigences édictées aux annexes I et II, les fertilisants UE, ne doivent pas présenter de risques pour la santé humaine, animale ou végétale, pour la sécurité ou pour l'environnement.

Le dossier technique de demande doit donc faire la démonstration de la conformité du produit à l'ensemble de ces exigences.

La constitution de la demande d'évaluation de la conformité, il peut être recommandé de procéder suivant une logique étape par étape consistant successivement à :

- Valider la voie réglementaire à privilégier : y-aurait-il un bénéfice à passer par les démarches nationales plutôt que le marquage CE ?
- Classer le produit selon les PFC et les matières constitutives selon les CMC. La lecture des annexes I et II comme une matrice à double entrée permet de déterminer le module à suivre pour l'évaluation de la conformité.
 - o Pour un biostimulant, le PFC sera PFC 6.A ou PFC 6.B ou PFC7 s'il est en mélange avec un engrais.
 - o Le module d'évaluation sera le module B+C ou le module D1.
- Analyser les données disponibles et identifier des données manquantes à produire pour satisfaire les exigences y compris pour répondre aux exigences du règlement REACH.
- Elaborer un projet d'étiquette sur lequel figurent revendications et conditions d'emploi envisagées.
 - o Suivre le guide mis à disposition par la Commission européenne (voir lien ci-dessus)
- Engager les démarches d'enregistrement REACH nécessaires.
 - o Les délais nécessaires à ces démarches doivent être anticipés ainsi que les coûts associés (voir chapitre dédié).
- Constituer le dossier technique.
 - o Réaliser toutes les analyses nécessaires pour valider la conformité aux exigences figurant aux annexes I et II.
 - o Conduire les essais en conditions contrôlées et au champ nécessaires à la démonstration de l'efficacité du produit en suivant les spécifications techniques (voir le paragraphe dédié ci-dessous) en termes de nombre d'essai et de protocoles à mettre en place
- Soumettre le dossier à un organisme notifié pour l'évaluation de la conformité.

Le socle commun du dossier technique se compose des documents suivants :

- La description du produit, de la fonction revendiquée (PFC), de l'utilisation prévue
- La liste des matières constitutives le produit, leur origine/processus de fabrication
- La description du processus de fabrication du produit
- La liste de normes harmonisées (ou autres spécifications) utilisées pour réaliser les analyses et tests

- Les rapports d'analyses et rapport des calculs et contrôles effectués
- Le projet d'étiquette et éventuellement un dépliant

En complément et si pertinents :

- La documentation attestant du statut des matières constitutives (sous-produits) ou que les matières constitutives ont atteint le point final de la chaîne de fabrication
- Des déclarations de conformité UE des produits composants le mélange dans le cas des mélanges (PFC7) :

La procédure EU, qui est récente, n'a pas fait encore l'objet de guide officiel à l'attention des fabricants pour constituer la documentation technique. Les documents disponibles sont essentiellement à l'attention des organismes notifiés. Ces documents sont accessibles sur une plateforme accessible à l'adresse :

https://circabc.europa.eu/ui/group/36ec94c7-575b-44dc-a6e9-4ace02907f2f/library/6a6e211a-a415-4fe3-889a-907610bcd9cb?p=1&n=-1&sort=modified_DESC

Ces documents portent notamment sur les critères d'acceptabilité des tests et analyses soumises dans les dossiers, sur des aspects pratiques de mise en œuvre de l'évaluation de la conformité par les organismes notifiés et sur les informations minimales à inclure dans les attestations d'examen ou décision d'évaluation. Ils pourraient donner un éclairage complémentaire.

Classiquement, les analyses et essais réalisés pour constituer le dossier doivent être effectués de manière fiable et reproductible. Le texte prévoit que les fertilisants UE qui sont conformes à des normes harmonisées (c'est-à-dire publiées au Journal officiel de l'Union européenne) sont présumés conformes. De même, les essais et analyses réalisés conformément à des normes sont présumés fiables et reproductibles et permettent d'assurer la conformité des fertilisants UE aux exigences. Ces normes harmonisées doivent servir à l'évaluation de la conformité ainsi qu'au travail de surveillance du marché et de contrôle des produits commercialisés.

Le travail de normalisation CEN est en cours. Il porte sur les méthodes d'échantillonnage, les méthodes d'analyse, les méthodes de démonstration des effets revendiqués par les biostimulants et la terminologie utilisée. En attendant la finalisation de ce travail, des « spécifications techniques » ont été publiées au printemps 2022.

Ces spécifications payantes peuvent être acquises sur le site de l'AFNOR.

Il est prévu que ces documents soient convertis en normes harmonisées dans un délai de trois ans. A défaut de spécification technique disponible, des normes ou standards reconnus sont à utiliser pour la réalisation des analyses nécessaires.

La réglementation EU ne fixe pas de délai maximal pour l'évaluation conduite par un organisme notifié. Il semble que les délais d'instruction peuvent être très rapides, quelques semaines et se prolonger jusqu'à 6 mois. Ces délais sont fonction des délais d'attente de chacun des organismes notifiés. Ceux qui n'ont pas de liste d'attente peuvent instruire la demande immédiatement.

On manque globalement de recul et de retour d'expérience dans le domaine de l'évaluation de conformité des dossiers biostimulants. Comme ces dossiers doivent comporter des essais au champ pour démontrer les effets revendiqués, alors que les dossiers d'autres catégories de fertilisants ne contiennent que des analyses, les dossiers les concernant devraient logiquement être plus longs et plus complexes à constituer et en conséquence les retours d'expérience sont à venir.

Une fois l'évaluation validée, le fabricant rédige une déclaration de conformité conformément au modèle figurant à l'annexe V et met à jour son projet d'étiquette conformément aux informations indiquées par le certificat délivré par l'organisme notifié.

Le produit biostimulant est alors considéré comme fertilisant UE qui peut être mis sur le marché.

Revendications secondaires et CEPP

Aucune revendication secondaire relative à des effets favorables à la protection des plantes n'est permise.

Les seuls arguments acceptables pour montrer l'intérêt d'un produit biostimulant dans la réduction de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques est l'inscription du produit commercial dans une fiche action CEPP (voir le chapitre dédié).

4. Les permis d'expérimentation – les règles nationales

Contexte général

La réalisation d'essais est réglementée à partir du moment où il y a "émission dans l'environnement" d'un produit phytopharmaceutique non autorisé pour l'usage visé par l'essai. Les permis sont donc un prérequis à toute expérimentation hors milieu confiné.

Les procédures applicables aux demandes de permis d'expérimentation de produits de biocontrôles et aux biostimulants sont fixées par la réglementation nationale de chacun des Etats membres où est déposée la demande. Ces procédures ne sont pas harmonisées dans l'Union européenne et chaque Etat membre peut en conséquence fixer ses propres exigences aussi bien sur le format de la demande que de son contenu.

En France, un permis d'expérimentation est obligatoire aussi bien pour l'expérimentation de produits de biocontrôle que pour ceux des ~~de produits pour les~~ deux catégories de produits biostimulants exception faite des cas relevant du régime dérogatoire prévu à l'article R. 253-32 du code rural et de la pêche maritime et l'arrêté du 9 février 2016. Le permis, d'une validité maximale de trois ans, précise les quantités de produits et la surface maximale autorisée à être expérimentées par campagne d'expérimentation.

Chaque permis est délivré en fonction de la nature de la demande pour une formulation donnée, a priori sans marge de manœuvre sur la variabilité des coformulants. Compte tenu des délais d'obtention des permis qui peuvent être d'un an, il convient de bien tenir compte de cette situation pour la mise en œuvre d'expérimentation de formulations susceptibles d'évoluer en fonction de l'avancement des travaux de R&D.

Par principe général, la destruction des récoltes des cultures traitées, sous couvert d'un permis d'expérimentation, est obligatoire et ces récoltes ne peuvent être destinées à une consommation humaine ou animale.

La demande de permis d'expérimentation peut toutefois prévoir une demande de dérogation à l'obligation de destruction des récoltes (DDR). Dans ce cas, le dossier de demande de permis d'expérimentation doit comporter les informations nécessaires pour permettre une évaluation du risque pour le consommateur.

En France, l'ANSES exige de manière générale un dossier complet sur ce point, dont le coût est un coût assez important pour le demandeur et ce d'autant dans le cas des produits dont la formulation n'est pas totalement stabilisée et reste en cours de développement.

A titre indicatif, pour un produit de biocontrôle, une demande de DDR s'appuie en général sur 8 essais résidus pour un coût de l'ordre de 40k € par essai. Pour faire face à cette difficulté, deux options sont envisageables. La première consiste à formuler une demande de permis sur la base d'une bonne pratique agricole (GAP) visant à l'absence de résidus dans la récolte. La seconde consiste à soumettre dans la demande de permis un argumentaire s'appuyant sur une revue bibliographique de l'utilisation de ce même produit ou d'autres produits contenant la même substance (active) en France ou dans un autre Etat membre de l'UE.

Pour être exploitables dans des dossiers de demande d'autorisation, les essais doivent être officiellement reconnus. A cet effet, il est nécessaire d'opérer deux déclarations en ligne, la première

à la mise en place de l'essai et la seconde à la clôture de l'essai. Ces déclarations peuvent être réalisées par le prestataire BPE-BPL, il convient toutefois que le contrat de prestation le prévoit.

Les essais ne sont pas possibles sur des parcelles d'agriculture biologique sauf si :

- La substance active figure dans la liste des substances autorisées par le règlement européen relatif à l'agriculture biologique ;
- Tous les composés de la formulation du produit figurent dans la liste des produits autorisés dans le règlement européen relatif à l'agriculture biologique.

Comme il est peu probable de réunir ces deux conditions pour la plupart des nouvelles substances actives et formulation, il n'est globalement pas possible de conduire ces essais dans une exploitation certifiée AB au risque de perdre sa certification.

Cadre de l'expérimentation des produits de biocontrôle

Les permis d'expérimentation sont prévus par l'article 54 du RE/1107/2009 et qui s'applique tant aux produits formulés qu'aux adjuvants de produits phytopharmaceutiques.

Dans le cas d'une demande de permis, le dossier doit être déposé à l'ANSES avec toutes les pièces listées ci-dessous et le montant de la taxe est actuellement fixé comme suit :

Montant par demande	sans demande de DDR	avec demande de DDR	demande identique à une autorisation précédemment accordée ou modification des informations déclarées ou renouvellement
Essais et expériences de recherche	2000 €	3000 €	1000 €
	1000 € / produits de biocontrôle	1500 € / produits de biocontrôle	
Essais et expériences de développement	3000 €	4000 €	1000 €
	1500 € / produits de biocontrôle	2000 € / produits de biocontrôle	

Les informations relatives, respectivement au barème des taxes applicables et au format et composition des dossiers de demande de permis, sont accessibles en ligne à l'adresse :

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046793208>

https://www.anses.fr/fr/system/files/Note_formulaires_notices_dossier_PPP.pdf

ESSAIS ET EXPERIENCES DE RECHERCHE SANS DEMANDE DE DEROGATION A L'OBLIGATION DE DESTRUCTION DES RECOLTES :

Famille de pièces	Pièces	Observations
1A. Lettre de demande	1A.1 Lettre de demande	Description de la demande.
	1A.2 Preuve du paiement	-
1B. Formulaires	1B.4 Formulaire relatif à un permis d'expérimentation pour un produit phytopharmaceutique, un adjuvant ou un produit mixte.	Formulaire daté, et signé de façon manuscrite. Rubriques à compléter obligatoirement <u>sauf</u> : - la rubrique 6.4. En cas de demande d'essais et expériences de développement : préciser la surface demandée - la rubrique 6.8. Cultures concernées par la DDR (si demandée) - la rubrique 7. En cas de demande de dérogation à l'obligation de destruction des récoltes (DDR)
	1B.2 Formulaire de composition intégrale	Formulaire daté, et signé de façon manuscrite.
1C. Attestations (voir modèles en Annexe II)	1C.1 Attestation d'identité des documents au format papier et des documents au format électronique	Attestation datée et signée de façon manuscrite, certifiant que les contenus des dossiers papier et électronique fournis dans le cadre de la demande sont identiques, le cas échéant.
	1C.11 Attestation du titulaire de l'autorisation que le produit expérimenté est identique au produit autorisé	Pour les demandes de permis d'expérimentation pour un produit déjà autorisé
1H. FDS selon le Règlement (CE) N° 1907/2006 incluant la classification selon le Règlement (CE) N° 1272/2009	1H.2 FDS des coformulants (y compris substances actives)	Fournir une FDS pour chaque coformulant et substance active en français ou en anglais.
1T. Dossier permis d'expérimentation	1T.2 Résumé des études sur les substances actives	Uniquement pour les nouvelles substances actives non-approuvées. Le minimum requis est un résumé des études suivantes : - toxicité aiguë, tolérance locale, sensibilisation cutanée, toxicité à court terme, mutagénèse et toxicité sur le développement ; - toxicité pour les organismes aquatiques. L'absence de fourniture devra être justifiée.

Un minimum de données de toxicité et d'écotoxicité sont nécessaires pour permettre de conduire une évaluation des risques pour la santé publique et l'environnement de ces essais. Dans le cas où une demande de DDR est formulée ~~dans la demande~~, les données communiquées doivent être suffisantes pour permettre la conduite d'une évaluation du risque pour le consommateur et contenir des résultats d'essais ou un argumentaire suffisamment étayé pour montrer l'absence de risques inacceptables.

Dérogation à l'obligation de permis d'expérimentation

En application de l'article R. 253-32 du code rural et de la pêche maritime et de l'arrêté du 9 février 2016, il est possible de conduire des expérimentations en milieu ouvert sans permis d'expérimentation si lesdites expérimentations sont conduites par une structure agréée BPE-BPL, en direct ou via un prestataire dans la limite des surfaces et quantités de produits indiquées dans le tableau suivant :

Catégorie d'essais et expériences	surface maximale par site d'expérimentation et par culture	superficie cumulée maximale, tous sites confondus	quantité maximale annuelle par saison d'expérimentation
de recherche (par prototype)	0,1 ha	2 ha	15 l ou kg
de développement (par produit) : - produits bénéficiant d'une autorisation (FR ou UE), pour un autre usage que ceux déjà autorisés - ou produits dont la destination principale n'est pas d'être utilisés à des fins phytosanitaires, mais utiles dans la protection phytosanitaire	1 ha	30 ha	200 l ou kg
cas particulier des médiateurs chimiques utilisés par diffusion passive sans contact avec la végétation	5 ha	50 ha	18,750 kg

L'arrêté du 9 février 2016 précise les modalités de déclaration des essais visant des dérogations aux permis : la déclaration est adressée par courrier ou courriel à l'Anses (adresse damm.essais@anses.fr) en utilisant le formulaire mis à disposition sur le site internet de l'Anses. La déclaration est à transmettre, au plus tard, 10 jours ouvrés avant la mise en place de l'essai ou expérience.

Dans le cadre des essais BPE (selon cahier des charges du ministère chargé de l'agriculture), et en application de l'article R. 253-38-II du code rural et de la pêche maritime et de l'article 9 de l'arrêté du 26 avril 2007 relatif aux essais officiels et officiellement reconnus pour l'évaluation des produits mentionnés à l'article L.253-1 du code rural et de la pêche maritime, les essais officiellement reconnus font l'objet de deux déclarations :

- Une première déclaration de mise en place de l'essai, préalablement à la fin des observations et vingt jours au plus tard après la première application des produits testés, une seconde déclaration de clôture de l'essai, vingt jours au plus tard après la fin des observations ou de la destruction de la récolte.

Les déclarations se font en ligne dans SIDEPE, sans frais à payer et portent sur : l'identité du produit (code ou nom), le type de formulation, la ou les substances actives avec leur nom et la quantité appliquée, les cultures traitées, la fonction du produit, le type d'application, la surface traitée et la période d'application prévue.

Il convient de bien noter que le fait d'être dispensé de l'obligation de permis d'expérimentation ne peut pas être interprété comme une exonération de l'obligation de destruction des récoltes. Pour lever l'obligation de DDR, une demande de permis d'expérimentation reste requise.

L'obligation de destruction de la récolte ne s'impose pas toutefois dans le cas où la substance active est inscrite à l'Annexe IV du RCE/396/2005 (pas de fixation de LMR) et dans le cas des médiateurs chimiques à diffusion passive sans contact avec la végétation.

Dans les autres Etats membres de l'UE

La déclaration des essais est prévue également dans d'autres Etats membres dans les conditions précisées ci-après :

	Date limite pour effectuer la déclaration avant la mise en place de l'essai	Informations à déclarer	Frais
Allemagne	1 mois	Identité de la substance active Concentration Structure chimique Nombre applications maximum Dose maximale	Pas de frais
Portugal	à la mise en place de l'essai	FDS	214 € par produit

Cadre de l'expérimentation des biostimulants / MFSC

La réalisation d'essais est réglementée à partir du moment où il y a "émission dans l'environnement" d'une matière fertilisante et donc des produits biostimulants non autorisés pour l'usage visé par l'essai. Les permis sont donc un prérequis à toute expérimentation hors milieu confiné.

Les informations nécessaires à la mise en œuvre de la procédure de demande de permis d'expérimentation pour cette catégorie de produits sont accessibles en ligne aux adresses internet suivantes :

- Page d'accueil pour les porteurs de dossiers MFSC :
<https://www.anses.fr/fr/content/documents-dinformation-pour-les-dossiers-sur-les-mati%C3%A8res-fertilisantes-et-supports-de>
- Notice explicative donnant la liste des pièces à fournir pour chaque dossier, les sections du Cerfa à remplir ou non, les nomenclatures à utiliser pour les documents soumis :
<https://www.formulaires.service-public.fr/gf/getNotice.do?cerfaNotice=52317&cerfaFormulaire=16073>
- Guide sur le contenu du dossier :
https://www.anses.fr/fr/system/files/Guide-evaluation-MFSC_2020-07.pdf

Le dossier de permis d'expérimentation doit contenir les éléments de caractérisation du produit, en termes de matières premières et composition, ainsi que les informations relatives aux contaminants ETM et CTO, Critères microbiologiques et Antibiorésistance (annexe de l'arrêté du 1er avril 2020).

Processus de fabrication, constance de composition et efficacité ne sont pas exigés. Les descriptions sommaires dans le Cerfa doivent suffire, ce qui est logique puisque le produit est en phase d'expérimentation justement pour déterminer l'efficacité et que les processus de fabrication ou de formulation ne sont pas forcément figés à ce stade de développement.

La demande de permis d'expérimentation d'un produit ou de renouvellement de ce permis comprend des éléments nécessaires à l'évaluation des risques et ainsi :

- Les données de traçabilité du produit et de ses matières premières, au niveau des sites de production et de fabrication lorsqu'ils sont différents ;
- La composition intégrale du produit ;
- Les rapports d'analyses de caractérisation du produit ;
- La fiche de données de sécurité du produit et de l'ensemble des matières premières, prévue par l'article 31 du règlement (CE) n° 1907/2006.

La réglementation nationale en vigueur dispose d'une obligation du respect des TENEURS EN ÉLÉMENTS TRACES MÉTALLIQUES ET EN COMPOSÉS TRACES ORGANIQUES - CRITÈRES MICROBIOLOGIQUES.

Si les informations relatives aux contaminants sont normalement contenues dans le rapport 3A.3 établissant l'absence d'effet nocif. Soumettre ces analyses couvre les aspects relatifs à l'innocuité. Pour les demandes de permis d'expérimentation, bien que ne figurant pas explicitement dans la liste des données de la notice de l'ANSES accompagnant le Cerfa, ni même dans le tableau ci-dessous en fin de guide ANSES (voir les liens ci-dessus), l'arrêté et le guide de l'ANSES indiquent bien, dans le corps du texte, que les valeurs fixées par la réglementation constituent des critères de qualité qui s'appliquent aux permis d'expérimentation (en bas de la p. 10). Il est donc nécessaire de montrer que ces critères sont bien remplis.

Dans le dossier de demande, il doit toujours figurer un rapport d'évaluation qui est une synthèse à laquelle sont annexés les rapports d'analyses, rapports d'études, rapports d'essais le cas échéant. Lorsqu'il y a analyse, le rapport d'analyses doit toujours s'accompagner de la méthode. Dans le cas des analyses à soumettre pour ce type de demande, ces dernières sont certainement réalisées selon des méthodes validées ISO ou COFRAC et donc connues de l'ANSES. Il suffit donc de rappeler les références des méthodes qui doivent aussi être indiquées dans les rapports d'analyses rendus par les laboratoires.

Dans la demande de permis, il faut soumettre les rapports d'analyses individuels et un document de synthèse, le rapport 3A.1, qui consolide les données et résume les résultats. Il faut y expliquer les méthodes d'échantillonnage (date de prélèvement, conservation, délais avant analyse, traçabilité...) et indiquer les méthodes d'analyses utilisées. Comme indiqué ci-dessus, il faut soumettre les analyses des contaminants, la synthèse des résultats pouvant être intégrée dans ce même rapport.

Concernant le DDR et un possible système de dérogation au permis, de manière analogue à celui mis en place pour les produits phytopharmaceutiques, un arrêté doit être publié par le ministère chargé de l'agriculture pour qu'un tel système devienne opérationnel. Dans l'attente, le régime par défaut du permis s'impose en France.

Des essais peuvent également être mis en œuvre sans permis dans le cas de produit mis légalement sur le marché en tant que MFSC ou dans le cas des SNUB.

5. REACH

Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals

Introduction

Règlement (CE) n° 907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques dit REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals), fixe un cadre législatif complet pour les substances chimiques fabriquées et utilisées dans l'Union européenne.

Le règlement vise à assurer un haut niveau de protection à la santé publique et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, tout en assurant la compétitivité de l'industrie chimique de l'UE.

Les dispositions du règlement s'appliquent en principe à toutes les substances chimiques utilisées, non seulement dans les processus industriels, mais aussi dans la vie quotidienne. Sont ainsi concernés les substances chimiques entrant dans la composition des produits de nettoyage, des peintures ou autres. Le règlement ne s'applique toutefois pas à certains types de substances comme les substances radioactives ou soumises à un contrôle douanier, aux déchets qui font l'objet d'une réglementation harmonisée spécifique assurant également un haut niveau de protection.

Le règlement inverse la charge de la preuve sur les entreprises, il leur appartient à ce titre d'identifier et gérer les risques liés aux substances qu'elles fabriquent et commercialisent dans l'UE et démontrer comment la substance peut être utilisée en toute sécurité.

Il leur incombe d'expliquer comment utiliser leurs produits sans danger et d'informer les utilisateurs de toute mesure de gestion des risques à prendre pour garantir une utilisation sûre du produit tout au long de la chaîne d'approvisionnement.

Si les risques ne peuvent être gérés, les autorités peuvent restreindre l'utilisation des substances de diverses manières. À terme, les substances les plus dangereuses devraient être remplacées par des substances moins dangereuses.

Le règlement s'inscrit aussi dans une logique visant à promouvoir des méthodes alternatives aux expériences sur les animaux, à instaurer un marché unique des produits chimiques et à stimuler l'innovation et la compétitivité dans le secteur. Il vise au remplacement des substances les plus dangereuses par des substances alternatives plus sûres, lorsqu'elles existent.

Il a institué l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

Liens utiles

Texte du règlement

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907>

Site de la Commission européenne

- Page sur les substances chimiques : https://environment.ec.europa.eu/topics/chemicals_en
- Page sur REACH : https://environment.ec.europa.eu/topics/chemicals/reach-regulation_en
- Site de la Commission européenne d'aide aux démarches administratives : https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/chemicals/registering-chemicals-reach/index_fr.htm

Site de l'ECHA - Guides

<https://echa.europa.eu/fr/support/guidance>

<https://echa.europa.eu/fr/support/guidance-on-reach-and-clp-implementation/guidance-in-a-nutshell>

REACH-IT

<https://echa.europa.eu/fr/support/dossier-submission-tools/reach-it>

<https://reach-it.echa.europa.eu/reach/>

Portail du CNRS

<https://www.prc.cnrs.fr/reach/fr/home.html>

Principes clés

Comme cette législation s'applique à toutes les substances chimiques fabriquées, importées, commercialisées et utilisées seules ou en mélange, elle impacte les entreprises doivent enregistrer dans une base de données centrale tous les produits chimiques qu'ils fabriquent ou importent en quantité supérieure à une tonne par an. Charge à l'ECHA de vérifier les informations soumises lors de l'enregistrement.

Si pour les produits de biocontrôle, les obligations découlant de REACH sont satisfaites à travers la procédure d'approbation des substances actives phytopharmaceutique et les autorisations des produits en application du RCE/1107/2009. Il en est différent pour les **produits biostimulants**.

En effet, en application de l'article 15 de REACH, les substances peuvent être exemptées de certaines dispositions du règlement REACH si leur usage est déjà couvert par une autre réglementation spécifique. Ainsi, les substances utilisées dans des médicaments à usage humain ou vétérinaire, dans des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux (additifs, substances aromatisantes), ne sont pas concernées par les dispositions d'enregistrement et d'autorisation notamment (article 2 paragraphe 5 de REACH).

Les substances actives et coformulants utilisés exclusivement dans des produits phytopharmaceutiques et déjà évalués à ce titre, ainsi que les substances actives utilisées exclusivement dans des produits biocides*(et déjà évaluées à ce titre) sont considérés comme déjà enregistrés.

Les démarches d'enregistrement, d'évaluation et d'autorisation des substances sont dans ce cas à réaliser dans le cadre de REACH. C'est un prérequis à l'importation des éventuelles matières premières ou la production dans Union européenne et c'est aussi une obligation préalable au dépôt d'une demande d'évaluation de la conformité prévue par le RUE/2019/1009.

Toutefois, Il est à noter que des dispositions particulières existent pour l'enregistrement des substances naturelles dans REACH, mentionnées à l'annexe V de REACH : cette annexe liste des critères formulés de façon très générale. Les substances remplissant ces critères peuvent être exemptées de l'obligation d'enregistrement.

Parmi les différentes entrées de l'Annexe V, l'entrée 8 indique que les substances présentes dans la nature et différentes de celles énumérées au point 7, si elles ne sont pas chimiquement modifiées, sauf si elles répondent aux critères de classification comme substances dangereuses conformément au règlement (CE) n°1272/2008, ou si elles sont persistantes, bioaccumulables et toxiques ou très persistantes et très bioaccumulables conformément aux critères définis à l'annexe XIII, ou si elles ont été identifiées conformément à l'article 59, paragraphe 1, au moins deux ans auparavant, en tant que substances suscitant un degré de préoccupation équivalent, comme énoncé à l'article 57, point f), peuvent être exemptées de l'obligation d'enregistrement.

Attention, le document « guide pour l'Annexe V : Exemptions de l'obligation d'enregistrement » indique clairement que les huiles essentielles ne sont pas concernées par l'entrée 9.

En pratique

Un système informatique central REACH-IT a été mis en place pour assister les industries, les autorités compétentes des États membres et l'Agence européenne des produits chimiques dans la soumission, le traitement et la gestion des données et des dossiers en toute sécurité.

Il donne accès à des fonctions spécifiques pour leur permettre de remplir leurs obligations au titre des règlements REACH et CLP.

REACH-IT est accessible à l'adresse :

<https://echa.europa.eu/fr/support/dossier-submission-tools/reach-it>

<https://reach-it.echa.europa.eu/reach/>

Si l'entreprise est l'importateur d'une substance sur le marché de l'Union Européenne (ex. importation d'un des coformulant depuis la Chine) ou producteur d'une substance (ex. synthèse de la substance active sans autre fournisseur amont), elle est tenue de réaliser un enregistrement de la substance concernée auprès de l'ECHA pour toute importation ou production supérieure à 1 tonne.

Au-delà de 10 tonnes, une évaluation doit être réalisée. Les exigences augmentent par tranche au fur et à mesure que le tonnage annuel augmente. Un dossier technique doit être constitué et sera plus complet pour chacune des tranches. Ce dossier contient deux types d'informations :

- 1- Sur les propriétés intrinsèques et la classification de la substance ;
- 2- Sur les expositions, c'est-à-dire les utilisations et les conseils pour une manipulation en toute sécurité. Ces informations doivent couvrir l'intégralité de son cycle de vie de la substance, sa fabrication (si elle a lieu dans l'Union européenne), son utilisation, sa manipulation et son élimination.

Des données doivent donc être générées sur les aspects données physico-chimiques, toxicologiques et éco toxicologiques. On trouve plus de détails sur ces aspects dans les documents publiés sur le site du CNRS dont des extraits figurent plus bas dans ce document.

A titre indicatif, selon une étude menée par Manfred Fleischer parue dans Business Chemistry, les coûts moyens d'acquisition pour les déclarants principaux pour les différentes annexes de REACH sont donnés dans le tableau suivant :

Annexe	VII	VIII	IX	X
Coût moyen	81 120 €	410 k€	873 k€	1 966 k€
	1-10 T/an	10-100 T/an	100-1000 T/an	> 1000 T/an
		Biostimulants au titre du RUE/2019/1009		

Pour les produits biostimulants, l'évaluation de la conformité dans le cadre du règlement 2019/1009/UE impose l'enregistrement et l'évaluation conformément aux exigences de la tranche > 10 T, même si la substance est produite ou importée à un volume inférieur.

Si plusieurs producteurs ou importateurs existent pour une substance donnée, ils ont l'obligation de se regrouper en un dossier commun. Ainsi, si la substance a déjà fait l'objet d'un enregistrement ou d'une évaluation, l'entreprise devra prendre contact avec les notifiants existants, acheter les droits d'accès au dossier existant puis réaliser la demande d'enregistrement ou d'évaluation.

L'enregistrement et l'évaluation sont spécifiques à chaque substance pour chaque usage, c'est-à-dire qu'une substance peut déjà avoir été évaluée par une autre société sur un usage cosmétique par exemple mais pas sur un usage en protection des cultures ou en fertilisant. Cette évaluation en tant que cosmétique ne couvrirait pas un usage biocontrôle ou biostimulant. En plus de l'achat de l'accès au dossier existant, l'entreprise doit également compléter son dossier pour l'usage biocontrôle ou biostimulant.

Aucune obligation ne porte directement sur les formulateurs qui se situent en aval de la chaîne de production. Ces derniers doivent simplement s'assurer que leurs fournisseurs ont rempli leurs obligations conformément au règlement REACH en leur demandant une attestation.

Le changement de statut d'importateur à fabricant nécessite une actualisation de l'enregistrement.

Exigences en matière d'informations pour la constitution des dossiers – source site du CNRS

Suivants les informations que l'on peut trouver sur le site du CNRS les données requises pour l'enregistrement des substances sont données dans le tableau suivant.

1. Pour la plus faible bande de tonnage (1 à 10 t par an et par fabricant ou importateur), les informations minimales requises sont limitées aux données physico-chimiques :

- si la substance est une "substance bénéficiant d'un régime transitoire", c'est-à-dire une substance déjà fabriquée ou importée sous certaines conditions, avant l'entrée en vigueur de REACH le 1er juin 2007 et,

- s'il est prédit que la substance n'est pas susceptible de remplir les critères de classification en catégorie 1 ou 2, en tant que cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction ou les critères PBT ou vPvB (PBT : persistante, bioaccumulable et toxique – vPvB : très persistante et très bioaccumulable) et,

- la substance n'a pas d'utilisation dispersive ou diffuse et il est prédit qu'elle n'est pas susceptible de remplir les critères de classification liés aux effets sur la santé humaine et l'environnement.

2. À ce niveau, le déclarant est tenu de présenter une proposition et un calendrier pour se conformer aux exigences en matière d'informations de cette annexe.

	DONNÉES SUR LES PROPRIÉTÉS INTRINSÈQUES REQUISES POUR L'ENREGISTREMENT					
	PC, informations toxicologiques et écotoxicologiques	Propriétés physico-chimiques (PC)	Informations toxicologiques et écotoxicologiques		PC, informations toxicologiques et écotoxicologiques	Informations toxicologiques et écotoxicologiques
	Toutes les données pertinentes disponibles	Exigences de l'annexe VII	Exigences de l'annexe VII	Exigences de l'annexe VIII	Exigences de l'annexe IX	Exigences de l'annexe X
1-10 t/a	•	•	• ¹			
10-100 t/a	•	•	•	•		
100-1,000 t/a	•	•	•	•	• ²	
≥ 1 000 t/a	•	•	•	•	• ²	• ²

Champ d'application du règlement REACH

Les dispositions de REACH sont applicables à la fabrication, la mise sur le marché ou l'utilisation des substances, telles que contenues dans des préparations ou des articles. REACH suit une approche basée sur les substances : les obligations ne concernent pas directement les préparations et les articles (à l'exception des exigences relatives aux Fiches de Données de Sécurité qui s'appliquent aussi aux préparations).

Exemptions générales

REACH s'applique à toutes les substances avec quelques exemptions : les substances radioactives (directive 96/29/Euratom), les substances soumises à un contrôle douanier sous certaines conditions, les intermédiaires de synthèse non isolés et le transport des substances, ne sont pas concernés par REACH. Les déchets (tels que définis par la directive 2006/12/CE) sont aussi également exemptés car il ne s'agit pas de substances, de préparations ou d'articles au sens de REACH. Les États membres peuvent prévoir des exemptions dans des cas spécifiques pour certaines substances telles que contenues dans une préparation ou un article, lorsque cela s'avère nécessaire aux intérêts de la défense.

Exemptions de certaines dispositions de REACH

<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments à usage humain ou à usage vétérinaire Les substances utilisées dans ces produits ne sont pas soumises à enregistrement, aux obligations des utilisateurs en aval, à évaluation ni à autorisation. Les dispositions concernant la transmission d'informations dans la chaîne d'approvisionnement ne s'appliquent pas à ces produits dans leur état fini, destinés à l'utilisateur final. • Denrées alimentaires ou aliments pour animaux Les substances utilisées dans ces produits (y compris comme additifs ou substances aromatisantes) ne sont pas soumises à enregistrement, aux obligations des utilisateurs en aval, à évaluation ni à autorisation. Les dispositions concernant la transmission d'informations dans la chaîne d'approvisionnement ne s'appliquent pas à ces produits dans leur état fini, destinés à l'utilisateur final. • Produits cosmétiques Les dispositions concernant la transmission d'informations dans la chaîne d'approvisionnement ne s'appliquent pas à ces produits dans leur état fini, destinés à l'utilisateur final. Le rapport sur la sécurité chimique ne doit pas prendre en compte les risques pour la santé humaine qui résultent des utilisations finales dans des produits cosmétiques. Dans le cas de substances soumises à autorisation uniquement en raison de dangers pour la santé humaine, les dispositions de l'autorisation ne s'appliquent pas à leurs utilisations dans les produits cosmétiques. Les restrictions ne s'appliquent pas à l'utilisation des substances dans les produits cosmétiques en ce qui concerne les restrictions relatives aux risques pour la santé humaine dans le cadre du champ d'application de la directive Cosmétique (76/768/CEE). • Dispositifs médicaux invasifs ou utilisés en contact physique direct avec le corps humain Les dispositions concernant la transmission d'informations dans la chaîne d'approvisionnement ne s'appliquent pas à ces préparations dans leur état fini, destinées à l'utilisateur final, pour autant que des dispositions communautaires fixent des obligations concernant leurs classification et étiquetage, et assurent le même niveau d'information et de protection que la législation sur les préparations/mélanges dangereux. • Matériaux destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires Le rapport sur la sécurité chimique ne doit pas prendre en compte les risques pour la santé humaine qui résultent des utilisations finales dans des matériaux destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires. Dans le cas de substances soumises à autorisation uniquement en raison de dangers pour la santé humaine, les dispositions de l'autorisation ne s'appliquent pas à leurs utilisations dans des matériaux destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires. • Produits phytopharmaceutiques et produits biocides L'enregistrement est considéré comme accompli pour la fabrication ou l'importation en vue de l'utilisation des substances actives et des coformulants en tant que produit phytopharmaceutique. L'enregistrement est considéré comme accompli pour la fabrication ou l'importation en vue de l'utilisation des substances actives en tant que produit biocide. La procédure d'autorisation ne s'applique pas aux utilisations de substances dans les produits phytopharmaceutiques et biocides. • Carburants Les dispositions de l'autorisation ne s'appliquent pas aux utilisations des substances comme carburants pour les moteurs, comme carburants et combustibles dans des installations de combustion mobiles ou fixes de produits 	<p>dérivés d'huiles minérales et aux utilisations comme carburants et combustibles dans des systèmes fermés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polymères Ils sont pour le moment exemptés d'enregistrement et d'évaluation. • Substances incluses dans l'annexe IV de REACH Elles sont exemptées d'enregistrement, des obligations des utilisateurs en aval et d'évaluation, car suffisamment d'informations à leur sujet sont disponibles pour considérer qu'elles présentent un risque minimal du fait de leurs propriétés intrinsèques. • Substances couvertes par l'annexe V de REACH Elles sont exemptées d'enregistrement, des obligations des utilisateurs en aval et d'évaluation car il est estimé que l'enregistrement n'est pas approprié ou nécessaire pour ces substances et que leur exemption de ces processus ne porte pas atteinte aux objectifs de REACH. • Recherche et développement scientifiques Les substances fabriquées, importées ou utilisées à des fins de recherche et de développement scientifiques, dans des conditions contrôlées, en quantités inférieures à 1 tonne par an, sont exemptées des obligations d'enregistrement, d'autorisation et de restrictions. • Activités de recherche et de développement axées sur les produits et les processus (RDAPP) Lorsque la recherche et le développement concernent l'élaboration de produits ou la poursuite du développement d'une substance, au cours desquelles une installation pilote ou des essais de production sont utilisés, ces activités sont considérées comme des activités de recherche et développement axées sur les produits et les processus. Les substances utilisées à ces fins bénéficieront d'une exemption d'enregistrement si elles sont notifiées à l'Agence européenne des produits chimiques. L'exemption est valable pendant 5 ans et peut être prorogée sur demande, d'une période supplémentaire qui ne peut dépasser 5 ans (ou 10 ans dans le cas de la mise au point de médicaments ou de substances qui ne sont pas mises sur le marché). Lors de l'identification des substances soumises à autorisation et restrictions, il sera spécifié si ces dispositions ne sont pas applicables aux activités de recherche et de développement axées sur les produits et les processus ainsi que la quantité maximale exemptée. • Substances enregistrées, exportées et ré-importées dans la Communauté européenne (par le même acteur ou par un autre acteur dans la même chaîne d'approvisionnement) Elles sont exemptées d'enregistrement, des obligations des utilisateurs en aval et d'évaluation, sous certaines conditions. • Substances déjà enregistrées et recyclées ou valorisées Si un certain nombre de conditions sont remplies, ces substances sont exemptées d'enregistrement, des obligations des utilisateurs en aval et de l'évaluation. • Intermédiaires isolés restant sur le site et intermédiaires isolés transportés Ils doivent être enregistrés. Cependant, les exigences en matière d'informations sont réduites s'ils sont utilisés (et transportés) dans des conditions strictement contrôlées. Il ne sont pas sujets à autorisations. • Substances présentes dans des préparations à des concentrations inférieures à celles définies dans l'article 56(6) de REACH. Elles sont exemptées d'autorisation. Une évaluation de la sécurité chimique ne doit pas être effectuée pour une substance présente dans une préparation à des concentrations inférieures à celles définies à l'article 14(2).
--	---

Source : https://www.prc.cnrs.fr/reach/fr/diagrams/scope_fr.pdf

Exigences de REACH en matière d'informations standard

Les exigences ci-dessous doivent être adaptées, abandonnées ou renforcées selon les critères des colonnes 1 et 2 des annexes VII à X et selon l'annexe XI.

≥ 1000 t/an (annexes VII + VIII + IX + X)			
100-1000 t/an (annexes VII + VIII + IX)			
10-100 t/an (annexes VII + VIII)			
1-10 t/an (annexe VII)			
Informations toxicologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Irritation ou corrosion cutanée (<i>in vitro</i>) • Irritation oculaire (<i>in vitro</i>) • Sensibilisation cutanée • Mutagénicité (<i>in vitro</i>, mutations géniques sur des bactéries) • Toxicité aiguë (voie orale) 	<ul style="list-style-type: none"> • Irritation cutanée (<i>in vivo</i>) • Irritation oculaire (<i>in vivo</i>) • Mutagénicité (<i>in vitro</i>, cytogénicité sur cellules de mammifères ou micronoyaux) • Mutagénicité (<i>in vitro</i>, mutation génique sur cellules de mammifères) • Toxicité aiguë (inhalation) • Toxicité aiguë (voie cutanée) • Toxicité par administration répétée (28 jours, une espèce) • Toxicité pour la reproduction (dépistage, une espèce) • Toxicocinétique (évaluation sur la base des informations disponibles) 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité par administration répétée (28 jours, une espèce)* • Toxicité par administration répétée (90 jours, une espèce, rongeur) • Toxicité pour la reproduction (développement prénatal, une espèce) • Toxicité pour la reproduction (deux générations, une espèce) <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">* Ces études sont à réaliser si cela n'a pas déjà été fait pour la bande de tonnage inférieure en raison de l'application d'une dérogation.</p>
Informations écotoxicologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité aquatique (court terme, invertébrés) • Toxicité aquatique (court terme, plantes aquatiques) • Dégradation (biotique, biodégradabilité facile) 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité aquatique (court terme, poisson) • Toxicité aquatique (inhibition de la respiration des boues activées) • Dégradation (abiotique, hydrolyse en tant que fonction du pH) • Devenir et comportement dans l'environnement (dépistage adsorption/désorption) 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité aquatique (long terme, invertébrés) • Toxicité aquatique (long terme, poissons) • Dégradation (biotique, eaux de surface) • Dégradation (biotique, sol) • Dégradation (biotique, sédiments) • Dégradation (biotique, identification des produits de dégradation) • Devenir et comportement dans l'environnement (bioaccumulation, une espèce aquatique) • Devenir et comportement dans l'environnement (informations supplémentaires sur l'adsorption/désorption) • Effets sur les organismes terrestres (court terme, invertébrés) • Effets sur les organismes terrestres (micro-organismes du sol) • Effets sur les organismes terrestres (court terme, plantes)
Propriétés physico-chimiques	<ul style="list-style-type: none"> • État de la substance à 20 °C et 101,3 kPa • Point de fusion/congélation • Point d'ébullition • Densité relative • Pression de vapeur • Tension superficielle • Hydrosolubilité • Coefficient de partage n-octanol/eau • Point d'éclair • Inflammabilité • Propriétés explosives • Température d'auto-inflammation • Propriétés comburantes • Granulométrie 		

Source : https://www.prc.cnrs.fr/reach/fr/diagrams/required_data_fr.pdf

Procédure d'évaluation d'une fiche-action CEPP

Tout opérateur du secteur concerné peut soumettre une nouvelle fiche-action, qu'il s'agisse des fabricants de produits, d'instituts techniques, de groupement de producteur ou des sociétés de conseils ou de distribution.

1. Une fiche action doit être préparée selon le modèle publié officiellement (version Word et PDF insérée ci-dessous) et accompagnée des données soutenant la demande, notamment les essais au champ.
2. La cellule CEPP de l'INRAE est l'entité responsable de l'instruction de la demande. Elle est joignable pour tout besoin de support (commission-cepp@inrae.fr). Les échanges entre le porteur de la fiche-action et la cellule CEPP permet d'affiner la fiche.
3. La proposition doit être transmise sous forme électronique à l'INRAE via les liens internet dédiés et indiqués ci-dessus.
4. La proposition sera évaluée par une commission d'évaluation technique et scientifique, constituée d'experts scientifiques indépendants. Pour ce faire, la cellule CEPP réceptionne la demande et l'attribue à certains experts de la commission d'évaluation.
5. Si la commission ne valide pas la fiche, la cellule CEPP fait part des conclusions de l'évaluation au porteur qui pourra alors consolider sa proposition.
6. Si la commission valide la fiche, celle-ci est transmise au Ministère en charge de l'agriculture avec une proposition de CEPP.
7. Le ministère prend la décision finale. S'il confirme qu'il accepte la fiche, il la publie par arrêté avec le montant de CEPP qu'il aura finalement retenu. La fiche vient alors s'incrémenter au catalogue existant et disponible en ligne sur la plateforme CEPP (voir lien ci-dessus).

L'évaluation des fiches action n'est pas conduite au fil de l'eau, la commission d'évaluation ne se réunissant que de façon périodique après la date buttoir de soumission des fiches actions. Les dates buttoirs sont précisées sur les sites de soumission des demandes.

Toutes les demandes soumises sont regroupées et traitées en parallèle. Les demandes déposées au-delà de la date buttoir sont traitées ultérieurement à la session suivante. Les demandes qui n'ont pas été validées peuvent faire l'objet d'une nouvelle soumission à une session suivante.

Il est recommandé d'anticiper la délivrance des CEPP et faire coïncider la date publication de la fiche action avec la date d'entrée sur le marché du produit.

Les données figurant dans la fiche-action proposée doivent permettre de quantifier trois paramètres :

- 1- Le **gain d'IFT à l'hectare**. C'est pour cela qu'il convient de proposer des actions pragmatiques dont l'impact en termes d'économie d'usage de produit phytopharmaceutique est quantifiable. Ce paramètre est quantifié à partir des essais de démonstration soumis.
- 2- Le **coefficient d'abattement** calculé à partir de la surface potentielle totale sur laquelle la solution pourrait être déployée et de la surface sur laquelle la solution est déjà mise en œuvre. Pour un nouveau produit, le gisement déjà couvert sera nul et le coefficient d'abattement sera de 1.
- 3- Le **coefficient d'amplification** fixé à partir de données technico-économiques comme la facilité de mise en œuvre ou le coût par rapport à la pratique de référence.

En appliquant les coefficients au gain d'IFT/ha, un nombre de certificats par ha est calculé puis converti, pour les produits de biocontrôle et biostimulants, en nombre de certificats par kg ou L de produit (dose et nombre d'application).

Pour les produits biostimulants, qui n'ont pas d'effet direct sur la maladie, les essais de démonstration les impliquant doivent permettre de montrer la réduction du recours aux produits phytopharmaceutiques en évaluant des itinéraires techniques contenant le produit qui montrent des IFT réduits.

La commission accepte des méthodologies d'essais différentes et plus innovantes que les autorités en charge des autorisations de mise en marché. L'important est d'intégrer les bonnes références en comparaison de la modalité testée, comme indiqué dans le guide « RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS DE FICHES-ACTION » et de fournir suffisamment d'essais. En particulier, il est nécessaire d'intégrer une modalité qui correspond aux pratiques courantes des agriculteurs.

Modèle de fiche-action à soumettre pour une nouvelle fiche ou une nouvelle référence de produit

Cliquez deux fois pour ouvrir :



appel à contribution fiches :



modèle_fiche_V3.2.docx

Guide de la cellule CEPP intitulé : « RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS DE FICHES-ACTION »

Cliquez deux fois pour ouvrir le document :



Conseils aux auteurs_V5.2.docx

Méthodologie d'évaluation



2022 12_Arrêté méthodologie évalu



2022 07 29_arrêté méthodologie valeu

Annexe I - Etat d'avancement des projets de chaque entreprise membre à fin 2023

Elicit Plant

L'entreprise a obtenu une autorisation nationale le 14 avril 2021 sur maïs, soja et graines protéagineuses pour son biostimulant Best-a, produit liquide à base de phytostéroïdes utilisé pour lutter contre le stress hydrique. L'instruction du dossier a duré un an montrant qu'il est possible d'obtenir une autorisation pour un biostimulant en France dans les délais prévus par la réglementation avec un dossier de qualité. Ce succès est à saluer car, dans le cadre des procédures nationales en place avant 2022, quasi tous les produits biostimulants étaient autorisés dans un autre pays européen puis rapatriés en France par une procédure de reconnaissance mutuelle, moins contraignante que la démarche complète auprès de l'autorité nationale, l'ANSES.

Différentes démarches ont suivi pour consolider les revendications couvertes par cette première autorisation et faire enregistrer plusieurs modifications administratives et techniques.

Elicit Plant s'inscrit désormais dans une stratégie d'élargissement de son offre sur d'autres cultures. Pour ce faire, l'entreprise s'est engagée dans la démarche européenne qui est entrée en application en juillet 2022 après l'obtention de sa première autorisation. Ce choix est guidé par les avantages que cette procédure présente par rapport au régime national.

Un dossier portant sur l'ensemble des grandes cultures a été soumis fin août 2023 pour une autorisation attendue en 2024. Elicit Plant devrait donc pouvoir étendre la commercialisation de son produit sur orge dès la saison prochaine puis sur les autres céréales à paille et le tournesol.

ImmunRise Biocontrôle France (IBF)

L'entreprise développe un nouvel actif antifongique biocontrôle large spectre à base de micro-algues. Une gamme de produits phytosanitaires issue de l'actif, sera développée pour le traitement foliaire, en particulier contre le mildiou de la vigne, et le traitement de semences grandes cultures et potagères. La mise en marché de ces futurs produits requière l'approbation de la substance active au niveau européen, démarche complexe et longue. IBF, en stade de pré-soumission, doit finaliser ses travaux de formulation et consolider son dossier avant de pouvoir le soumettre en Europe.

En parallèle, les démarches ont été initiées aux Etats Unis. Une première étape a été franchie fin août 2023 avec la validation du statut de « biochemical » de la substance active.

Dans les deux cas, les objectifs de soumission sont planifiés pour 2026. Considérant les délais d'instruction, une autorisation nationale peut être envisagée en 2029 sur des usages semences et en 2030 sur des usages foliaires.

Le procédé de production de la matière première, la biomasse algale, est à présent qualifié et maîtrisé par des partenaires en capacité de répondre aux enjeux de montée en échelle du calendrier d'accès au marché. Le « downstream process » pour réaliser le TGAS est également qualifié en cohérence avec le modèle économique d'IBF.

Olmix

Après avoir testé ses solutions sur de possible cibles biocontrôles et biostimulantes, l'entreprise a décidé pour le moment de limiter la commercialisation de ses produits en tant que biostimulants. L'entreprise a choisi de faire homologuer tous ses produits par la procédure européenne.

Micropep technologies

Micropep développe des nouveaux actifs de biocontrôle à base de micro-peptides qui pourront avoir plusieurs finalités. Le premier projet porté à l'homologation est un fongicide foliaire, notamment développé en Europe contre le mildiou de la pomme de terre et le mildiou de la vigne. L'entreprise est en train de finaliser les travaux de développement permettant d'acquérir les connaissances produit nécessaires aux démarches réglementaires et rentre dans la phase de construction des dossiers d'homologation. Les procédures sont menées en parallèle dans plusieurs pays, en priorité en Europe, aux Etats Unis, ainsi qu'au Brésil.

Pour les Etats-Unis, l'entreprise attend la validation du statut de « biochemical » de la substance active vers la fin novembre 2023.

Au Brésil, une décision importante a été rendue le 11 septembre 2023 : la « biosafety clearance » qui valide que le produit n'est en rien apparenté à un OGM et peut faire l'objet des procédures de mise en marché en tant que biopesticides, sans démarches complémentaire.

Les objectifs de soumission des dossiers sont fixés à la fin du premier trimestre 2026. Une autorisation en France pourrait donc être attendue en 2029.

M2i Biocontrol

M2i est une société très innovante dans les technologies de formulation des produits à base de médiateurs chimiques et dans leurs modes d'application. En entrant dans le GIE, elle possédait déjà un portefeuille de produits commercialisés en France et à l'étranger. Ses objectifs de développements portent sur plusieurs fronts :

- **Conforter et élargir de la gamme des produits distribués en France et Europe :**

Des procédures sont activement en cours pour demander de nouvelles autorisations de solutions de confusion sexuelle à destination des marchés viticoles et arboricoles européens. Après l'obtention de l'homologation du produit de confusion sexuelle pulvérisable LOBESIA PRO SPRAY en 2021, la société développe de nouvelles formulations de lutte pour la protection de la vigne, des pommiers, pêchers, pruniers, noyers et châtaigniers...

Fort de ses technologies de formulation innovantes, M2i met au point des produits finis adaptés aux pratiques agricoles afin de démocratiser et d'élargir l'accès de ces solutions à un plus grand nombre de cultivateurs. En effet, le temps et le coût d'application étant généralement décrits comme un obstacle à l'adoption des phéromones, il est primordial de développer le format du produit adéquat aux modes de cultures pour surmonter ces principales contraintes et amener sur le marché des solutions biologiques qui permettront d'atteindre l'objectif de 25% de surface agricole en agriculture biologique en UE en 2030. Le prochain produit en développement devrait accéder au marché en 2024.

Par ailleurs, M2i contribue activement pour faire évoluer les conditions d'utilisation des produits à base de phéromones en UE (non-fixation de LMR, autorisation en agriculture biologique), ces évolutions sont majeures pour permettre un déploiement optimisé des médiateurs chimiques.

- **Accéder à de nouveaux marchés tiers, notamment les Etats Unis : la soumission d'une demande d'autorisation est prévue en 2024 pour un accès au marché possible dès 2026 ;**
- **Analyser la faisabilité pour une société de cette taille de porter un dossier d'approbation européen ce qui permettrait de diversifier le panel de phéromones disponibles. Aucune échéance n'est fixée sur ce sujet de travail.**