

Maisons-Alfort, le 26/03/2024

Conclusions de l'évaluation

relatives à la demande d'autorisation de mise sur le marché par reconnaissance mutuelle de la société FMC FRANCE pour le produit ACCUDO XTS

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

Les « conclusions de l'évaluation » portent uniquement sur la vérification des informations communiquées relatives à l'absence d'effet nocif du produit sur la santé humaine, la santé animale et l'environnement dans les conditions d'emploi prescrites.

Le présent document ne constitue pas une décision.

PRESENTATION DE LA DEMANDE

L'Anses a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) par reconnaissance mutuelle de la société FMC France pour le produit ACCUDO XTS, légalement mis sur le marché au Danemark.

Le produit ACCUDO XTS se présente sous forme d'une suspension concentrée à base de *Bacillus paralicheniformis* souche RTI184.

L'évaluation de la présente demande est fondée sur la vérification par la Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés (DEPR) du dossier déposé à l'Anses pour cette matière fertilisante, conformément aux dispositions du code rural et de la pêche maritime¹ et sur la base des recommandations proposées dans le guide relatif à l'évaluation des dossiers 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, mentionné à l'article 2 de l'arrêté du 1^{er} avril 2020².

Dans le cadre de cette demande par reconnaissance mutuelle, aucune vérification de l'efficacité agronomique n'est conduite par la DEPR.

Les données prises en considération sont celles soumises par le demandeur et jugées valides par la DEPR, ainsi que l'ensemble des éléments dont la DEPR a eu connaissance. Les conclusions relatives à la conformité des éléments présentés se réfèrent aux dispositions réglementaires nationales.

SYNTHESE DE L'INSTRUCTION

En ce qui concerne l'innocuité du produit, une vérification de la conformité aux critères définis en annexe de l'arrêté du 1^{er} avril 2020 est présentée ci-dessous.

De plus, dans le cadre de la vérification des informations communiquées relatives à l'absence d'effet nocif du produit ACCUDO XTS sur la santé humaine, la santé animale et l'environnement dans les conditions d'emploi prescrites pour ce produit et afin de limiter les expositions et les risques pour la

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

² Arrêté du 1^{er} avril 2020 fixant la composition des dossiers de demandes relatives à des autorisations de mise sur le marché et permis de matières fertilisantes, d'adjuvants pour matières fertilisantes et de supports de culture et les critères à prendre en compte dans la préparation des éléments requis pour l'évaluation.

santé humaine, la santé animale et l'environnement, la DEPR s'est appuyée sur des évaluations existantes dans ces domaines, afin de proposer les mesures de gestion pour la protection de la santé humaine, de la santé animale et de l'environnement et les conditions d'emploi définies ci-dessous.

Informations relatives au micro-organisme composant le produit

Le demandeur déclare que le micro-organisme composant le produit ACCUDO XTS est *Bacillus paralicheniformis* souche RTI184.

Le demandeur précise que la technique d'identification *Bacillus paralicheniformis* souche RTI184 composant ACCUDO XTS est basée sur le profil ADN. La méthode soumise basée sur une identification à partir de l'ARN16S n'est pas spécifique. Une méthode moléculaire spécifique et discriminante permettant une identification à la souche de ce micro-organisme devra être rendue disponible sur demande.

Le demandeur déclare que la souche *Bacillus paralicheniformis* souche RTI184 est conservée et enregistrée auprès de l'American Type Culture Collection (ATCC) sous le désignation PTA-121722³.

Bacillus Paralicheniformis souche RTI184 est inscrite à la liste de présomption d'innocuité reconnue (QPS) de l'EFSA. Toutefois le statut QPS de cette bactérie doit être confirmé : la bactérie ne doit pas présenter de gènes de résistance à des antibiotiques utilisés en médecine humaine ou animale, ne doit pas être en capacité de produire la bacitracine et ne doit pas présenter d'activité cytotoxique.

Un antibiogramme a été soumis et montre que *Bacillus paralicheniformis* souche RTI184 est bien sensible à des antibiotiques. Les informations soumises montrent par ailleurs que *Bacillus paralicheniformis* souche RTI184 a la capacité de produire de la bacitracine. Enfin aucun test de cytotoxigénicité n'a été soumis dans le cadre de cette demande. Le statut QPS de *Bacillus paralicheniformis* souche RTI184 n'est donc pas confirmé.

Une étude de pathogénicité et infectiosité de *Bacillus paralicheniformis* souche RTI184 composant le produit a été soumise par le demandeur. Les résultats montrent que la souche n'est ni pathogène ni infectieuse suite à une administration intra-trachéale chez le rat. Par ailleurs, une recherche dans la littérature scientifique conduite par l'Anses n'a pas identifié de publications mettant en évidence un caractère pathogène pour cette souche. Cependant, des cas de pathogénicité liée au *Bacillus licheniformis* (ancienne taxonomie) ont été identifiés chez des patients immunodéprimés (Albaker *et al.*, 2021⁴, Zhong *et al.*, 2022⁵, Haydushka *et al.* 2012⁶).

En ce qui concerne la production de métabolites secondaires, des données ont été soumises par le demandeur. Ces données montrent la présence de gènes codant pour des métabolites secondaires (Analyse antiSMASH réalisée à partir du génome complet de la souche RTI184 de *Bacillus paralicheniformis*) : bacillibactine, fengycine, lichenysin et bacitracine.

Aucune information relative à la quantification de ces métabolites n'a toutefois été soumise. La bacitracine est considérée comme un important antimicrobien et potentiellement capable d'induire une antibiorésistance (EFSA, 2023⁷). De plus, il a été démontré que la lichenisine, a une activité cytotoxique élevée sur certaines lignées cellulaires (Yeak *et al.*, 2022⁸).

Par ailleurs, *Bacillus paralicheniformis* composant le produit ACCUDO XTS n'est pas considérée endophyte.

³ Le demandeur devra rendre disponible cette souche sur demande.

⁴ Albaker W. Successful Treatment of *Bacillus licheniformis* Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patient with Intraperitoneal Vancomycin: A Case Report. *Int Med Case Rep J.* 2021;14:215-218. Published 2021 Apr 7. doi:10.2147/IMCRJ.S305902

⁵ Zhong C, Wang F, Zhou H, Liu J, Hu J, Chen Y. Bacteremia caused by accidental injection of *Bacillus licheniformis* microbiota modulator through the central venous catheter: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(4):e28719. doi:10.1097/MD.00000000000028719

⁶ Haydushka IA, Markova N, Kirina V, Atanassova M. Recurrent sepsis due to *Bacillus licheniformis*. *J Glob Infect Dis.* 2012;4(1):82-83. doi:10.4103/0974-777X.93768

⁷ Safety evaluation of the food enzyme subtilisin from the non-genetically modified *Bacillus paralicheniformis* strain DP- DzX96. *EFSA Journal*, 21(8), 1–11. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8155>

⁸ Yeak KYC, Perko M, Staring G, et al. Lichenysin Production by *Bacillus licheniformis* Food Isolates and Toxicity to Human Cells. *Front Microbiol.* 2022;13:831033. Published 2022 Feb 7. doi:10.3389/fmicb.2022.831033.

Considérant, la production de métabolites secondaires potentiellement toxiques par le micro-organisme composant le produit ACCUDO XTS, les risques pour les consommateurs ne peuvent pas être exclus pour certains usages revendiqués, en conséquence des mesures de gestion sont proposées.

Eléments traces métalliques (ETM)

Les teneurs en As, Cd, Cr total, Cr VI, Cu, Hg, Ni, Pb et Zn respectent les teneurs maximales pour les matières fertilisantes définies en annexe de l'arrêté du 1^{er} avril 2020.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Les teneurs en composés traces organiques respectent la teneur maximale (somme de 16 HAP) pour les matières fertilisantes définies en annexe de l'arrêté du 1^{er} avril 2020.

Microbiologie

Les résultats des analyses microbiologiques montrent que le produit respecte l'ensemble des valeurs microbiologiques définies en annexe de l'arrêté du 1^{er} avril 2020.

Flux

Les teneurs en ETM, HAP et PCB⁹ permettent de respecter les flux¹⁰ définis pour la mise sur le marché des matières fertilisantes dans les conditions d'emploi revendiquées.

CONCLUSIONS

Dans le tableau suivant, la conformité aux dispositions réglementaires nationales relatives à l'innocuité est indiquée, usage par usage, et sous réserve des conditions d'emploi décrites ci-après.

I. Usages proposés

Cultures	Dose maximale d'apport (L/ha)	Nombre maximum d'apports par an	Application	Epoque d'apport / stades d'application	Conclusion
Tomate, Poivron, Aubergine, Concombre, Melon, Pastèque, Courgette, Salade, Choux, Chou-fleur, Brocoli (Plein champ et sous serre)	0.5	2	Trempage / arrosage Irrigation goutte à goutte	Au stade de la pépinière, avant la plantation des semis ou lors de la transplantation Et/ou 0 à 6 jours après semis / plantation et/ou 2 à 4 semaines après le deuxième traitement	Conforme
Fraisier (Plein champ et sous serre)	0.5	4	Trempage / arrosage Irrigation goutte à goutte	Au stade de la pépinière, avant la plantation des semis ou lors de la transplantation et/ou	Conforme

⁹ Polychlorobiphényles

¹⁰ Guide relatif à l'évaluation des dossiers 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 mentionné à l'article 2 du 1^{er} avril 2020 fixant la composition des dossiers de demandes relatives à des autorisations de mise sur le marché et permis de matières fertilisantes, d'adjuvants pour matières fertilisantes et de supports de culture et les critères à prendre en compte dans la préparation des éléments requis pour l'évaluation.

Cultures	Dose maximale d'apport (L/ha)	Nombre maximum d'apports par an	Application	Epoque d'apport / stades d'application	Conclusion
				0 à 6 jours après le semis / la plantation et/ou 2 à 4 semaines après le deuxième traitement et/ou A la repousse au printemps (lors de la floraison) et/ou 2 à 4 semaines après le quatrième traitement	
Pommes de terre (plein champ)	0.5	1	Pulvérisation dans le sillon de plantation	Lors de la plantation des tubercules	Conforme
Maïs	0.0175 L/unité de semences 1 unité de semences = 50 000 graines	1	Traitement de semences	Semis	Conforme
Seigle, Orge	0.1 L/100kg de semences	1	Traitement de semences	Semis	Conforme
Colza	0,0315 L/unité de semences 1 unité de semences = 700 000 graines	1	Traitement de semences	Semis	Conforme
Amandier	1	3	Irrigation goutte à goutte	Stade BBCH 62 (20% fleurs ouvertes) Stade BBCH 69 (Fin de floraison – chute des pétales) Stade BBCH 71 (Grossissement ovaire)	Conforme
Vigne (Raisin de table et raisin de cuve)	1	3	Irrigation goutte à goutte	Stade BBCH 9 (A l'apparition des pousses) Stade BBCH 65 (Floraison) Stade BBCH 75	Conforme

Cultures	Dose maximale d'apport (L/ha)	Nombre maximum d'apports par an	Application	Epoque d'apport / stades d'application	Conclusion
				(Les baies ont la grosseur de petit-pois)	
Agrumes	1	3	Irrigation goutte à goutte	Stades BBCH 10 - 15 (Début du bourgeonnement) Stades BBCH 61-65 (Floraison) Stades BBCH72 - 75 (Les fruits ont la grosseur de petit-pois)	Conforme

II. Eléments de marquage obligatoire

Paramètres déclarables	Valeurs garanties (sur produit brut)
<i>Bacillus Paralicheniformis</i> souche RT1184	Minimum 2.10 ¹¹ ufc*/g
pH	7

* ufc = unités formant colonies

III. Classification du produit au sens du règlement (CE) n° 1272/2008, proposée dans la fiche de données de sécurité

Sans classement.

L'étiquette devra porter la mention « Contient *Bacillus Paralicheniformis*. Les micro-organismes peuvent provoquer des réactions de sensibilisation ».

Ce produit ne doit pas être utilisé par les personnes fortement immunodéprimées ou suivant un traitement immunosuppresseur.

IV. Conditions d'emploi

Port de gants et d'un vêtement de protection appropriés, ainsi qu'un demi-masque filtrant anti-aérosols certifié (EN 149) de classe FFP3 pendant toutes les phases de manipulation du produit et du traitement^{11,12}.

Ne pas appliquer le produit sur les cultures dont les parties consommables peuvent entrer en contact avec le sol.

¹¹ Il est de la responsabilité du demandeur d'indiquer avec précision le type d'EPI (équipement de protection individuelle) en fonction des tâches à effectuer, ainsi que leur gestion (utilisation, nettoyage, stockage).

¹² En ce qui concerne l'utilisation du produit par des utilisateurs non-professionnels, considérant l'absence d'information soumise, il n'est pas possible de s'assurer du port effectif et de la gestion des Equipements de Protection Individuelle (EPI) par les utilisateurs non-professionnels

V. Dénomination de classe et de type proposée

Préparation bactérienne – Suspension concentrée à base de *Bacillus Paralicheniformis* souche RTI184.

Pour le directeur général, par délégation,
le directeur,
Direction de l'évaluation des produits réglementés