



Etude technico-économique pour la valorisation des issues des déchets de bois de *Sextonia rubra* pour la formulation de produits larvicides vis-à-vis du moustique *Aedes aegypti*.

Lot 2 du cahier des charges de l'Etude technico-économique pour la valorisation des issues des déchets de bois de Sextonia rubra pour la formulation de produits larvicides vis-à-vis du moustique Aedes aegypti.

Etude réalisée pour le compte de :

Guyane Développement Innovation
Pépinière d'Entreprises Innovantes
Campus Universitaire de Troubiran
BP 90235
97325 CAYENNE CEDEX

SOMMAIRE

Sommaire.....	2
Contexte et Objectif	3
Réglementation européenne sur les biocides	6
<i>Définition</i>	<i>6</i>
<i>Mise sur le marché européen de produits biocides</i>	<i>6</i>
Démarche pour la mise sur le marché de biocides.....	8
<i>Dossier de demande d’approbation pour un produit biocide</i>	<i>8</i>
<i>Dossier d’enregistrement de la substance active</i>	<i>10</i>
<i>Dossier d’enregistrement du produit biocide commercialisé</i>	<i>18</i>
<i>Soumission et validation des demandes.....</i>	<i>19</i>
<i>A propos de REACH.....</i>	<i>28</i>
Biocides naturels : Les partenaires potentiels	29
Annexes	33
<i>Les substances biocides anti-moustiques</i>	<i>33</i>
<i>Liste des documents fournis</i>	<i>37</i>

CONTEXTE ET OBJECTIF

La présente offre concerne le Lot 2 du cahier des charges de **l'étude technico-économique pour la valorisation des issues des déchets de bois de *Sextonia rubra* pour la formulation de produits larvicides vis-à-vis du moustique *Aedes aegypti***, à savoir, la détermination du cadre réglementaire ayant cours dans le secteur des biocides naturels.

La Guyane doit faire face depuis des années à une recrudescence d'épidémies (dengue, chikungunya, zika) de maladies causées par des virus transmis par le moustique *Aedes aegypti*. Jusqu'à présent, la meilleure ligne de contrôle a été la lutte antivectorielle. Cependant, l'une des conséquences de l'utilisation massive d'insecticides est une résistance croissante aux produits utilisés.

Dans une volonté de développer des solutions issues des bioressources endogènes, le **projet Sextoniaedes** a pour objectif d'approfondir les connaissances sur le potentiel larvicide de l'extrait de bois de *Sextonia rubra* (grignon franc) identifié comme étant prometteur vis-à-vis des larves d'*A. aegypti* dans un projet antérieur (FEDER Insecticides, 2011-2015, Brevet FR N° 14 58946 / WO 2016/046489). *Sextonia rubra* est l'une des espèces majoritairement exploitées par la filière bois en Guyane, en vue d'une valorisation future, ouvrant ainsi des perspectives dans le cadre de l'optimisation de l'utilisation de la biomasse forestière.

Les données obtenues permettront de contribuer à la mise en place d'une filière autour de la valorisation des biomolécules, et tendre vers une utilisation rationnelle de la ressource, tout en participant à la structuration du développement et de l'innovation en Guyane.

D'autres initiatives en parallèle à cette dernière sont actuellement en cours. En effet, la filière des ingrédients forestiers s'insère parfaitement dans la chaîne de valorisation en amont des centrales de cogénération visant à produire de l'énergie à partir de la biomasse forestière ou agroforestière.

De fait, l'implantation d'une usine pilote d'extraction des coproduits de la transformation du bois (écorces, copeaux, sciures, nœuds...) a été lancée en ce sens. Cela permettra la production et la pré-commercialisation d'extraits naturels servant de base dans la formulation de divers produits naturels ou biosourcés sur des marchés nationaux et internationaux.

Guyane Développement Innovation (GDI) accompagne d'autres projets tels que VALOREXTR@CT qui porte sur la valorisation des coproduits de l'industrie forestière vers le secteur cosmétique. GDI accompagne aussi, depuis plusieurs années, le dimensionnement et la mise en œuvre du projet CAPVALORA (Centre d'Appui à la Production et à la Valorisation des Bioressources Amazoniennes), un outil novateur composé de parcelles expérimentales agricoles/aquacoles et

d'un centre de transfert technologique multisite. Les équipements et technologies qui seront proposés par cet outil, en particulier une unité pilote d'éco-extraction, pourront servir à la valorisation des coproduits de la filière bois.

L'objectif de l'étude consiste à fournir des données aux acteurs et gestionnaires dans le domaine de la valorisation des bioressources afin d'asseoir les bases de la mise en place d'une filière guyanaise autour de la production d'extraits naturels actifs issus de la biomasse forestière ou agroforestière. Cette étude concerne en particulier la valorisation d'extraits de l'espèce *Sextonia rubra* (grignon franc) pour leur activité larvicide vis-à-vis du moustique *Aedes aegyptii*.

La mission consiste donc à :

- Déterminer la réglementation Européenne concernée (produits biocides 528/2012-2018)
- Expliciter la réglementation (européenne) des produits insecticides dits naturels afin de poser un cadre de qualité dès la phase de choix de la Matière première et jusqu'au produit fini : exigences concernant l'efficacité biocide, la traçabilité, les bonnes pratiques de fabrication, la standardisation, le conditionnement, l'étiquetage, la stabilité du produit, la durée d'action, l'impact sur l'environnement (biodégradabilité...), sur les écosystèmes (spécificité d'action biocide, en particulier vis-à-vis d'autres insectes...) .
- Préciser la démarche réglementaire nécessaire pour la mise sur le marché du produit insecticide naturel : dossier éventuel d'homologation, documents réglementaires, pièces à fournir, agences à contacter...
- Vérifier en particulier l'absence de contre-indication au niveau des substances entrant dans la composition du produit biocide à commercialiser.
- Proposer un listing d'industriels susceptibles d'être intéressés par un biocide issu de bioressources guyanaises (activité, gammes de produits, coordonnées).



Figure 3 : Grignon franc dans la forêt guyanaise
© Emeline Houël (CNRS Guyane - UMR EcoFoG)



Figure 2 : Production de sciures de *S. rubra*



Figure 1 : *Aedes aegypti* | Moustique tigre

Le projet **SextoniAEDES**, porté par le CNRS pour l'UMR EcoFoG, est cofinancé par l'Union européenne. L'Europe s'engage en Guyane avec le Fonds européen de développement régional.



REGLEMENTATION EUROPEENNE SUR LES BIOCIDES

*Note : Le texte en vert permet de mettre en avant des éléments concernant particulièrement les insecticides issus de *S. rubra*.*

Définition

Un **biocide** est défini réglementairement comme une substance ou un mélange (ou les produits générés), sous la forme dans laquelle il est livré à l'utilisateur, constitué d'une ou plusieurs substances actives, en contenant ou en générant, qui est destiné à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière par une action autre qu'une simple action physique ou mécanique.

Il existe 22 types de produits biocides qui sont réparties en quatre groupes :

- 1- les désinfectants (hygiène humaine ou animale, désinfection des surfaces, de l'eau potable...),
- 2- les produits de protection (conservateurs, produits de protection du bois, des matériaux de construction...),
- 3- **les produits de lutte contre les nuisibles** (rodenticides, insecticides, répulsifs ... *c'est à ce dernier groupe qu'appartient le larvicide à base d'extrait de *Sextonia rubra**), .
- 4- les autres produits biocides (fluides utilisés pour l'embaumement, produits antisalissures).

Mise sur le marché européen de produits biocides

La mise sur le marché et l'utilisation de produits biocides sur le territoire européen est soumise au **règlement (UE) 528/2012** du parlement Européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant "*la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides*".

Ce texte a été modifié par l'article 76 du règlement 2018-938 du 30 octobre 2018 "*pour l'équilibre des relations commerciales dans le secteur agricole et alimentaire et une alimentation saine, durable et accessible à tous*".

*Le règlement 528/2012 s'applique aux produits biocides qui, sous la forme dans laquelle ils sont livrés à l'utilisateur, contiennent ou génèrent une ou plusieurs substances actives ou en sont constitués, ce qui serait le cas de larvicides à base d'extraits de *Sextonia rubra*.*

Les produits biocides ne devraient être mis à disposition sur le marché et/ou utilisés que s'ils ont été autorisés conformément au règlement 528/2012.

Les nouvelles substances actives doivent être examinées avant la mise sur le marché des produits biocides les contenant, pour garantir la conformité de ceux-ci aux exigences réglementaires.

Le respect de cette réglementation permet d'assurer que le biocide, lorsqu'il est correctement utilisé pour l'usage auquel il est destiné, est suffisamment efficace, n'induit pas d'effet inacceptable tel qu'une résistance chez les organismes cibles, et n'a aucun effet inacceptable sur la santé humaine, la santé animale ou l'environnement.

Dans sa mise à jour du 16 octobre 2020 concernant les produits biocides, l'ANSES¹ précise que la procédure d'autorisation est aussi valable pour les produits dits d'origine naturelle. En effet le caractère naturel d'un produit ne le rend pas moins dangereux, de nombreuses espèces végétales renfermant des substances hautement toxiques (hétérosides cardiotoxiques, alcaloïdes comme l'aconitine ou la strychnine...). Les produits à base de substances naturelles revendiquant un effet biocide, sont évalués et autorisés, à l'instar des autres produits biocides.

Par ailleurs, le règlement sur les biocides considère que les mentions du type "produit biocide à faible risque", "non toxique", "ne nuit pas à la santé", "naturel", "respectueux de l'environnement" ou "respectueux des animaux" sont susceptibles de tromper l'utilisateur sur les risques pour la santé et l'environnement ainsi que sur l'efficacité du produit. Elles sont par conséquent interdites.

¹ Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail.
ANSES - 14 rue Pierre et Marie Curie - 94701 Maisons-Alfort CEDEX – tel : 01 49 77 13 50 - <http://www.anses.fr>

DEMARCHE POUR LA MISE SUR LE MARCHE DE BIOCIDES

Dossier de demande d'approbation pour un produit biocide

Le dossier de demande d'approbation pour un produit biocide unique ou pour une famille de produits biocides doit contenir :

- Un dossier sur la substance active, qui satisfait aux exigences énoncées à l'annexe II du règlement 528/2012 ;
- Un dossier satisfaisant aux exigences énoncées à l'annexe III sur au moins un produit biocide représentatif contenant la substance active.

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché de produits biocides sont établies par le titulaire potentiel de l'autorisation ou en son nom. Les demandes sont soumises à l'Agence² et à l'autorité nationale compétente (ANSES³) qui procède également à l'évaluation des substances et des produits biocides.

Une autorisation peut être accordée pour un produit biocide unique ou pour une famille de produits biocides.

Les produits biocides doivent être utilisés dans le respect des conditions d'autorisation et des exigences en matière d'étiquetage et d'emballage stipulées dans le règlement 528/2012. L'utilisation appropriée implique la mise en œuvre rationnelle d'une combinaison de mesures physiques, biologiques, chimiques permettant de limiter l'utilisation des produits biocides au minimum nécessaire et de prendre les mesures de précaution appropriées.

² Agence européenne des produits chimiques instituée par le règlement (CE) 1907/2006 : <https://echa.europa.eu/fr/home>

³ ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Ce que stipule l'autorisation de mise sur le marché d'un produit biocide

L'autorisation stipule les conditions de mise à disposition sur le marché et d'utilisation du produit biocide et comportera un résumé de ses caractéristiques :

- Nom commercial du produit biocide, nom et adresse du titulaire de l'autorisation, sites de fabrication ;
- Date de l'autorisation et date d'expiration ;
- Numéro d'autorisation et, dans le cas d'une famille de produits biocides, suffixes à appliquer aux produits biocides individuels appartenant à la famille de produits biocides ;
- Composition qualitative et quantitative en substances actives et non actives, dont la connaissance est essentielle à une utilisation appropriée des produits biocides (dans le cas d'une famille de produits biocides, la composition quantitative indique un pourcentage minimal et un pourcentage maximal pour chaque substance active et non active).
- Type de formulation du produit biocide ;
- Mentions de danger et conseils de prudence ;
- Type de produits et, le cas échéant, description exacte de l'utilisation autorisée ;
- Organismes nuisibles cibles ;
- Doses d'application et instructions d'utilisation ;
- Catégories d'utilisateurs ;
- Détails relatifs aux effets indésirables directs ou indirects possibles, instructions de premiers soins et mesures d'urgence à prendre pour protéger l'environnement ;
- Instructions en vue d'une élimination sans danger du produit et de son emballage ;
- Conditions de stockage et durée de conservation du produit biocide dans des conditions normales de stockage.

Dossier d'enregistrement de la substance active

L'annexe II du règlement 528/2012 fixe les exigences en matière d'informations à fournir sur les substances biocides. Le demandeur est convié à consulter les notes techniques d'orientation détaillées concernant la préparation de ce dossier⁴.

Afin d'éviter des essais non pertinents, en particulier en ce qui concerne les essais sur les vertébrés qu'il propose d'effectuer, le demandeur est tenu de lancer une consultation de pré-soumission auprès de l'autorité compétente. Une description claire, détaillée et complète des études effectuées ou citées et des méthodes utilisées doit être incluse dans le dossier. Il importe de fournir des éléments démontrant que la substance active sur laquelle les essais ont été effectués est la même que celle pour laquelle la demande a été soumise (description détaillée de la substance active utilisée et de ses impuretés).

Les essais présentés aux fins de l'approbation d'une substance active sont menés conformément aux méthodes décrites dans le règlement (CE) 440/2008⁵. Toutefois, si une méthode n'est pas appropriée ou si la méthode appliquée n'est pas décrite, il y a lieu d'utiliser d'autres méthodes scientifiquement appropriées, autant que possible internationalement reconnues et dont la pertinence doit être justifiée dans la demande.

Les essais réalisés devraient être conformes aux exigences relatives à la protection des animaux de laboratoire énoncées dans la directive 2010/63/UE⁶ et, dans le cas des essais écotoxicologiques et toxicologiques, aux bonnes pratiques de laboratoire définies dans la directive 2004/10/CE⁷ ou à d'autres normes internationales considérées comme équivalentes par la Commission ou l'Agence.

⁴ <https://www.anses.fr/fr/content/les-produits-biocides>

⁵ Règlement (CE) 440/2008 de la Commission du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH). Texte modifié, aux fins de son adaptation au progrès technique, par le Règlement (CE) 2019/1390 du 31 juillet 2019.

⁶ Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques

⁷ Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et Administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques (version codifiée)

Données de base pour les substances actives de nature chimique

* Certaines informations réglementaires peuvent ne pas être adaptées à des extraits naturels de *Sextonia rubra*. Il conviendra dans ce cas d'en expliciter la raison.

Identité	Efficacité	Risques	Risques
<ul style="list-style-type: none">• Identité• Physico chimie• Méthodes analytiques	<ul style="list-style-type: none">• Efficacité biocide• Utilisation	<ul style="list-style-type: none">• Santé humaine• Profil toxicologique	<ul style="list-style-type: none">• Environnement• Profil écotoxicologique

- **Identité du Demandeur**

- Nom et adresse, personne de contact
 - Fabricant de la substance active (nom, adresse, site de fabrication ; *dans le cas de S. rubra, il s'agira du fabricant de l'extrait*)

- **Identité de la Substance Active**

- Origine de la substance active naturelle (*S. rubra ...*)
- Méthode de fabrication (*méthode d'extraction et de purification*)
- Nom commun (ISO) et synonymes (*γ-lactones rubrynolide et rubrenolide dans le cas de S. rubra*)
- Dénomination chimique (IUPAC), numéro CAS...*
- Formule moléculaire et structurale *
- Poids moléculaire *
- Informations sur l'activité optique (isomères) *
 - Identité des principales impuretés, produits de dégradation et additifs (*la notion d'impureté concerne plutôt les molécules de synthèse, ce qui n'est pas le cas d'un extrait de S. rubra. Il est néanmoins possible de détailler les autres lactones potentiellement présentes dans l'extrait⁸*)

⁸ Fu T, Houël E, Amusant N, Touboul D, Genta-Jouve G, Della-Negra S, Fisher GL, Brunelle A, Duplais C. Biosynthetic investigation of γ -lactones in *Sextonia rubra* wood using in situ TOF-SIMS MS/MS imaging to localize and characterize biosynthetic intermediates. *Sci Rep.* 2019 Feb 13;9(1):1928.

- Profil analytique d'au moins cinq lots représentatifs (*ce point est important dans le cas d'un produit naturel, donc pouvant présenter des variations dans sa composition*)
- Pureté de la substance active (*taux de biomolécules actives dans l'extrait*)
- **Propriétés physiques de la substance active**
 - Aspect (poudre/liquide, couleur, odeur...)
 - Point de fusion/congélation, point d'ébullition, pression de vapeur *
 - Acidité, alcalinité (*voir en fonction de la solubilité dans l'eau de l'extrait si cette mesure a un sens*)
 - Densité relative (*il est peu probable que cette mesure apporte une information pertinente en ce qui concerne la qualité de la matière première.*)
 - Données relatives aux spectres d'absorption (UV/VIS, IR, RMN) et spectrométrie de masse
 - Tension superficielle (*les principes actifs de l'extrait présentent probablement un caractère amphiphile avec une partie hydrophile assez restreinte et une longue chaîne carbonée, donc correspondant plutôt à des tensio-actifs de faible HLB ; il est peu vraisemblable qu'ils produisent un abaissement significatif de la tension superficielle de l'eau*)
 - Hydrosolubilité (*faible, voire nulle, dans le cas d'une substance obtenue par extraction à l'acétate d'éthyle*)
 - Coefficient de partage (n-octanol/eau) et dépendance au pH
 - Stabilité thermique, identité des produits de dégradation
 - Réactivité à la matière du conteneur (*Il n'y guère de risque d'incompatibilité contenant-contenu pour l'extrait s'il est sous forme d'extrait sec. Il est prudent d'effectuer l'essai dans le cas du produit fini si celui-ci est sous forme liquide*)
- **Méthodes de détection et d'identification**
 - Méthodes d'analyse permettant d'identifier la substance active et, le cas échéant, les résidus, les impuretés pertinentes et les additifs
 - Méthodes d'analyse à des fins de surveillance : limites de quantification et de détection de la substance active et des résidus dans le sol, l'air, l'eau, les tissus animaux.

*Note : dans le cas des extraits de *Sextonia rubra*, la méthode de contrôle pourrait se baser sur ce qui est habituellement fait lors de l'élaboration d'une monographie dans le cadre de la Pharmacopée Européenne pour les extraits végétaux. Ces monographies comportent trois parties:*

1- Une identification, comprenant les caractères organoleptiques et une réaction d'identification spécifique, ou mieux un profil chromatographique. Parmi les caractères organoleptiques, l'amertume (qui est probable, vu la présence de composés lactoniques) serait intéressante dans la mesure où elle éviterait la consommation non souhaitable de l'eau traitée. Si ce n'est

pas le cas, on peut ajouter en très faible concentration dans le produit final un puissant amérisant comme de benzoate de dénatonium.

2- *Une recherche des impuretés tenant compte de l'origine de la matière première et de la méthode d'extraction. Il faut tenir compte notamment des risques d'erreur sur l'identité de la matière première (ici extraction de sciures provenant d'arbres d'autres espèces). L'avantage, ici, est que la matière première étant de faible valeur, le risque de falsification volontaire est très faible. Une recherche de métaux lourds sous forme d'un essai limite peut être souhaitable si une éventuelle pollution est à craindre, liée par exemple à une exploitation aurifère à proximité.*

3- *Un dosage des γ -lactones rubrynolide et rubrenolide qui sont les principes actifs. Une méthode chromatographique type HPLC-MS semble la plus apte à fournir un dosage spécifique.*

*Les extraits de *Sextonia rubra* devront être standardisés en ce qui concerne la concentration en principes actifs, afin de garantir une activité constante. Parmi les deux principes actifs, le rubrérolide étant en plus forte concentration et présentant une efficacité plus élevée vis-à-vis d'*Aedes aegypti*, la standardisation se fera en tenant compte de sa concentration. La valeur de la concentration retenues pour la standardisation ne doit être ni trop basse (utilisation de quantités élevées d'extrait pour obtenir le produit fini), ni trop élevée (risque de ne pas disposer d'un extrait suffisamment concentré).*

- **Efficacité contre les organismes cibles**

- Fonction (*larvicide*) et méthode de lutte (attraction, inhibition...)
- Organisme(s) représentatif(s) à combattre (*moustique *Aedes aegypti**) et produits, organismes ou objets à protéger (*pollinisateurs...*)
- Effets sur le ou les organismes cibles représentatifs
- Concentration probable de la substance active lors de son utilisation dans des produits
- Mode d'action (y compris délai d'action). *Cette étude est importante dans la mesure où elle permet d'optimiser l'utilisation du produit biocide. S'il y a un risque d'apparition de résistance, il sera intéressant d'associer des substances actives ayant des modes d'action différents.*⁹

⁹ *Les produits modes d'action des larvicides actuellement sur le marché sont : (a) action sur le système nerveux, soit par inhibition de l'acétylcholine-estérase (malathion...), soit par perturbation de la cinétique d'inactivation du canal sodique, soit par perturbation des récepteurs GABA et nicotiniques (Spinosad...); (b) analogues de l'hormone juvénile inhibant la nymphose (S-methoprène...); (c) perturbation entre les mues larvaires de la synthèse de la chitine (cyromazine...); (d) destruction du tube digestif de l'insecte (toxines de *Bacillus thuringiensis*...).*

- Données relatives à l'efficacité permettant d'étayer ces revendications (protocoles standards disponibles, essais en laboratoire/terrain...). *Les essais sur le terrain sont importants car les conditions réelles d'utilisation (ensoleillement, charge en matières minérales ou organiques ...) peuvent influencer sur l'efficacité du traitement larvicide.*
 - Toute autre limite connue quant à l'efficacité (résistances, effets secondaires indésirables par exemple sur organismes non ciblés)
- **Utilisations envisagées et exposition**
 - Domaine d'utilisation(s) envisagé pour les produits biocides (espaces confinés, naturels...). *Dans le cas du larvicide SR (larvicide à base d'extrait de Sextonia rubra), on peut distinguer deux types d'utilisation : une application hors-sol ou une application en milieu naturel. Sont considérées comme applications hors-sol les applications dans des petites collections d'eau (coupelles, jardinières, vases, fûts), regards, vides sanitaires, bouches d'égout, fossés, lagunage de stations d'épuration. Ce sont les études d'écotoxicité qui vont permettre de déterminer si le produit peut être utilisé aussi en milieu naturel.*
 - Type(s) de produit ¹⁰
 - Description détaillée des mode(s) d'utilisation prévus
 - Utilisateurs (industriels, professionnels formés, grand public). *Ce sont surtout les études de toxicité et d'écotoxicité qui vont permettre de définir si le produit peut être mis entre les mains du grand public, ou si son utilisation doit être réservée à des professionnels formés.*
 - Quantité annuelle mise sur le marché (estimation)
 - Données relatives à l'exposition (pour l'humain, l'environnement, les aliments, en fonction des utilisations envisagées et de l'élimination de la substance actives)
 - **Profils toxicologiques pour l'homme et les animaux (dont métabolisme)**
 - Irritation ou corrosion cutanée ¹¹
 - Irritation oculaire ¹²
 - Sensibilisation cutanée
 - Evaluation des données humaines et/ou animales disponibles
 - Essai in vivo (ex. : essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques murins) ¹³
 - Mutagénicité

¹⁰ Désinfectants (hygiène humaine, hygiène vétérinaire, surfaces en contact avec aliments, eau potable, surfaces), produit de protection (contre le développement microbien et le développement des algues), produits de lutte contre les nuisibles (rodenticides, avicides, molluscicides, piscicides, insecticides, acaricides, répulsifs et appâts, lutte contre autres vertébrés), autres biocides (fluides utilisés pour l'embaumement, produits antisalissures).

¹¹ Annexe B4 du règlement (CE) 440/2008

¹² Annexe B5 du règlement (CE) 440/2008. Il est préférable, comme cela se pratique déjà pour les produits cosmétiques, de remplacer le test in vivo par une méthode in vitro validée et reconnue : test HET-CAM (Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane) ou test BCOP (Bovine Cornea Opacity and Permeability).

¹³ Non nécessaire si les informations disponibles classent la substance comme sensibilisante ou corrosive pour la peau

- Evaluation des données disponibles de génotoxicité in vivo
- Essai in vitro de mutations géniques sur bactéries
- Essai in vitro de cytogénicité sur cellules de mammifères
- Essai in vitro de mutations géniques sur cellules de mammifères
- Toxicité aiguë¹⁴
 - Par voie orale
 - Par inhalation (pour les poudres)
 - Par voie cutanée (si l'inhalation est improbable ou si le contact cutané est probable et que le taux d'absorption et la biodisponibilité cutanés peuvent être élevés (OCDE 428 ¹⁵)
- Toxicocinétique et études du métabolisme chez les mammifères
- Toxicité par administration répétée (généralement voie orale chez le rat) *
 - Étude de toxicité par administration répétée à court terme (28 jours)
 - Étude de toxicité par administration répétée subchronique (90 jours)
 - Toxicité à long terme par administration répétée (≥ 12 mois)
- Toxicité pour la reproduction *
 - Étude de toxicité sur le développement prénatal, de préférence sur le lapin.
 - Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations (rat)
- Cancérogénicité *
 - Étude combinée de cancérogénicité et de toxicité par administration répétée à long terme sur le rat
 - Essai de cancérogénicité sur une deuxième espèce (souris...)
- Données de santé, observations et traitements pertinents
 - Données relatives à la surveillance médicale du personnel de fabrication. Il serait par exemple intéressant de savoir si des effets indésirables sur la santé ont été observés chez le personnel des scieries travaillant le grignon franc (irritation cutanée, troubles respiratoires...) ainsi que chez ceux travaillant à la transformation ultérieure des produits semi-finis provenant de cette espèce (menuisiers, charpentiers). ¹⁶
 - Observation directe, relevés de cas cliniques et d'empoisonnement.
 - Études épidémiologiques sur la population générale

¹⁴ Non nécessaire si la substance est classée comme corrosive pour la peau.

¹⁵ Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 - Essai n° 428: Absorption cutanée : méthode in vitro

¹⁶ Note : Des données issues d'observation chez les vertébrés pourraient se révéler utiles pour considérer la sécurité d'utilisation de l'extrait. Peu d'espèces de pics creusent leur loge dans du bois dur, préférant les bois morts. En Guyane, seul le pic à cou rouge, *Campephilus rubricollis*, creuse parfois sa loge dans du bois dur. Il serait intéressant de savoir s'il existe des données concernant des nidifications réussies de pic à cou rouge dans des troncs de grignon franc. Ce serait la démonstration d'une certaine sécurité dans l'utilisation de la matière première.

- Diagnostic d’empoisonnement
- Observations concernant la sensibilisation/le pouvoir allergisant
- Traitement spécifique en cas d’accident ou d’empoisonnement
- Pronostic sur les effets prévisibles d’un empoisonnement
- Résumé de la toxicologie sur les mammifères
- **Études écotoxicologiques**
 - Toxicité pour les organismes aquatiques
 - Essais de toxicité à court terme sur les poissons¹⁷. *L'étude est généralement menée sur le poisson zèbre. Diverses espèces de poissons, notamment parmi les ciclides, sont d'importants prédateurs des larves de moustiques. Un produit qui présenterait une toxicité chez les poissons irait à l'encontre du but recherché et ne pourrait être utilisé que pour des "traitements hors sol". Cette remarque vaut également pour les amphibiens.*
 - Essais de toxicité à court terme sur les invertébrés. *Il est classique de procéder à ce type d'essai sur des daphnies juvéniles. Dans l'étude sur l'extrait de Sextonia rubra peut-être serait-il judicieux d'effectuer un essai de toxicité sur des larves de libellules, prédateurs naturels des larves de moustiques. Certains insecticides faisant l'objet de vives critiques, voire d'interdiction, en raison de leur toxicité sur les abeilles, il serait souhaitable d'étudier le risque toxique potentiel de l'extrait SR sur ces insectes sociaux, notamment sur les perturbations du système nerveux (orientation et transmission interindividuelle d'information sur les sources de nourriture). Ceci concerne plus particulièrement les stades adultes des ouvrières qui viennent généralement s'abreuver à des petits points d'eau.*
 - Étude d’inhibition de croissance sur algues.¹⁸
 - Bioconcentration ¹⁹
 - Inhibition de l’activité microbienne. *Nous savons déjà que les lactones contenues dans l'extrait de Sextonia rubra possèdent une action antifongique, action qui contribue à la préservation de l'intégrité du bois²⁰.*

¹⁷ Non nécessaire si une étude valable de toxicité aquatique à long terme sur les poissons est disponible.

¹⁸ Si un tel effet est mis en évidence, cela pourrait être le point de départ d’une nouvelle application du produit, les algicides étant par exemple utilisés dans le traitement des piscines.

¹⁹ Non nécessaire si la faible capacité de bioconversion peut être démontrée sur la phase des propriétés physicochimique

²⁰ Francesa, Alice Maria de Souza Rodrigues. Análise e valorização bioinspirada dos metabólitos secundários responsáveis pela durabilidade natural de madeiras exploradas na Guiana. Thèse de l’université de Brasília, Juillet 2010.

- **Devenir et comportement dans l'environnement**
 - Devenir et comportement dans l'eau et les sédiments (dégradation biologique ou non, biodégradation, adsorption/désorption...)
 - Devenir et comportement dans l'eau
 - Devenir et comportement dans l'air *

- **Mesures nécessaires pour protéger l'homme, les animaux et l'environnement**
 - Méthodes et précautions recommandées concernant la manutention, l'utilisation, le stockage et le transport, ou en cas d'incendie
 - Mesures d'urgence en cas d'accident

- **Possibilité de destruction ou de décontamination à la suite d'un rejet dans l'air, l'eau, le sol.**
 - Procédures de gestion des déchets de la substance active (professionnels)
 - Possibilité de réutilisation ou de recyclage
 - Possibilité de neutralisation des effets
 - Conditions de mise en décharge contrôlée (y compris lixiviation)
 - Conditions d'incinération contrôlée

- **Classification, étiquetage et emballage**
 - Indiquer toute classification et tout étiquetage existant
 - Classification des dangers de la substance résultant de l'application du règlement (CE) 1272/2008 (classification des dangers, pictogramme SGH, mentions d'avertissement et de danger, Conseils de prudence...)
 - Limites de concentration spécifiques résultant de l'application du règlement (CE) 1272/2008

- **Résumé de l'évaluation** (projet d'évaluation des risques)

*Note : L'ensemble des études d'efficacité, de toxicité et d'écotoxicité, et notamment la marge de sécurité entre efficacité et toxicité, vont permettre de définir les conditions et limites d'utilisation du produit, s'il peut être utilisé par le grand public ou seulement par des professionnels formés et disposant des équipements adéquates. Il permettra aussi d'inscrire sur les notices et les emballages, les modes d'utilisation et les précautions qui devront être prises. Ces études représentent un important travail, mais on peut considérer qu'elles seront aussi utiles pour d'éventuelles autres utilisations de l'extrait de *Sextonia rubra*.*

Il s'agit dans cette partie de l'enregistrement du produit commercialisé contenant les substances biocides dont nous venons de décrire les étapes de validation dans le chapitre précédent.

Ce dossier devra présenter les données exigées dans l'annexe III du règlement 528/2012 pour l'enregistrement d'un produit biocide. Les informations demandées sont pour la plupart similaires à celles décrites pour les substances actives. Il est donc possible de satisfaire à certaines de ces exigences sur la base des informations disponibles relatives aux propriétés des substances actives contenues dans le produit (cf chapitre précédent) et aux propriétés des substances non actives contenues dans le produit.

Nous mentionnerons ici uniquement les informations ne concernant pas spécifiquement les substances actives.

- **Identité du produit biocide** (forme à commercialiser)
 - Nom commercial
 - Composition quantitative du produit biocide (g/kg, g/l ou % p/p (v/v), déclaration de toutes les substances actives ou non actives, fiche de sécurité pour les substances non actives, informations pertinentes sur les différents ingrédients (fonction)
 - Type de formulation et nature du produit biocide (concentré, poudre, solution)

- **Propriétés physiques, chimiques et techniques**
 - Aspect (état physique, couleur, odeur)
 - Alcalinité/acidité
 - Densité relative
 - Stabilité pendant le stockage (conditions normales et accélérées, lumière, humidité...)
 - Caractéristiques techniques du produit biocide (*dépendent de la formulation et de la forme de présentation choisies pour le produit fini*)
 - Mouillabilité
 - Tenue en suspension, spontanéité, stabilité de la dispersion
 - Analyse du tamis humide et test du tamis sec
 - Faculté d'émulsification et stabilité de l'émulsion
 - Temps de désagrégation
 - Distribution granulométrique, teneur en particules fines, usure, friabilité
 - Formation d'une mousse persistante
 - Faculté d'écoulement, de déversement
 - Combustion (vitesse, fumée...)

- Mode de pulvérisation - aérosols
- Compatibilité physique et chimique avec d'autres produits, y compris d'autres produits biocides
- Degré de dissolution et stabilité de dilution
- Tension superficielle
- Viscosité

- **Données disponibles dans le dossier de la substance active**
 - Dangers physiques et caractéristiques correspondantes
 - Méthodes de détection et d'identification
 - Efficacité contre les organismes cibles
 - Utilisations envisagées et exposition
 - Profil toxicologique pour les humains et les animaux
 - Etudes écotoxicologiques
 - Devenir et comportement dans l'environnement
 - Mesures à prendre pour protéger l'homme, les animaux et l'environnement
 - Classification, étiquetage et emballage

- Résumé et évaluation

Soumission et validation des demandes

Soumission de la demande

Si le produit est destiné à être mis sur le marché uniquement en France, l'autorisation nationale est suffisante. L'entreprise qui souhaite mettre le produit sur le marché dans plusieurs pays de la Communauté Européenne, peut solliciter la reconnaissance mutuelle de l'autorisation dudit produit. La possibilité est aussi offerte aux entreprises de solliciter une autorisation valable dans l'ensemble de l'Union européenne en une seule démarche.

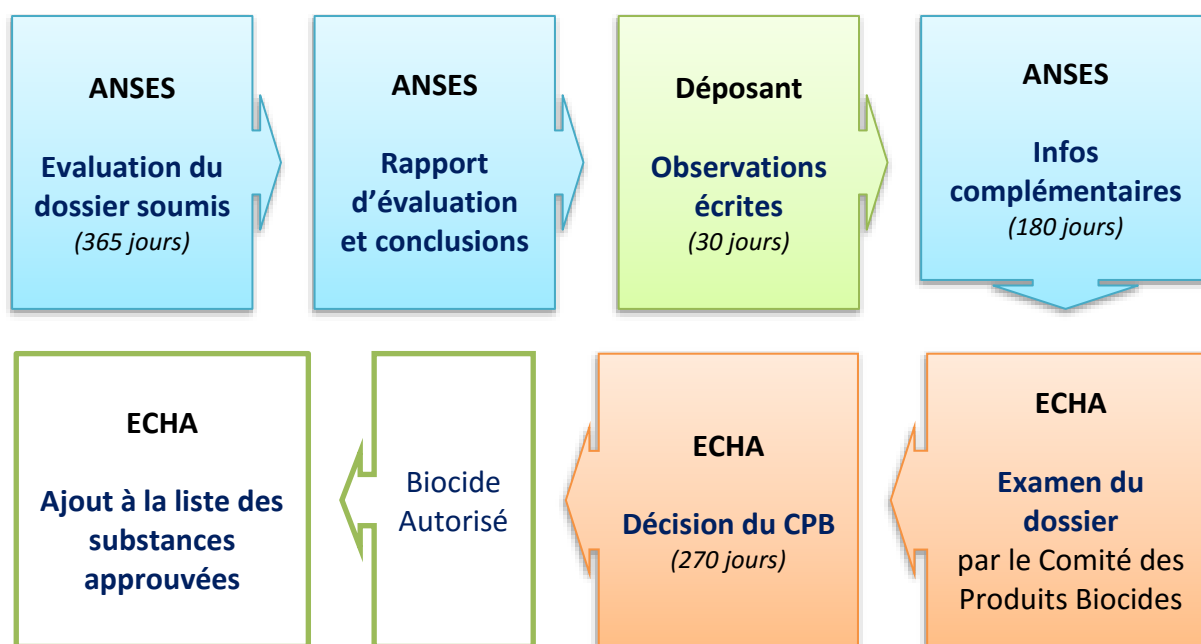
Le registre des Produits Biocides (R4BP 3²¹) est la plateforme centrale sur laquelle sont présentées toutes les demandes relatives aux produits biocides. Elle fournit à l'industrie et aux autorités des fonctions leur permettant de satisfaire aux exigences juridiques et de s'échanger des informations. Pour introduire une demande d'enregistrement il faut créer un dossier IUCLID²²

²¹ <https://echa.europa.eu/fr/support/dossier-submission-tools/r4bp>

²² IUCLID (Base de Donnée Internationale sur les Informations Chimiques Unifiées) est utilisé pour récolter, organiser et stocker les données sur les substances actives et les produits biocides. Lien pour télécharger et utiliser IUCLID :

et le soumettre à l'ECHA (L'Agence européenne des produits chimiques) et aux autorités nationales compétentes via R4BP 3.

1. La demande d'approbation d'une substance active doit être soumise à l'Agence²³ qui lui communique le nom de l'autorité compétente d'évaluation.
2. L'Agence informe le demandeur des redevances exigibles et rejette la demande si le demandeur ne paie pas les redevances dans les trente jours. À la réception des redevances, l'Agence accepte la demande et informe le demandeur et l'autorité compétente d'évaluation en indiquant la date de l'acceptation de la demande et son code d'identification unique.
3. L'autorité compétente d'évaluation informe alors le demandeur des redevances exigibles et rejette la demande si le demandeur ne paie pas les redevances dans les trente jours.
4. L'autorité compétente d'évaluation doit préciser au demandeur les éventuelles informations manquantes pour la validation du dossier (le délai accordé ne dépasse pas 90 jours).
5. Dans les trente jours suivant la réception des informations complémentaires, l'autorité compétente d'évaluation valide la demande si elle détermine que ces informations sont suffisantes et en informe le demandeur et l'Agence.



<https://echa.europa.eu/fr/support/registration/creating-your-registration-dossier/how-to-create-your-registration-dossier-with-iuclid>.

²³ Agence européenne des produits chimiques instituée par le règlement (CE) 1907/2006 : <https://echa.europa.eu/fr/home>

Evaluation et approbation de la demande

1. L'autorité compétente d'évaluation doit évaluer la demande dans les 365 jours et transmet à l'Agence un rapport d'évaluation et les conclusions de son évaluation. Elle peut donner au demandeur la possibilité de présenter par écrit des observations sur le rapport d'évaluation et les conclusions de l'évaluation dans un délai de trente jours.
2. S'il apparaît que des informations complémentaires sont nécessaires pour réaliser l'évaluation, l'autorité compétente d'évaluation invite le demandeur à fournir ces informations dans un délai déterminé et en informe l'Agence. Le délai d'évaluation est suspendu (en général pas plus de 180 jours) à compter de la date de formulation de la requête, jusqu'à la date de réception des informations).
3. Dans les 270 jours suivant la réception des conclusions de l'évaluation, l'Agence élabore, en tenant compte des conclusions de l'autorité compétente d'évaluation, un avis relatif à l'approbation de la substance active et le soumet à la Commission.

La Commission, dès réception de l'avis de l'Agence peut :

- Soit adopter un règlement d'exécution portant approbation d'une substance active et établissant les conditions de cette approbation, y compris les dates d'approbation et d'expiration de l'approbation ;
- Soit adopter une décision d'exécution stipulant qu'une substance active n'est pas approuvée.

Les substances actives approuvées sont inscrites sur une liste de l'Union des Substances Actives Approuvées. La Commission tient cette liste à jour et la met à la disposition du public par voie électronique²⁴.

Trente jours au moins avant de mettre sur le marché un produit appartenant à une famille de produits biocides, le titulaire de l'autorisation notifie le produit en question à chaque autorité compétente qui a accordé une autorisation nationale pour la famille concernée de produits biocides. La notification précise la composition exacte, le nom commercial et le suffixe du numéro d'autorisation.

Conditions d'octroi d'une autorisation

Une substance active est approuvée pour une durée initiale n'excédant pas dix ans si au moins un produit biocide contenant cette substance active est susceptible de remplir les critères suivants :

²⁴ <https://echa.europa.eu/fr/regulations/biocidal-products-regulation/approval-of-active-substances/list-of-approved-active-substances>

- Les substances actives sont approuvées pour le type de produits²⁵ concerné (*larvicide*) et toutes les conditions spécifiées pour ces substances actives sont remplies ;
- Le produit biocide, lorsqu'il est utilisé comme le prévoit l'autorisation, répond aux critères suivants :
 - (a) le produit biocide est suffisamment efficace ;
 - (b) le produit biocide n'a aucun effet inacceptable sur les organismes cibles, en particulier une résistance ou une résistance croisée inacceptable ;
 - (c) le produit biocide n'a pas, lui-même ou à cause de ses résidus, d'effet inacceptable immédiat ou différé sur la santé humaine ou sur la santé animale ;
 - (d) le produit biocide (ou ses résidus) n'a pas d'effet inacceptable sur l'environnement (contamination des eaux, de l'air et du sol, effet sur les organismes non-cibles, sur la biodiversité et l'écosystème).
- L'identité chimique, la quantité et l'équivalence technique (par rapport à d'autres substances actives déjà enregistrées) des substances actives dans le produit biocide, ainsi que, le cas échéant, les impuretés et substances non actives importantes et pertinentes sur le plan toxicologique ou écotoxicologique, ainsi que les résidus importants du point de vue toxicologique ou environnemental, pouvant résulter des utilisations à autoriser, peuvent être déterminés ;
- Les propriétés physiques et chimiques du produit biocide ont été déterminées et jugées acceptables aux fins de son utilisation appropriée et de son transport adéquat ;
- Le cas échéant, des limites maximales de résidus pour les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ont été établies pour les substances actives contenues dans un produit biocide.

La mise à disposition sur le marché d'un produit biocide pour utilisation par le grand public n'est pas autorisée pour les substances SVHC (Substance of Very High Concern) :

- Substances toxiques ou très toxiques, cancérogènes, mutagènes ou toxiques de catégorie 1 ou 2 (classification suivant de la directive 1999/45/CE²⁶) ;
- Substances répondant aux critères de classification suivants du règlement (CE) 1272/2008 :
 - toxicité aiguë par voie orale ou cutanée de catégorie 1, 2 ou 3,
 - toxicité aiguë par inhalation (gaz, poussières, brouillards) de catégorie 1, 2 ou 3,
 - toxicité aiguë par inhalation (vapeurs) de catégorie 1 ou 2,

²⁵ Désinfectants (hygiène humaine, hygiène vétérinaire, surfaces en contact avec aliments, eau potable, surfaces), produit de protection (contre le développement microbien et le développement des algues), produits de lutte contre les nuisibles (rodenticides, avicides, molluscicides, piscicides, insecticides, acaricides, répulsifs et appâts, lutte contre autres vertébrés), autres biocides (fluides utilisés pour l'embaumement, produits antisalissures).

²⁶ Directive 1999/45/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mai 1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses

- cancérogène ou mutagène de catégorie 1A ou 1B,
- toxique pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B;
- Substances PBT vPvB²⁷, conformément à l'annexe XIII du règlement (CE) 1907/2006²⁸ ;
- Substances à effet perturbateur du système endocrinien ;
- Substances à effets neurotoxiques ou immunotoxiques pour le développement.

Il existe cependant certaines exceptions pouvant permettre une approbation pour une durée initiale n'excédant pas cinq ans :

1. le risque que représente pour les êtres humains, les animaux ou l'environnement une exposition à la substance active contenue dans un produit biocide, dans les conditions réalistes les plus défavorables d'utilisation, reste négligeable, notamment lorsque le produit est utilisé dans des systèmes fermés ou dans d'autres conditions qui visent à exclure tout contact avec l'homme et la dissémination dans l'environnement;
2. il est établi, sur la base d'éléments de preuve, que la substance active est indispensable pour prévenir ou combattre un risque grave pour la santé humaine, pour la santé animale ou pour l'environnement;
3. la non-approbation de la substance active aurait des conséquences négatives disproportionnées pour la société par rapport aux risques que son utilisation représente pour la santé humaine, pour la santé animale et pour l'environnement.

Les extraits de S. ruba ne semblent pas concernés par ces risques particuliers et pourraient donc être approuvés pour une durée initiale de dix ans.

L'utilisation d'un produit biocide autorisé fait l'objet de mesures appropriées d'atténuation des risques afin de garantir que l'exposition des hommes et de l'environnement à ce produit biocide est la plus faible possible.

Dans le cas d'une famille de produits biocides, on tolère une diminution du pourcentage d'une ou plusieurs substances actives et/ou une variation en pourcentage d'une ou plusieurs substances non actives et/ou le remplacement d'une ou de plusieurs substances non actives par d'autres substances spécifiées présentant un niveau de risque identique ou inférieur.

²⁷ Substances persistantes bioaccumulables et toxiques et Substances très persistantes et très bioaccumulables

²⁸ Règlement (CE) 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques.

Les mentions de classification, les mentions de danger et les conseils de prudence concernant chaque produit de la famille de produits biocides sont identiques (à l'exception d'une famille de produits biocides comportant un concentré destiné à un usage professionnel et des produits prêts à l'emploi obtenus par dilution de ce concentré).

Le cas échéant, le titulaire potentiel de l'autorisation ou son représentant demande l'établissement de limites maximales de résidus pour les substances actives contenues dans un produit biocide, conformément aux règlements (CE) 315/93²⁹, 1935/2004³⁰, 396/2005³¹, 470/2009³² ou à la directive 2002/32/CE³³.

Dispense des exigences en matière de données

Le demandeur peut proposer d'adapter les exigences en matière de données, à condition de respecter les exigences mentionnées dans l'annexe IV du règlement 528/2012, en particulier lorsque l'un des éléments suivants s'applique :

- La fourniture des données n'est pas nécessaire sur le plan scientifique ;
- La production des données n'est pas techniquement possible ;
- Les données ne sont pas nécessaires compte tenu de l'exposition associée aux utilisations proposées.

Cas d'essais n'apparaissant pas nécessaires du point de vue scientifique.

Utilisation des données existantes

Les données relatives aux propriétés physico-chimiques de la substance testée peuvent être prises en compte, dès lors que l'effet examiné est identique à celui du dossier et que les études sont parfaitement documentées et réalisées avec un niveau acceptable d'assurance de qualité.

Les données relatives à la santé humaine et à l'environnement peuvent être prises en compte dès lors que si les paramètres clés/effets sont couverts de manière suffisante et fiable, si la durée de

²⁹ Règlement (CEE) 315/93 du Conseil du 8 février 1993 portant établissement des procédures communautaires relatives aux contaminants dans les denrées alimentaires.

³⁰ Règlement (CE) 1935/2004 du parlement européen et du conseil du 27 octobre 2004 concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires.

³¹ Règlement (CE) 396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale.

³² Règlement (CE) 396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale.

³³ Directive 2002/32/CE du Parlement européen et du Conseil du 7 mai 2002 sur les substances indésirables dans les aliments pour animaux.

l'exposition est comparable ou supérieure à celle demandée, et si les études sont parfaitement documentées et réalisées avec un niveau acceptable d'assurance de qualité.

Des données humaines historiques existantes, telles que des études épidémiologiques portant sur les populations exposées, des données concernant l'exposition accidentelle ou professionnelle, des études de surveillance biologique, des études cliniques et des études sur volontaires humains réalisées dans le respect des normes éthiques internationalement reconnues, sont prises en considération.

Les données recueillies chez l'homme ne peuvent être utilisées en vue d'une réduction des marges de sécurité fixées sur la base d'études ou d'essais effectués sur des animaux.

Les critères déterminant le caractère approprié des données incluent : la sélection et la caractérisation adéquates des groupes exposés et des groupes témoins, la caractérisation appropriée de l'exposition, la durée suffisante du suivi d'une manifestation pathologique, la validité de la méthode et une fiabilité statistique raisonnable...

Éléments de preuve

L'hypothèse/la conclusion qu'une substance possède ou non une propriété dangereuse particulière peut être confirmée valablement par des éléments de preuve provenant de plusieurs sources d'informations indépendantes, alors que les informations provenant de chacune de ces sources, considérées isolément, sont jugées insuffisantes.

Des résultats positifs provenant de méthodes d'essai nouvellement mises au point, mais ne figurant pas encore parmi les méthodes préconisées, ou d'une méthode d'essai internationale considérée comme équivalente par la Commission, peuvent fournir des éléments de preuve suffisants pour conclure qu'une substance possède une propriété dangereuse particulière. Cependant, si la méthode d'essai nouvellement mise au point a été approuvée par la Commission mais n'a pas encore été publiée, ses résultats peuvent être pris en compte même si cela amène à conclure qu'une substance ne possède pas une propriété dangereuse particulière.

Quand la prise en compte de toutes les données disponibles apporte des éléments de preuve suffisants pour confirmer l'existence ou l'absence d'une propriété dangereuse particulière, il n'y a pas lieu de mener d'essais supplémentaires en ce qui concerne la propriété en cause.

Relation qualitative ou quantitative structure-activité (R(Q)SA)

Les résultats obtenus à l'aide des modèles valides de la relation qualitative ou quantitative structure-activité (R(Q)SA) peuvent indiquer la présence mais non l'absence d'une propriété dangereuse donnée.

Cette hypothèse ne semble pas applicable aux extraits naturels car les substances actives ne relèvent pas du domaine d'applicabilité du modèle R(Q)SA.

Méthodes in vitro

Les résultats obtenus à partir de méthodes in vitro appropriées (suffisamment bien élaborées conformément à des critères internationalement reconnus) peuvent indiquer la présence d'une propriété dangereuse donnée ou peuvent jouer un rôle dans la compréhension des mécanismes, ce qui peut revêtir de l'importance pour l'évaluation.

Lorsque le résultat de tels essais in vitro est positif, il est nécessaire de confirmer la propriété dangereuse par des essais in vivo adéquats. Cependant, il est possible de renoncer à cette confirmation si les conditions suivantes sont réunies : (a) les résultats sont dérivés d'une méthode in vitro dont la validité scientifique a été établie par une étude de validation, conformément aux principes de validation internationalement reconnus ; (b) les résultats conviennent pour la classification et l'étiquetage, ainsi que pour l'évaluation des risques ; (c) une description suffisante et fiable de la méthode appliquée est fournie.

Regroupement de substances et méthode des références croisées

Les substances dont les propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques sont similaires ou suivent un schéma régulier en raison de leur similarité structurelle peuvent être considérées comme un groupe ou une "catégorie" de substances. L'application du concept de groupe exige que les propriétés physico-chimiques, les effets sur la santé humaine et animale et l'environnement ou le devenir dans l'environnement puissent être prédits, par interpolation à partir des données relatives à une ou des substances de référence appartenant au même groupe, pour les autres substances du groupe (méthode des références croisées). Cette méthode permet d'éviter de tester chaque substance pour chaque effet.

Les similarités peuvent être fondées sur les éléments suivants :

- Un groupe fonctionnel commun indiquant la présence de propriétés dangereuses ;
- Des précurseurs communs et/ou la probabilité de produits de dégradation communs résultant des processus physiques et biologiques, donnant naissance à des substances chimiques structurellement similaires et indiquant la présence de propriétés dangereuses ;
- Une constance dans la variation de puissance des propriétés sur l'ensemble de la catégorie.

Si le concept de groupe est appliqué, les substances sont classées et étiquetées sur cette base.

Une description suffisante et fiable de la méthode de classement par groupe doit être fournie (l'Agence élabore et fournit des orientations sur une méthodologie appropriée techniquement et scientifiquement pour le regroupement des substances).

Les essais sont techniquement impossibles

Les essais relatifs à un effet spécifique peuvent être omis s'il est techniquement impossible de réaliser l'étude en raison des propriétés de la substance. Il y a toujours lieu de respecter les orientations données par les méthodes d'essai correspondantes, plus particulièrement en ce qui concerne les limites techniques d'une méthode spécifique.

Essais tenant compte de l'exposition, spécifiquement adaptés à chaque produit

Les essais requis pour valider certains effets (profil toxicologique pour les humains et les animaux, études écotoxicologiques) peuvent être omis en fonction des données d'exposition, si les conditions suivantes doivent être remplies (conformément aux annexes II et III de la réglementation) :

- Une évaluation couvrant l'exposition directe et indirecte dans le scénario réaliste le plus défavorable pour toutes les utilisations envisagées du produit biocide est effectuées ;
- Si un nouveau scénario d'exposition est introduit à un stade ultérieur, des données supplémentaires sont communiquées pour confirmer ou non les motifs invoqués pour justifier l'adaptation des données ;
- Les raisons pour lesquelles le résultat de l'évaluation de l'exposition justifie de déroger aux exigences en matière de données sont expliquées de manière claire et transparente.

Cependant, les essais ne peuvent être omis pour des effets dépourvus de seuil. Par conséquent, certaines données de base seront toujours obligatoires, comme les essais de génotoxicité, par exemple.

Procédure d'autorisation simplifiée

Une demande d'autorisation peut, pour les produits biocides admissibles, être soumise par le biais d'une procédure d'autorisation simplifiée, si toutes les substances actives contenues dans le produit biocide figurent à l'annexe I du règlement 528/2012. *Ce n'est pas le cas pour les extraits de *Sextonia rubra*.*

A propos de REACH

Le règlement 528/2012 s'applique aux produits biocides sans préjudice du règlement (CE) 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (règlement REACH - Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals).

Les substances naturelles biocides sont couvertes par le règlement REACH. Cependant, des dispositions particulières permettent à des substances remplissant certains critères d'être exemptées de l'obligation d'enregistrement (annexe V de REACH).

Les extraits naturels actifs seraient concernés par le point 8 de l'annexe V, selon lequel seraient exemptées d'enregistrement les substances présentes dans la nature et différentes de celles énumérées au point 7 (minéraux, minerais, gaz, pétrole, charbon), si elles ne sont pas chimiquement modifiées, sauf si elles répondent aux critères de classification comme substances dangereuses conformément au règlement (CE) 1272/2008³⁴ ("règlement CLP") *relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges*

Si des informations suffisantes existent sur des mélanges similaires ayant fait l'objet d'essais, y compris sur les ingrédients des mélanges à prendre en compte, le règlement autorise la détermination des propriétés dangereuses d'un mélange en appliquant certaines règles connues sous le nom de "principes d'extrapolation" et qui permettent de ne pas réaliser de nouveaux essais. *Les substances biocides extraites de *Sextonia rubra* devraient être exemptées de l'obligation d'enregistrement REACH.*

A noter aussi que les productions inférieures à une tonne par an sont exemptées d'enregistrement REACH.

³⁴ Modifie et abroge les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) 1907/2006 (REACH).

BIOCIDES NATURELS : LES PARTENAIRES POTENTIELS

L'ECHA met à disposition sur son site une liste des substances biocides commercialisées en Europe et des fabricants (Article 95 List)³⁵.

Dans le tableau page suivante, nous avons recensé les produits larvicides commercialisés en Europe. Certains sont plutôt spécifiques du moustique, tandis que d'autres sont à large spectre d'action.




Nous n'avons pas trouvé de produits larvicides à base d'extraits de matières végétales commercialisés en Europe.




Fabricants d'insecticides en France



Sumitomo Chemical Agro Europe SAS 10 A Rue Voie Lactée 69370 Saint-Didier-au-Mont-d'Or Tel. 04 78 64 32 60	Insecticides chimiques <i>Bacillus thuringiensis, Bacillus sphaericus</i>
M2i Biocontrol Caunezil 46140 Parnac Tel. 05 32 09 40 03	Phéromones sexuelles
Bayer SAS	Insecticides chimiques
CERA	<i>Bacillus thuringiensis</i>
Tecnofirm Parc Braz 22320 Corlay Tel. 02 96 57 80 10	Geraniol (insecticide anti-poux rouge de la poule)
Dow Agrosciences	Spinosad SAS

³⁵ <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/active-substance-suppliers>

Liste non exhaustive d'insecticides, en particulier de larvicides (D) : Distributeur (F) : Fabricant

Produit – Distributeur - Fabricant	Description	Agent actif – Mode action	Limitations	Photo
<p>LarvoMax® HBM Distribution SAS (D) 326 Av. Rhin et Danube 06140 Vence Tel: +33 (0)4 93 58 23 63 Fax: +33 (0)4 93 58 09 19 contact@hbmdistribution.com</p>	<p>Larvicide anti-moustiques</p> <p>Comprimés solubles 1 comprimé / 2,5-5 m²</p> <p>Protection jusqu'à 5 semaines. Biodégradable</p>	<p>S-methoprène (0,5-1,0%)</p> <p>Régulateur de croissance - Empêche les larves de devenir adulte</p>	<p>Non adapté pour bassins contenant des crustacés. Ne nuit pas aux organismes aquatiques (poissons, grenouilles, libellules)</p>	
<p>Larvox Phobi® LODI GROUP (D) Parc d'Activités des Quatre Routes 35390, GRAND-FOUGERAY Cédric Roy Responsable DOM TOM Tel : +33 (0)6 11 20 73 98 roy@lodi.fr Bábolna Bioenvironmental Centre Ltd. Budapest – Hongrie (F)</p>	<p>Larvicide large spectre</p> <p>5L produit dilué/100 m²</p>	<p>S-méthoprène (6,1%)</p> <p>Régulateur de croissance - Empêche les larves de devenir adulte</p>	<p>Non adapté pour bassins contenant des crustacés. Ne nuit pas aux organismes aquatiques (poissons, grenouilles, libellules)</p>	
<p>Starycide® Bayer France (F) Bayer France 16, rue Jean-Marie Leclair CS 90106 69266 Lyon Cedex 09 Tel : +33 (0)4 72 85 43 21</p>	<p>Larvicide anti-moustiques</p> <p>Suspension concentrée à diluer dans l'eau</p> <p>100 ml produit dilué/m²</p>	<p>Triflumuron (48 g/L) Régulateur de croissance</p>	<p>Dangereux pour l'environnement</p> <p>Les phytopharmaceutiques contenant du triflumuron ont été retirées pour tous les usages agricoles et non agricoles en 2009</p>	

<p>Dobol® Kwizda biocides (F) Kwizda France SAS ZA du Bourgneuf Route de Dourdain 35450 Val d'Izé Tel : +33 (0)2 99 49 77 71</p>	<p>Larvicide anti-moustiques, puces, diptères, blattes</p> <p>1l produit dilué/10 m²</p> <p>Protection jusqu'à 3-4 semaines.</p>	<p>Diflubenzuron</p> <p>Régulateur de croissance Empêche la formation de la chitine au niveau de la cuticule.</p>	<p>Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.</p>	
<p>Conserve® Nufarm France (D) Immeuble West Plaza 11 rue du Débarcadère 92700 Colombes Tel : 33 (0)1 40 85 50 50 Fax : 33 (0)1 47 92 25 45 agrifrance@nufarm.com</p>	<p>Larvicide large spectre</p> <p>Suspension concentrée</p> <p>3 applications par an</p>	<p>Spinosad 120 g/L Complexe de deux toxines produites par une <i>Saccharopolyspora spinosa</i>.</p> <p>Effet neurotoxique Utilisable en agriculture biologique</p>	<p>Très toxique sur les abeilles et de nombreux insectes non nuisibles. Très toxique sur les organismes aquatiques Peu toxique sur les mammifères et oiseaux</p>	
<p>SUCCESS® 4 – MUSDO® 4 Dow Agrosciences SAS (F) Dow agroSciences Distribution BP 1220 - 06254 Mougins cedex. https://fr.dow.com/fr-fr/nous-contacter.html</p>	<p>Larvicide large spectre</p> <p>Suspension concentrée</p> <p>Utilisé principalement sur vigne, cultures arboricoles, cultures tropicales.</p>	<p>Spinosad 480 g/L Complexe de deux toxines produites par une <i>Saccharopolyspora spinosa</i>.</p> <p>Effet neurotoxique Utilisable en agriculture biologique</p>	<p>Très toxique sur les abeilles et de nombreux insectes non nuisibles. Très toxique sur les organismes aquatiques Peu toxique sur les mammifères et oiseaux</p>	
<p>SYNEÏS APPÂT® Dow Agrosciences SAS (F) Dow agroSciences Distribution BP 1220 - 06254 Mougins cedex. https://fr.dow.com/fr-fr/nous-contacter.html Corteva Agriscience France SAS</p>	<p>Insecticide (mouches) + Appât</p> <p>Produit visqueux</p> <p>Utilisé principalement contre les mouches (olivier, cultures tropicales, agrumes)</p>	<p>Spinosad 0,24 g/L Complexe de deux toxines produites par une <i>Saccharopolyspora spinosa</i>.</p> <p>Appât protéiné 99,98% Substances attractives pour les insectes</p>		

<p>VECTOBAC WG® Edialux (D) Z.A. Mâcon Est 01750 Replonges Tel : +33 (0)3 85 31 89 10 Fax : +33 (0)3 85 31 89 11 info@edialux.com www.edialux.fr Valent Biosciences Corp. (USA) (F)</p>	<p>Larvicide anti-moustiques</p> <p>Granulés dispersibles Eaux stagnantes à grandes surfaces</p> <p>0,125 à 1 kg par hectare</p>	<p>Cristaux protéiques (delta-endotoxine) actifs de <i>Bacillus thuringiensis Israelensis</i> (37.4%)</p> <p>Toxine détruisant le système digestif des larves</p>	<p>Sans classement toxicologique et écotoxicologique (conforme lutte intégrée)</p> <p>Utilisable sur sites naturels</p>	
<p>AQUABAC DF3000® CERA SAS (F) 16, rue Saint-Pétersbourg 75008 PARIS Tel : +33 (0)1 40 08 00 81 Fax : +33 (0)1 40 08 08 79 j.aspirot@cerathrine.com</p>	<p>Larvicide anti-moustiques</p>	<p>Cristaux protéiques (delta-endotoxine) actifs de <i>Bacillus thuringiensis Israelensis</i> (43%) titrant 3 000 UTI/mg</p> <p>Toxine détruisant le système digestif des larves</p>	<p>Utilisable sur sites naturels</p>	
<p>XenTari® WG BIOBEST GROUP NV (D) Ilse Velden 18 B-2260 Westerlo Tel: +32 14 25 79 80 Sumitomo Chemical Agro Eur.(F) 10 A Rue Voie Lactée 69370 Saint-Didier-au-Mont-d'Or Tel. 04 78 64 32 60</p>	<p>Larvicide anti-chenilles</p> <p>Utilisé pour les cultures maraichères</p>	<p>Spores de <i>Bacillus thuringiensis var. aizawai</i> (15 000 U.I./mg)</p> <p>Toxine détruisant le système digestif des larves</p>		
<p>CAPEX® Andermatt Biocontrol GmbH (F) Zellerstrasse 9 79618 Rheinfelden (Allemagne) Resp. Développement (France) Manuel Ramos Tel : 07 57 40 31 86 Fabrique aussi HELICOVEX® et MADEX® Twin</p>	<p>Larvicide</p> <p>Contre la tordeuse de la pelure Capua (ravageur arbres fruitiers)</p>	<p>Adoxophyes orana granulovirus (AoGV)</p> <p>Les larves infectées à un stade non léthal transmettent le vecteur à leur descendance</p>		

ANNEXES

Les substances biocides anti-moustiques

(d'après www.pesticideresearch.com)

Type de substances actives	Principales substances actives	Risques pour l'humain et l'environnement	Formulation
Bacillus thuringiensis Origine naturelle	<i>Bacillus thuringiensis Israelensis</i> <i>Bacillus sphaericus</i>	Souches naturellement présentes dans l'environnement. C'est l'insecticide le plus utilisé au monde en agriculture biologique. Très faiblement toxique pour les humains, les poissons, les milieux aquatiques et la faune en général. Toxines sélectives vis-à-vis des larves de moustiques et de quelques mouches apparentées.	Granulés Solution Briquettes
Substances végétales Origine naturelle	Linalool (menthe, agrume...) Huile de neem Huile d'herbe à chat Huile de bois de cèdre Phényléthyl propionate (cacahuètes)	Certains produits vendus pour lutter contre les moustiques contiennent de type de substances actives d'origine, notamment le neem et le linalol. Très peu de risque au niveau des aliments L'inhalation du spray peut être problématique.	Spray Solution

Type de substances actives	Principales substances actives	Risques pour l'humain et l'environnement	Formulation
Régulateurs de croissance des insectes (RCI) Analogues d'hormone juvénile	Pyriproxifène Méthoprène Diflubenzuron	Très faible toxicité aiguë et à long terme pour l'homme. Cependant, le diflubenzuron affecte l'hémoglobine des animaux et la <i>p</i> -chloroaniline, l'un de ses métabolites, est classée comme cancérigène probable pour l'homme. Haute toxicité pour les invertébrés aquatiques. La plupart des produits avec RCI contiennent également un autre insecticide, généralement un pyréthroïde.	Aérosol Solution Poudre Granulés Briquettes
Cétones	Dihydro-5-pentyl-2(3H)-furanone Dihydro-5-heptyl-2(3H)-furanone	Faible risque de toxicité aiguë pour les humains et les animaux domestiques. Légèrement toxique pour les invertébrés d'eau douce.	Granulés Solution
Composés polyalkyloxy	Butoxy polypropylène glycol (BPG) Poly (oxy-1,2-éthanediyl) α -isooctadécyl-oméga-hydroxy	Faible toxicité aiguë. Le BPG n'est jamais utilisé comme seul ingrédient actif dans un produit, mais avec les pyréthrines, le butoxyde de pipéronyle et les pyréthrinoïdes.	Solution Spray
Spinosad		Faible toxicité aiguë pour les humains et les animaux de compagnie, et peu susceptible de provoquer un cancer ou d'autres dommages à long terme. Très toxique pour les abeilles.	Solution Poudre Granulés Briquettes

Type de substances actives	Principales substances actives	Risques pour l'humain et l'environnement	Formulation
Fipronil		<p>Toxicité aiguë par ingestion modérée. Toxique pour le système nerveux. Classé comme cancérogène possible par l'US EPA.</p> <p>Sous forme pure, toxicité aiguë élevée pour la vie aquatique, les oiseaux et les abeilles (la toxicité aiguë est moins préoccupante dans les produits dilués).</p> <p>Interdit en agriculture en France dès 2004</p>	<p>Granulés</p> <p>Poudre</p> <p>Solution</p>
Avermectines (produit par bactéries du sol <i>Actinomycetales</i>)	Abamectine	<p>Toxicité aiguë élevée sous forme pure. Toxique pour le système nerveux et pour le fœtus en développement à de très faibles doses.</p> <p>Très toxique pour les poissons, les invertébrés aquatiques, les abeilles.</p>	Solution prête à l'emploi
N-Méthyl carbamates	Carbaryl Propoxur	<p>Toxicité aiguë élevée pour l'homme à de faibles concentrations. Toxique pour le système nerveux, en particulier pour les enfants.</p> <p>Très toxique pour la vie aquatique.</p>	<p>Aérosol</p> <p>Granulés</p> <p>Solution</p>
Néonicotinoïdes	<p>Acétamipride (Bambi®, Equinox®...)</p> <p>Clothianidine (Poncho®)</p> <p>Dinotéfurane</p> <p>Imidaclopride (Gaucho®)</p> <p>Thiaméthoxame (Cruiser®, Actara®, Luzindo®)</p>	<p>Toxicité aiguë modérée pour l'homme. Toxique pour le système nerveux. L'imidaclopride réduit le nombre de spermatozoïdes chez les animaux de laboratoire exposés à long terme.</p> <p>La plupart sont hautement toxiques pour les invertébrés aquatiques et les abeilles.</p> <p>L'acétamipride est classé au niveau de danger deux, il présente un faible risque de toxicité aiguë pour l'homme et n'est que modérément toxique pour les abeilles.</p>	<p>Granulés</p> <p>Solution</p> <p>Aérosol</p>

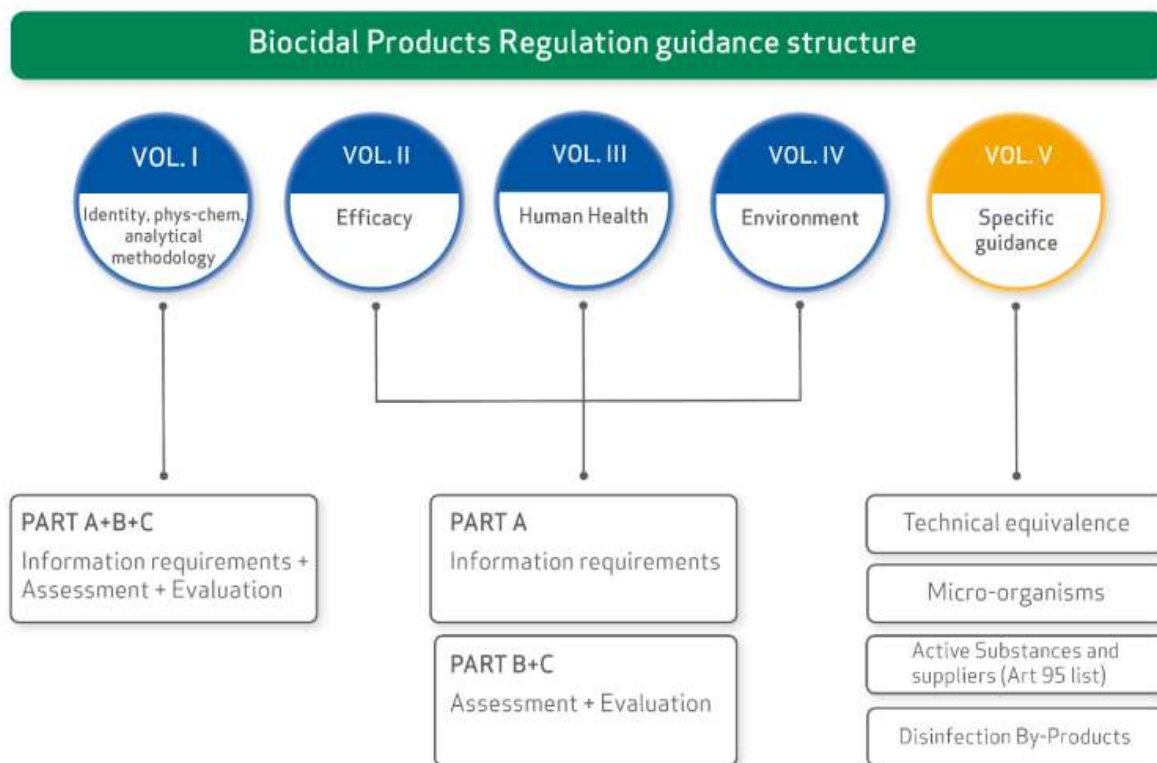
Type de substances actives	Principales substances actives	Risques pour l'humain et l'environnement	Formulation
Organophosphorés	Chlorpyrifos	Toxicité aiguë élevée pour l'homme à de faibles concentrations. Toxique pour le système nerveux, en particulier pour les enfants. Très toxique pour la vie aquatique.	Granulés
	DDVP (phosphate de diéthyle 2,2-dichlorovinyle)		Solution
	Malathion		
	Naled		
	Propétamphos		
Pyréthroïdes	Téméphos		Aérosol
	Alléthrine	Toxicité aiguë modérée par ingestion et inhalation. Sensibilisant, provoquant des réactions allergiques et de l'asthme chez certaines personnes. Toxique pour le système nerveux. L'US EPA a classé l'éthofenprox, la métofluthrine et la perméthrine comme cancérogènes probables, et la cyperméthrine, la tétraméthrine et la bioalléthrine comme cancérogènes possibles. Très toxique pour les invertébrés aquatiques et les abeilles. La plupart des produits contenant des pyréthroïdes contiennent également un synergiste qui augmente l'activité insecticide du pyréthroïde (butoxyde de pipéronyle, N-octyl bicycloheptène dicarboximide...). L'US EPA considère que ces deux synergistes sont des cancérogènes possibles.	Granulés
	Bioalléthrine		Solution
	Cyhalothrine		
	Cyperméthrine		
	Deltaméthrine		
	Esfenvalérate		
	Ethofenprox		
Métofluthrine			
Perméthrine			
Tétraméthrine		Aérosol	

Liste des documents fournis

Textes réglementaires

- Directive du Parlement Européen et du Conseil 2002/32/CE du 7 mai 2002 sur les substances indésirables dans les aliments pour animaux
- Directive du Parlement Européen et du Conseil 396/2005 du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE
- Directive du Parlement Européen et du Conseil 1935/2004 du 27 octobre 2004 concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires et abrogeant les directives 80/590/CEE et 89/109/CEE
- Directive du Parlement Européen et du Conseil 315/93/CEE du 8 février 1993 portant établissement des procédures communautaires relatives aux contaminants dans les denrées alimentaires
- Directive du Parlement Européen et du Conseil 1999/45/CE du 31 mai 1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses
- Directive du Parlement Européen et du Conseil 528/2012 du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides
- Directive du Parlement Européen et du Conseil 2010/63/UE du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques
- Directive du Parlement Européen et du Conseil (CE) 1272/2008 du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) 1907/2006
- Directive du Parlement Européen et du Conseil (CE) 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) 793/93 du Conseil et le règlement (CE) 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission
- Loi 2018-938 du 30 octobre 2018 pour l'équilibre des relations commerciales dans le secteur agricole et alimentaire et une alimentation saine, durable et accessible à tous

Guides pour la mise sur le marché européens de biocides



- ANSES – Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle (LAV) Avis de l’Anses - Rapport d’expertise collective (Janvier 2013)
- ECHA - Guidance on the Biocidal Products Regulation - Volume I: Identity of the active substance/physicochemical properties/analytical methodology–Information Requirements, Evaluation and Assessment – Parts A+B+C (v2 - 2018)
- ECHA - Guidance on the Biocidal Products Regulation - Volume II: Efficacy - Part A: Information Requirement (v2 - 2018)
- ECHA - Guidance on the Biocidal Products Regulation - Volume II: Efficacy - Part B+C: Assessment and Evaluation (v3 - 2018)
- ECHA - Guidance on the Biocidal Products Regulation - Volume III: Human health - Part A: Information Requirements (v1.2 – 2018)
- ECHA - Guidance on the Biocidal Products Regulation - Volume III: Human Health - Parts B+C: Assessment& Evaluation (v4 – 2017)
- ECHA - Guidance on the Biocidal Products Regulation - Volume IV: Environment - Part A: Information Requirements (v1.2 – 2018)
- ECHA - Guidance on the Biocidal Products Regulation - Volume IV: Environment - Part B+C: Assessment& Evaluation (v2 – 2017)

- ECHA - Guide technique : enregistrement (v3 - novembre 2016)
- ECHA - Guide pratique du règlement sur les produits biocides - Série spéciale sur le partage des données - Introduction au RPB et considérations à l'usage des PME (2015)
- ECHA - Guide pratique du règlement sur les produits biocides - Série spéciale sur le partage des données - Lettres d'accès (2015)
- ECHA - Biocides Submission Manual - How to prepare a biocides dossier (November 2020)
- ECHA - Biocides Submission Manual - How to submit an application for an Active Substance (June 2020)