

**Végéphy – 12^e CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LES MALADIES DES PLANTES
TOURS – 11 ET 12 DÉCEMBRE 2018**

**POINT SUR L'ÉVALUATION, PAR L'ANSES, DU RISQUE DE RESISTANCE DES MALADIES AUX
FONGICIDES DANS LE CADRE DES DEMANDES D'AMM**

C. HALGAND, V. MIRONET, H. TOMBETTE, B. GAUTIER, L. THIBAUT

ANSES, Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés (DEPR), Unité Evaluation Efficacité des Intrants du Végétal (UEFFIV), 14 rue Pierre et Marie Curie, 94700 MAISONS-ALFORT

RESUME

L'Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, conduit lors de toute demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un produit phytopharmaceutique une évaluation du risque d'apparition de résistance des bioagresseurs. Ainsi, dans le cas d'un fongicide, l'évaluation vise à l'identification des situations les plus à risque de développement de résistance en fonction de la combinaison « culture / maladie / mode d'action ». Pour conduire cette évaluation, les autorités européennes, telles que l'Anses, s'appuient sur une méthodologie développée par l'OEPP (Organisation Européenne et méditerranéenne de Protection des Plantes). Lorsqu'un risque élevé est identifié, l'Anses peut demander la mise en place d'une surveillance de la résistance. Dans le cas où la résistance est déjà présente au champ, l'Anses propose l'inscription d'une phrase réglementaire « Spa1 » sur l'étiquette du produit. Cette phrase informe sur le mode d'action des molécules et limite le nombre d'applications du produit en fonction du niveau de risque, ou de la fréquence de la résistance. Cet article décrit les étapes de l'évaluation, les différents acteurs, ainsi que l'implication de l'Anses dans des travaux de développement de méthodologies CEB (Commission des Essais Biologiques de Végéphy/AFPP).

Mots clés : résistance, risque, évaluation, fongicides, surveillance, Autorisation de Mise sur le Marché, AMM.

ABSTRACT

**FOCUS ON ANSES RESISTANCE RISK EVALUATION OF DISEASES TO FUNGICIDES IN THE
FRAMEWORK OF MARKETING AUTHORIZATION APPLICATIONS**

The French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (Anses) systematically performs a resistance risk assessment, in the framework of marketing authorization applications of plant protection products. Thus, in case of fungicides, the evaluation aims to identify the most risky situations of resistance development according to the combination "crop/disease/mode of action". In order to perform this assessment, European authorities, such as Anses, rely on a methodology developed by the European and Mediterranean Plant Protection Organization (EPPO). When a high risk is identified, Anses can require the implementation of a resistance monitoring. In case of reported field resistance, Anses proposes the inscription of a regulatory phrase for safety purposes "Spa 1" on the product label. This phrase gives information about the mode of action of the active substance and limits the number of applications of the product according to the resistance risk, or to the frequency of resistance. This article describes the steps of the assessment process, the different actors involved and the role of Anses in the working groups in charge of the development of CEB methods.

Keywords: resistance, risk, assessment, fungicide, monitoring, authorisation of plant protection product.

INTRODUCTION

L'évaluation systématique de la résistance dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et des fongicides en particulier, est réalisée depuis un certain nombre d'années déjà. En effet, ce risque était évalué en France avant l'entrée en vigueur de la réglementation européenne, puis son évaluation a été généralisée au niveau européen en 1993 via la directive 91/414/CEE, puis en 2011 via le Règlement (CE) n° 1107/2009. L'évaluation préalable à toute mise sur le marché permet une prise en compte des phénomènes de résistance et une anticipation des problèmes, en particulier concernant certaines substances actives soumises à un haut risque de développement de résistance. Elle permet ainsi de préserver l'efficacité de certaines molécules ou d'éviter la dispersion dans l'environnement de molécules n'ayant plus d'intérêt agronomique.

Cette évaluation, menée aujourd'hui par l'Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, vise à l'identification des situations les plus à risque de développement de résistance en fonction de la combinaison « culture / maladie / mode d'action », en s'appuyant sur une évaluation des risques *a priori* basée sur une méthodologie développée par l'OEPP (Organisation Européenne et méditerranéenne de Protection des Plantes), ainsi que sur l'historique des cas recensés en Europe. Les détails de cette évaluation seront repris tout au long de cet article.

LA RESISTANCE : DEFINITIONS

DEFINITION DE LA RESISTANCE

La résistance se définit donc par « l'ajustement, naturel et transmissible à la descendance, de la capacité de certains individus d'une population à survivre à un traitement phytosanitaire qui permettrait normalement un contrôle efficace » (OEPP 1/213).

Dès lors que des produits sont utilisés, engendrant ainsi une pression de sélection, ils révèlent les individus qui possédaient, naturellement, une capacité à contourner l'action du fongicide. Les préparations fongicides ne « créent » donc pas les individus résistants mais les sélectionnent. Par conséquent, la fréquence de ces individus résistants, lors de l'application répétée de préparations fongicides agissant avec le même mode d'action, tend à augmenter jusqu'à potentiellement devenir, à terme, la seule population présente (source : R4P, JER 2017).

EVOLUTION DE LA RESISTANCE

L'évolution de la résistance est dépendante de divers facteurs la rendant difficilement prévisible. La figure 1 décrit l'évolution de la fréquence d'individus résistants détectés (en ordonnée) en plusieurs phases (en abscisse) :

- Phase 0 : avant détection de cas de résistance,
- Phase 1 : détection des premiers cas de résistance,
- Phase 2 : progression du % d'individus résistants,
- Phase 3 : stabilisation du % d'individus résistants,
- Phase 4 : régression du % d'individus résistants.

A noter que l'augmentation du nombre d'individus résistants détectés n'entraîne pas nécessairement un manque d'efficacité des produits.

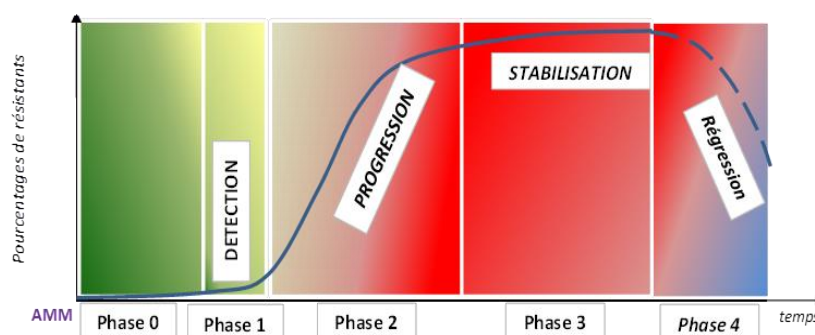


Figure 1 : Description, sous forme de graphique, des différentes phases d'évolution de la résistance en fonction de la fréquence de populations résistantes (source : Document Technique N°23 de la CEB, Commission des Essais Biologiques de Végéphyll/AFPP)

Figure 1 : Graphic description of the different phases of evolution of resistance as a function of resistant population frequency

QUI SONT LES ACTEURS DE L'EVALUATION ET LA SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE A L'ANSES ?

Différentes entités de l'Anses (figure 2) travaillent sur la résistance aux produits phytopharmaceutiques (PPP) :

- La Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés (DEPR) :
Au sein de la DEPR, l'évaluation préalable à l'autorisation (ou la ré-autorisation) de mise sur le marché du risque d'apparition de résistance des bioagresseurs est prise en charge par l'unité d'évaluation de l'efficacité des intrants du végétal (UEFFIV). Dans ce cadre, l'unité propose, si nécessaire, des mesures de gestion liées au risque de résistance en interaction avec les autres états membres (phase de commentaire) et des Comités d'Experts Spécialisés (CES), collectifs d'experts constitués par l'Anses, dédiés aux produits phytopharmaceutiques.
- La Direction de l'Evaluation des Risques (DER) :
Au sein de la DER, la gestion des signalements des effets indésirables liées aux PPP, y compris des cas de résistance ou de baisse d'efficacité, est assurée par l'unité Phytopharmacovigilance (PPV) et l'observatoire des résidus de pesticides (UPO).
- La Direction des Autorisations de Mise sur le Marché (DAMM) :
Cette direction assure notamment l'instruction des projets de décision en se fondant sur les conclusions de l'évaluation produites par la DEPR. Elle inclut les mesures de gestion relatives à la résistance dans les AMM délivrées. Elle assure également l'évaluation comparative des préparations contenant des substances candidates à la substitution, intégrant pour cela des critères d'évaluation liés au risque de résistance.
- L'Unité Caractérisation et Suivi des Phénomènes d'Evolution de Résistance aux pesticides (USC CASPER, anciennement Unité Résistance aux Produits Phytopharmaceutiques (RPP)) :
Ce laboratoire réalise les analyses d'échantillons issus notamment du plan national de surveillance des résistances (tests biologiques *in vitro*, et tests de biologie moléculaire) et met au point, ou valide des méthodes de tests de la résistance.
- L'unité Epidémiologie et Appui à la Surveillance (EAS) :
Cette unité apporte un appui, aux laboratoires de l'agence et aux gestionnaires de dispositifs de surveillance, pour l'amélioration de la surveillance en santé animale, santé végétale et sécurité sanitaire des aliments. Dans le cadre de la surveillance des résistances aux produits phytopharmaceutiques, une évaluation du plan national de surveillance a été réalisée afin de dégager des pistes d'amélioration. L'unité participe également à une étude du réseau R4P (Réseau de Réflexion et de Recherche sur la Résistance aux Pesticides) sur l'organisation de la surveillance des résistances dans le monde.

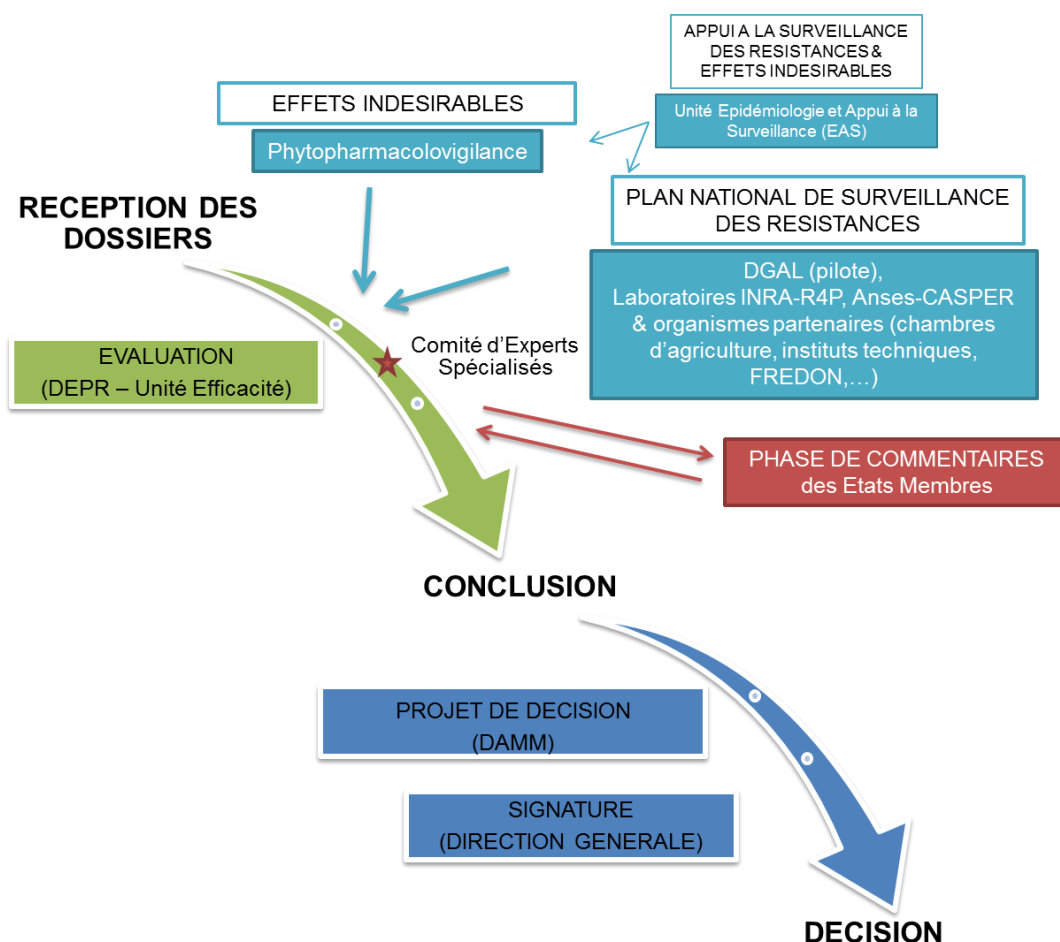


Figure 2 : Description du parcours d'un dossier de demande d'AMM, et des différents acteurs intervenant sur la partie résistance du dossier.

Figure 2 : Description of the path of a dossier and of the various actors involved in the resistance part of the file.

EVALUATION DU RISQUE DE RESISTANCE

Le chapitre « Résistance » est l'une des principales parties du « Dossier d'Efficacité ». Lorsque la France est l'état membre rapporteur pour la zone européenne concernée (certains dossiers « zone sud » ou « interzonal ») pour une demande d'autorisation de mise sur le marché, l'évaluation du risque de résistance est réalisée par l'Anses. Cette évaluation figure dans le « Registration Report » (Part B Section 3, anciennement Section 7, dédiée à l'« Efficacité »), qui est le rapport d'évaluation réalisé par l'état membre rapporteur. L'Anses conclut autant que possible (en fonction du niveau d'information disponible) pour toute la zone concernée par l'évaluation. Ces conclusions sont soumises à une phase de commentaires auprès des évaluateurs des autres états membres.

Les conclusions spécifiques à la France sur le risque de résistance figurent dans les conclusions de l'évaluation produites par la DEPR et dans la Part A du Registration Report, publiées sur le site de l'agence.

L'évaluation des PPP, préalable à l'autorisation éventuelle de mise sur le marché, incluant l'évaluation du risque de résistance réalisée par l'Anses, est également soumise à l'avis d'un Comité d'Experts Spécialisés (CES), dédié aux produits phytopharmaceutiques et comprenant en son sein des compétences sur cette thématique particulière, dans le cadre de l'expertise collective pratiquée par l'Anses.

Cette évaluation est réalisée à partir de deux principales sources de données :

- le dossier d'efficacité, fourni par le pétitionnaire et dont le chapitre résistance est principalement basé sur la méthodologie OEPP,
- diverses données nationales générées principalement par ou à la demande des acteurs publics et parapublics travaillant sur ce sujet au niveau français.

EVALUATION DES DONNEES SOUMISES PAR LE PETITIONNAIRE

Dans le cadre de l'évaluation, l'Anses et les autres agences européennes s'appuient sur une méthodologie européenne (OEPP 1/213 *Resistance risk analysis*). En premier lieu, l'analyse du risque d'apparition ou de développement de résistance se base sur :

- le risque inhérent à la substance active : déterminé par les caractéristiques de chaque substance active, et son mode d'action
- le risque inhérent au bio-agresseur : lié à son cycle de développement, son importance agronomique, son mode de reproduction...
- le risque agronomique : regroupant l'impact des différentes pratiques agricoles, le nombre d'applications...

La combinaison de ces trois facteurs, intégrant également la connaissance de cas de résistance recensés, aboutit à un risque combiné (figure 3). Lorsque le risque combiné apparaît élevé, il nécessite la mise en place de mesures de gestion additionnelles, en plus des mesures usuelles de bonnes pratiques, visant à limiter l'apparition de résistances.

Le pétitionnaire fournit généralement aussi dans son analyse, un recensement des cas de résistance issus de bases de données internationales (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC), etc) ou nationales (R4P ...) et des études menées spécifiquement par le pétitionnaire lui-même (lignes de base, résultat de monitoring).

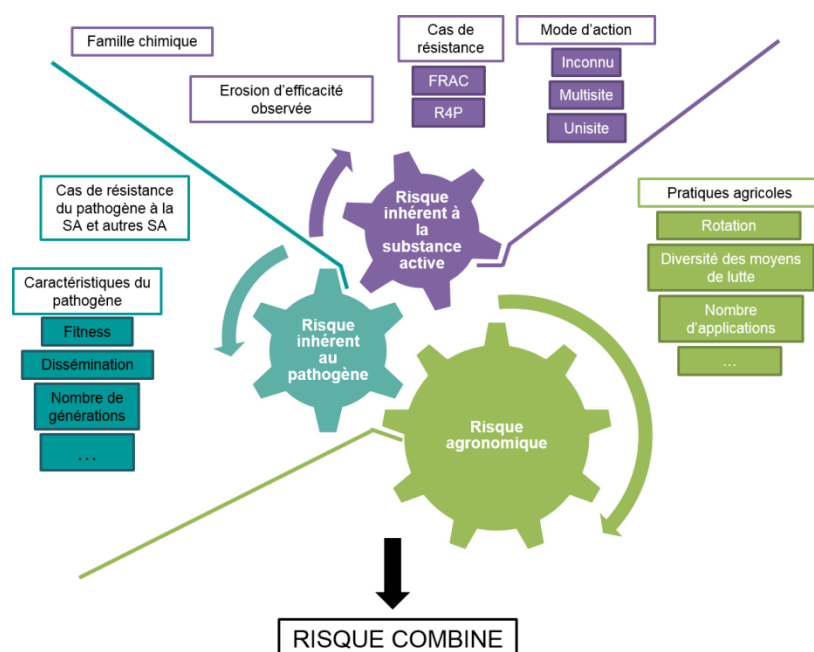


Figure 3 : Schéma descriptif d'évaluation du risque de résistance pour un fongicide

Figure 3: Descriptive scheme of the evaluation of the resistance risk for a fungicide

PRISE EN COMPTE DES AUTRES DONNEES DISPONIBLES

Les signalements reçus à l'Anses par le dispositif de phytopharmacovigilance (PPV) sont systématiquement transmis à l'UEFFIV de la DEPR dans le but d'assurer leur prise en compte dans les évaluations ou réévaluations des produits. Il en va de même des résultats générés par le laboratoire de l'Anses (USC CASPER), via ses travaux réalisés dans le cadre du plan national des résistances. Par ailleurs, les agents de l'USC CASPER sont consultés à titre d'experts lors de

l'évaluation, ainsi que les chercheurs de l'Institut National de Recherche Agronomique (INRA) appartenant au réseau de réflexion et de recherche sur les résistances aux pesticides (R4P), et les experts filières de la Direction Générale de l'Alimentation (DGA).

L'ensemble de ces acteurs travaillent en collaboration sur différents projets tels que l'édition de recommandations, quant au « contrôle » des phénomènes de résistance des maladies de la vigne ou les maladies des céréales, dans des documents publiés annuellement et appelés « notes communes ». Ces « notes communes » éditées au niveau français constituent également un support important pour l'évaluation.

CONCLUSION DE L'ANALYSE DU RISQUE DE RESISTANCE

MESURES DE GESTION DU RISQUE

Dans le cas où le risque combiné est considéré comme élevé, l'étape suivante consiste à considérer les mesures de gestion les plus adaptées. Ces mesures sont destinées à limiter la progression des résistances et à pérenniser l'efficacité de certaines molécules particulièrement à risque de résistance.

Une diminution du nombre maximal d'applications peut alors être envisagée. Dans ce cas, elle est indiquée par la phrase réglementaire Spa 1 (rappelée dans le cadre ci-dessous) prévue dans le Règlement (UE) No 547/2011 relatif à l'étiquetage de produits phytopharmaceutiques, et définie comme « Mesure de sécurité relatives aux bonnes pratiques agricoles ».

Cette phrase réglementaire, telle qu'elle est déclinée en France, commence par une limitation du nombre d'applications du produit, en lien avec la situation de résistance et renvoie ensuite vers les recommandations d'emploi des notes communes pour l'ensemble du mode d'action. Cette seconde partie permet également aux utilisateurs de pouvoir identifier facilement le mode d'action des substances à risque contenues dans le produit.

Texte de la Spa 1

« **Spa 1:** Pour éviter le développement de résistances de (cible) à la (substance X), le nombre d'application de la préparation (X) est limité à (X) applications maximum par cycle cultural sur (culture).

Afin de gérer au mieux les risques de résistance aux substances actives du même mode d'action (mode d'action), il est recommandé de suivre les limitations d'emploi par groupe chimique préconisées par la note relative à la gestion des résistances (disponible pour la filière concernée).»

Cette restriction peut être mise en place en cas d'alerte signalant un manque d'efficacité, et/ou un risque de résistance particulièrement élevé. Elle est mise en place soit de façon « préventive » lorsqu'il est encore possible de ralentir l'évolution de la résistance, soit de façon « curative », une fois que des pertes d'efficacité sont enregistrées.

Chaque restriction est réfléchie à l'échelle d'un mode d'action, assurant ainsi une cohérence entre les préparations à base de substances actives ayant un mode d'action commun. Cette mesure de gestion est appliquée de manière harmonisée à tous les nouveaux produits, ainsi qu'aux produits déjà sur le marché lors de leur réexamen.

DEMANDES DE SURVEILLANCE

Parmi les leviers dont elle dispose, l'Anses demande aux pétitionnaires de mettre en place une surveillance de la résistance (ou « monitoring »). Cela permet le suivi de l'évolution des cas de résistance (connus ou suspectés), pouvant expliquer parfois les baisses d'efficacité observées.

Dans le but d'encadrer les pétitionnaires dans leurs démarches, un effort méthodologique est mené ces dernières années par la CEB. Ainsi, le Document technique CEB N°23 « *Recommandations pour une surveillance de la résistance aux fongicides en vigne* » a été publié en 2015.

Il revient ainsi aux firmes de fournir une nouvelle analyse du risque, à partir des résultats issus de leur surveillance, au moment du réexamen des produits (article 43 du Règlement (CE) n° 1107/2009). Cela n'enlève pas, néanmoins, l'obligation qui incombe à chaque pétitionnaire d'avertir les autorités françaises d'un changement de situation de la résistance survenant en amont du réexamen. En effet, les détenteurs d'AMM ont l'obligation de déclarer ces signalements auprès des autorités dans le cadre de l'article 56 du Règlement (CE) n° 1107/2009 et de la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014 mettant en œuvre un dispositif de phytopharmacovigilance. Un formulaire de déclaration est disponible sur le site internet de l'agence (page citée à la fin du document, « Pour aller plus loin »).

L'intérêt d'une réévaluation de la situation de résistance au moment du réexamen des produits est de revoir simultanément l'ensemble des données pluriannuelles générées par plusieurs pétitionnaires, et au besoin d'appliquer les mêmes mesures de gestion, ou restrictions, à l'ensemble des produits concernés. De plus, l'inclusion de ces résultats dans les dossiers de réexamen permet une valorisation au niveau européen et l'application éventuelle des mesures de gestion à une plus grande échelle.

Les demandes de surveillance et d'essais sont actuellement présentées dans les conclusions de l'évaluation sous la forme suivante :

« Il conviendrait de poursuivre/mettre en place un suivi de la résistance à la substance X (un seul suivi toutes préparations confondues) pour la cible Y et/ou de mettre en place des essais d'efficacité en situation de résistance caractérisée à la substance X pour la cible Y.
Il conviendra de fournir immédiatement à l'Anses toute nouvelle information susceptible de modifier l'analyse de risque de résistance. Il conviendra dans tous les cas de fournir au moment du renouvellement de la préparation un bilan des résultats de la surveillance mise en place. »

ESSAIS D'EFFICACITE EN SITUATION DE RESISTANCE

Lorsqu'une substance est suspectée d'être moins efficace en raison de la situation de résistance, de nouvelles données d'efficacité sont requises sous la forme d'« essais d'efficacité en conditions de résistance ».

Dans le but, entre autres, d'encadrer ces essais, un document a été préparé par le groupe de travail « Résistance des maladies de la vigne » de la commission maladies de Végéphyll /AFPP. Ce document technique est en cours de validation par un groupe de travail de la CEB et sera publié en 2019.

L'objectif de ces essais est d'évaluer l'efficacité de préparations dans un contexte agronomique différent de celui des essais d'origine, c'est à dire en présence d'une évolution de la sensibilité des populations de bioagresseurs à un mode d'action.

Les essais doivent être mis en place dans des zones géographiques où les résistances concernées sont présentes, en lien avec les données de monitoring. La présence de la résistance est confirmée par l'étude en laboratoire de souches prélevées dans une zone non traitée de l'essai.

Cette méthode préconise l'application de la préparation par fenêtre de traitements, au lieu d'une application de la même préparation tout au long de l'essai. La préparation est alors testée dans des conditions plus proches de celles de l'usage en conditions réelles dans le cadre d'une stratégie de protection et face à des populations résistantes.

Par ailleurs, dans le cas d'une préparation associant plusieurs substances actives, une des substances pourrait être devenue inefficace (ou moins efficace) du fait de la situation de résistance. Cette dérive d'efficacité peut être masquée par l'activité des autres substances, le produit continuant d'assurer un contrôle satisfaisant sur la maladie. Ainsi, les essais décrits dans cette méthode permettent de tester séparément des préparations contenant l'une ou l'autre des molécules, dans le but de tester l'activité de chacune d'entre elles.

DEVELOPPEMENT DE METHODOLOGIES ET DE DOCUMENTS GUIDES : LES TRAVAUX EN COURS

L'Anses et les autres agences européennes participent à l'élaboration de méthodologies concernant la mise en place d'essais, ainsi que des documents-guide d'évaluation pilotés et publiés par l'OEPP. En parallèle, le travail méthodologique de la CEB, auquel participe des évaluateurs de l'UEFFIV, se poursuit au niveau national avec pour objectif une valorisation au niveau européen (via l'OEPP).

Le document technique n°23 de la CEB « *Recommandations pour une surveillance de la résistance aux fongicides en vigne* », ainsi qu'un futur document technique relatifs aux essais d'efficacité en situation de résistance, sont des exemples de travaux auxquels participent activement l'UEFFIV. Ils permettront de mieux expliciter les demandes formulées par l'Anses et de fournir un guide méthodologique pour les pétitionnaires.

CONCLUSION

Dans un contexte de diminution de la diversité des modes d'action des substances actives phytopharmaceutiques disponibles sur le marché européen, il devient de plus en plus important de prévenir et de gérer la résistance. L'Anses est un acteur très impliqué dans l'évaluation et dans la surveillance nationale des résistances des bio-agresseurs vis-à-vis des produits phytopharmaceutiques.

L'évaluation du risque de résistance conduite dans le cadre de la mise sur le marché des préparations est réalisée à partir de l'analyse du risque conduite selon un document guide européen (OEPP 1/213), ainsi que sur des données issues de la surveillance des résistances organisée à l'échelle nationale.

Cette évaluation aboutit pour les situations les plus à risque à des mesures de gestion de la résistance et à des demandes de surveillance. Lorsque que la résistance impacte l'activité des produits, des essais d'efficacité en situation de résistance sont demandés. Ces derniers visent à réévaluer l'intérêt de préparations (ou de molécules contenues dans une préparation), en présence de populations résistantes.

Les travaux méthodologiques récents et à venir permettront d'harmoniser et de faciliter la mise en place de ces études.

BIBLIOGRAPHIE

Cousin A., Gilbert E., Goebel O., Grosman J., Hufnagl A., Michi H., Monnier C., Steva H., Thibault L., 2015 - Document technique N°23, *Recommandations pour une surveillance de la résistance aux fongicides en vigne*, *Commission des essais biologiques de Végéphyll* (Association pour la santé des végétaux), anciennement AFPP (Association Française de protection des plantes).

En cours d'élaboration - Document technique n°XX, *Recommandations pour la mise en place d'essais visant à étudier l'efficacité de préparations en situation de résistance (à partir de l'exemple de l'oïdium et du mildiou de la vigne)*. *Commission des essais biologiques de Végéphyll* (Association pour la santé des végétaux), anciennement AFPP (Association Française de protection des plantes).

Organisation Européenne et Méditerranéenne pour la Protection des Plantes (OEPP / EPPO), 1999, dernière version révisée en 2015 - PP 1/213 (4) Resistance risk analysis. *Bulletin OEPP* (2015), 45 (3), 371–387.

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 N°547/2011 de la Commission du 8 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant les exigences en matière d'étiquetage de produits phytopharmaceutiques.

R4P (Réseau de Réflexion et de Recherche sur la Résistance aux Pesticides), mars 2017 - Journées d'échanges sur les résistances aux produits de protection des plantes (JER). Bordeaux.

LOI n° 2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt (Art. L. 253-8-1)

POUR ALLER PLUS LOIN...

Site de R4P (Réseau de Réflexion et de Recherche sur la Résistance aux Pesticides)
<https://www.r4p-inra.fr/fr/home/>

Notes communes
<https://www.r4p-inra.fr/fr/notes-communes/>

Site de l'Anses, Signalement d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits phytopharmaceutiques : <https://www.anses.fr/fr/content/signalement-deffets-ind%C3%A9sirables-li%C3%A9s-%C3%A0-lutilisation-de-produits-phytopharmaceutiques>

Site du FRAC Fungicide Resistance Action Committee
<http://www.frac.info/>