

Végéphy – 24^e CONFÉRENCE DU COLUMA
JOURNÉES INTERNATIONALES SUR LA LUTTE CONTRE LES MAUVAISES HERBES
ORLÉANS – 3, 4 et 5 DÉCEMBRE 2019

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

C. HALGAND, V. MIRONET, H. TOMBETTE, A. LOCATELLI, 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 herbicide, l'évaluation vise à l'identification des situations les plus à risque de développement de résistance en fonction de la combinaison « culture / adventice / 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. 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, herbicide, surveillance, Autorisation de Mise sur le Marché, AMM.

**FOCUS ON ANSES RESISTANCE RISK EVALUATION OF WEEDS TO HERBICIDES IN THE FRAMEWORK
OF MARKETING AUTHORIZATION APPLICATIONS**

ABSTRACT

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 herbicides, the evaluation aims to identify the most risky situations of resistance development according to the combination "crop/weed/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 survey. 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, herbicide, survey, 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 herbicides 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 / adventices / 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 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 de l'herbicide. Les herbicides ne « créent » donc pas les individus résistants mais les sélectionnent. Par conséquent, la fréquence de ces individus résistants, lors de l'application répétée d'herbicides 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. Cette phase est théorique, et de plus les régressions sont difficilement mises en évidence, voire n'existent pas.

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

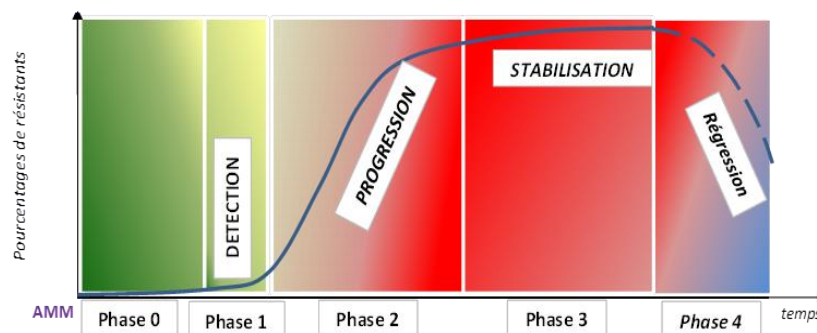


Figure 1 : Description, sous forme de graphique, des différentes phases d'évolution de la résistance et en lien avec l'évolution de la fréquence de populations résistantes (source : Document Technique N°23 de la CEB, Commission des Essais Biologiques de Végéphy/AFPP).

Figure 1: Graphic description of the different phases of evolution of resistance in relation with the frequency of resistant population.

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 du risque d'apparition de résistance des bioagresseurs, préalable à l'autorisation (ou la ré-autorisation), 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), dédiés aux produits phytopharmaceutiques (collectifs d'experts extérieurs, constitués par l'Anses).
- La Direction de l'Evaluation des Risques (DER) :
Au sein de la DER, la gestion des signalements des effets indésirables liés aux PPP, y compris des cas de résistance ou de baisse d'efficacité, est assurée par l'unité Phytopharmacovigilance (PPV) et 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 produits 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.

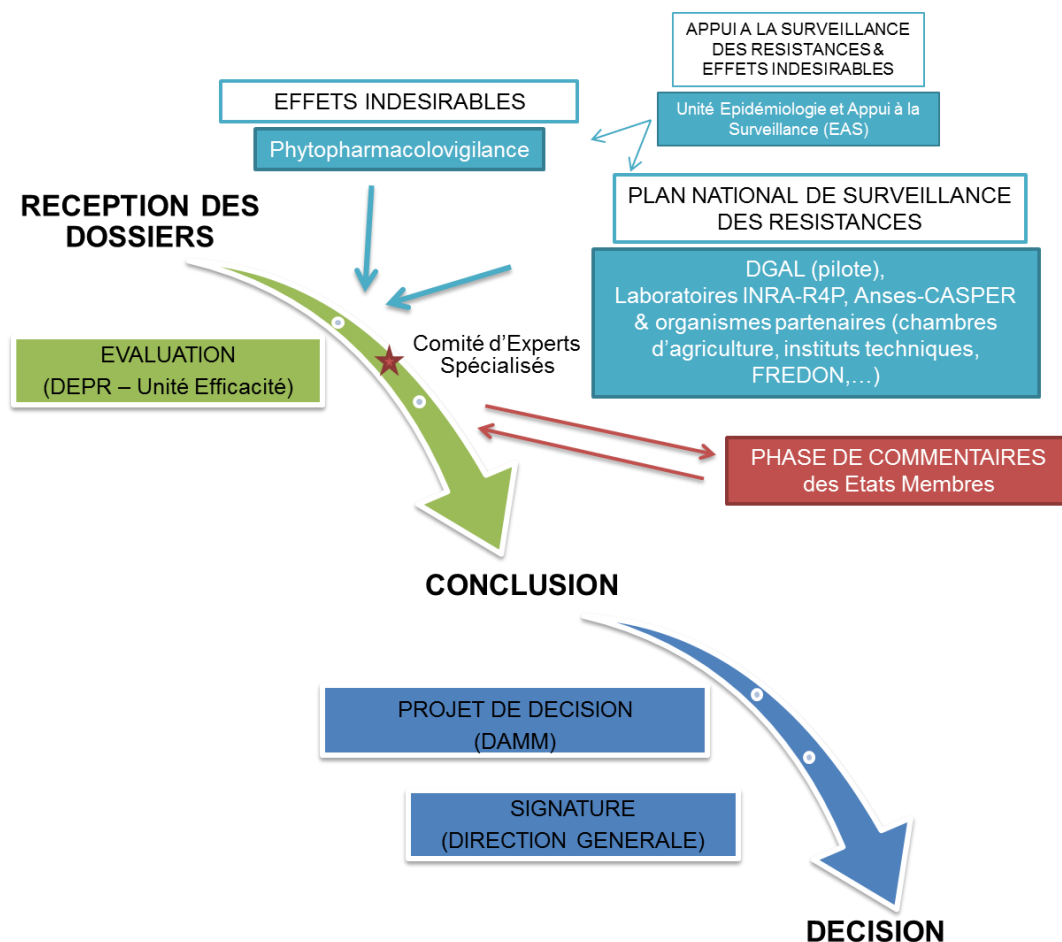


Figure 2 : Description du parcours d'un dossier de demande d'AMM, et des différents acteurs intervenant sur la partie résistance du dossier.

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, ainsi que le nombre d'applications demandé...

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 (International Survey of Herbicide Resistance Weeds¹, Herbicide Resistance Action Committee (HRAC), etc.) ou nationales (Réseau de Réflexion et de Recherche sur les Résistances aux Pesticides (R4P)...) et des études menées spécifiquement par le pétitionnaire lui-même (lignes de base, résultat de la surveillance de la résistance).

¹ <http://www.weedscience.org>

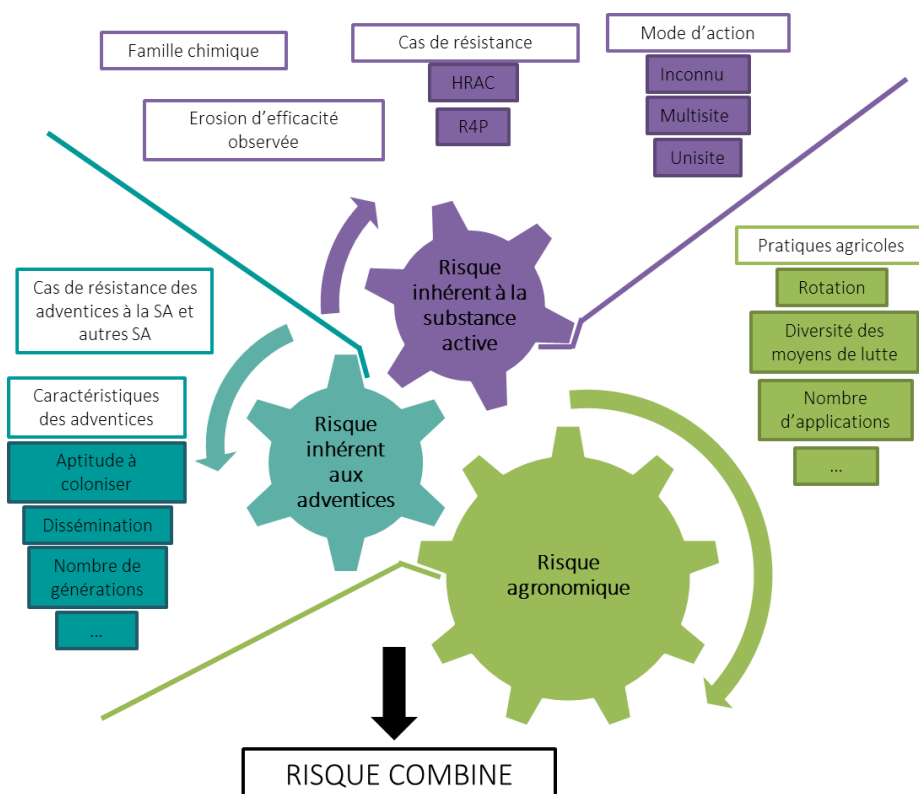


Figure 3 : Schéma descriptif de l'évaluation du risque de résistance, pour un herbicide.

Figure 3: Scheme of the evaluation of the resistance risk, for an herbicide.

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 les laboratoires de l'Anses (USC CASPER) et de l'INRA, via ses travaux réalisés dans le cadre du plan national des résistances. Par ailleurs, les agents du laboratoire de l'Anses (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 (DGAI).

L'ensemble de ces acteurs travaillent en collaboration avec les instituts techniques sur l'édition de recommandations, quant au « contrôle » des phénomènes de résistance des adventices aux herbicides en grandes cultures ou en vigne, dans des documents appelés « notes communes ».

En 2019, une première note commune est parue concernant la gestion des résistances des adventices aux herbicides dans la rotation culturale². Elle émet des recommandations pour prévenir l'apparition de résistances et pour gérer les adventices résistantes quand elles sont présentes. Elle dresse également un état des lieux des cas de résistance recensés en France, adventice par adventice pour chaque mode d'action herbicide concerné par de la résistance. Cette note a été rédigée conjointement par les instituts techniques (Arvalis, Terres Inovia, ITB) et l'INRA.

Ces « notes communes » éditées au niveau français constituent également un support important pour l'évaluation.

CONCLUSION DE L'ANALYSE DU RISQUE DE RESISTANCE

² ACTA, ARVALIS – Institut du Végétal, INRA, ITB, Terres Inovia, Fnams, AgroSolutions, Avril 2019, Note commune Gestion des Résistances des adventices aux herbicides en grandes cultures.

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 être envisagée. Cette mesure n'est pas fréquente pour les herbicides, car le nombre d'application demandé excède rarement une application par an.

Par exemple dans le cas des ALS, l'Anses émet la recommandation suivante :

« Dans le cadre de la gestion des adventices des céréales à pailles, l'utilisation des inhibiteurs d'ALS anti-graminées doit être limitée à 1 seule application par campagne, exception faite du contrôle des bromes où 2 applications fractionnées peuvent être réalisées. »

La note commune émet des recommandations destinées aux utilisateurs rencontrant des adventices résistantes (ou supposées) afin d'éradiquer cette résistance le plus tôt possible et de prévenir la (ré)apparition de celle-ci.

DEMANDES DE SURVEILLANCE

Parmi les leviers dont elle dispose, l'Anses demande aux pétitionnaires de mettre en place une surveillance de la résistance.

Dans le cas des adventices, un échantillonnage aléatoire de graines d'adventices est un dispositif lourd et peu efficace pour la recherche de résistances émergentes. Il s'agit plutôt de cibler l'investigation sur des adventices repérées comme étant en situation d'efficacité réduite, suite à des remontées d'utilisateurs. La première étape consiste à vérifier si ce manque d'efficacité ne s'explique pas par les conditions d'utilisation de l'herbicide (positionnement non adéquat, conditions pédoclimatiques défavorables...). Si ce n'est pas le cas, des tests de résistances sont alors effectués en laboratoire, souvent à partir de graines de ces adventices (pour les tests biologiques) ou d'autre matériel végétal si des tests moléculaires sont disponibles pour la résistance recherchée.

Il existe également un test rapide à effectuer au champ, dont la méthode est encadrée par le Document technique CEB N°24 « *Recommandations pour la réalisation d'un test rapide au champ d'évaluation de la résistance des adventices aux herbicides* » (publié en 2017). Ce test rapide au champ consiste à appliquer une seconde fois l'herbicide sur une partie de la parcelle où les adventices ont survécu (suite au premier traitement). Cela permet d'effectuer un premier tri, en différenciant un problème d'application du produit, ou des adventices qui résisteraient une seconde fois à l'application de l'herbicide, ce qui oriente vers une résistance probable (qui sera à confirmer en laboratoire).

L'apparition ou la dissémination des adventices résistantes peut être souvent évitée par le suivi des recommandations consistant en une combinaison de mesures prophylactiques, de techniques culturales, d'alternance de modes d'action de manière pluriannuelle et lorsque la résistance est présente, par l'évitement du mode d'action incriminé. Toutefois, avec la raréfaction des modes d'action disponibles, la résistance peut devenir plus problématique à gérer.

Lors du renouvellement du produit (article 43 du Règlement (CE) n° 1107/2009), il revient aux firmes de fournir une nouvelle analyse du risque de résistance, à partir des résultats issus de leur surveillance. 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 sont actuellement présentées dans les conclusions de l'évaluation sous la forme suivante :

« Il conviendrait de surveiller toute apparition ou développement de la résistance à la '*substance X*' (un seul suivi tous produits confondus) sur la base d'analyse d'échec d'efficacité, en particulier sur '*adventices*'.

Il conviendra de fournir 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. »

DEVELOPPEMENT DE METHODOLOGIES ET DE DOCUMENTS GUIDES

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).

CONCLUSION

Dans un contexte de diminution de la diversité des modes d'action des substances actives herbicides 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 systématiquement avant toute mise sur le marché des produits 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 demandes de surveillance permettant le suivi de l'évolution des cas de résistance.

A noter qu'un article consacré à l'évaluation du risque de résistance pour les fongicides a également été publié dans le cadre de la 12^{ème} conférence internationale sur les maladies des plantes (CIMA, 2018).

BIBLIOGRAPHIE

Commission des essais biologiques (CEB- Végéphyll), 2017, Document Technique N°24 : Recommandations pour la réalisation d'un test rapide au champ d'évaluation de la résistance des adventices aux herbicides.

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.

ACTA, ARVALIS – Institut du Végétal, INRA, ITB, Terres Inovia, Fnams, AgroSolutions, Avril 2019, Note commune Gestion des Résistances des adventices aux herbicides en grandes cultures.

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.

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)

C. Halgand, V. Mironet, H. Tombette, B. Gautier, L. Thibault, Point sur l'évaluation, par l'Anses, du risque de résistance des maladies aux fongicides dans le cadre des demandes d'AMM, Conférence Internationale sur les Maladies des Plantes (CIMA), 11-12 décembre 2018, Tours.

POUR ALLER PLUS LOIN...

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 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 HRAC Herbicide Resistance Action Committee
<http://www.hracglobal.com>

Site International Survey of Herbicide Resistance Weeds
<http://www.weedscience.org>