

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

F. RADET, V. MIRONET, C. HALGAND, H. TOMBETTE, B. GAUTIER, L. THIBAUT
ANSES, Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés (DEPR), Unité Évaluation Efficacité des
Intrants du Végétal (UEEFFIV), 14 rue Pierre et Marie Curie, 94700 MAISONS-ALFORT

Contact : franck.radet@anses.fr

RÉSUMÉ

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 insecticide, l'évaluation vise à l'identification des situations les plus à risque de développement de résistance pour chaque combinaison « culture / insecte / mode d'action ». Pour conduire cette évaluation, dans les Etats membres, les instances en charge de l'évaluation, telles que l'Anses, s'appuient sur une méthodologie développée par l'OEPP (Organisation Européenne et méditerranéenne de Protection des Plantes). Dans le cas des situations à risque, l'évaluation conduite par l'Anses peut recommander la mise en place d'une surveillance de la résistance. Dans le cas où la résistance est déjà présente au champ, des mesures de gestion du risque peuvent être recommandées et éventuellement une limitation du 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.

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

**FOCUS ON ANSES RESISTANCE RISK EVALUATION OF PESTS TO INSECTICIDES 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 insecticides, the evaluation aims to identify the most risky situations of resistance development according to the combination "crop/pest/mode of action". In order to perform this assessment, in Member States, bodies in charge of the evaluation, such as Anses, rely on a methodology developed by the European and Mediterranean Plant Protection Organization (EPPO). When a high risk is identified, the evaluation carried out by Anses can recommend the implementation of a resistance monitoring. In case of reported field resistance, management measures can be recommended and a possible limitation of 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.

Keywords: resistance, risk, assessment, insecticide, 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 insecticides 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 depuis 2010 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 / ravageur / 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 de l'insecticide. Les préparations insecticides 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 insecticides agissant avec le même mode d'action, tend à augmenter jusqu'à potentiellement devenir, à terme, la seule population présente [source : Réseau de Réflexion et de Recherches sur les Résistances aux Pesticides (R4P), Journées d'Échanges sur les Résistances (JER 2019)].

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 au champ. Par exemple, pour la noctuelle *Spodoptera exigua* Hübner 1808, des cas de résistance biologique ont été identifiés en laboratoire vis-à-vis de pyréthrinoides mais sans qu'une perte d'efficacité n'ait été décrite au champ (R4P).

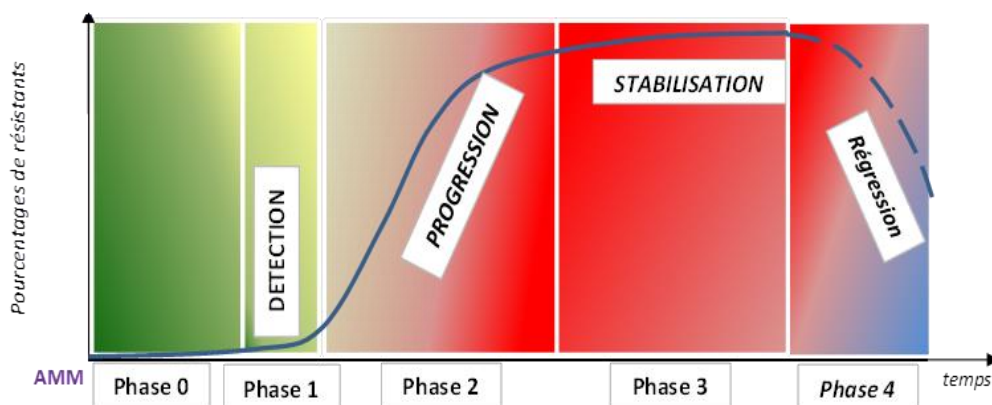


Figure 1 : Description, sous forme de graphique, des différentes phases d'évolution de la résistance en fonction de la fréquence de populations résistantes (source : Document Technique N°23 de la CEB, Commission des Essais Biologiques de Végéphyll)

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 DE LA SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE DES RAVAGEURS A L'ANSES ?

Différentes entités de l'Anses (figure 2) travaillent sur les phénomènes de résistance aux produits phytopharmaceutiques (Plant Protection Products, 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 (UEEFFIV). Dans ce cadre, l'unité propose, si nécessaire, des mesures de gestion liées au risque de résistance en interaction avec les autres Etats membres (phase de commentaire) et d'un Comité d'Experts Spécialisés (CES), collectif d'experts constitué par l'Anses (CES « substances et produits phytopharmaceutiques, biocontrôle »).
- 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 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 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.

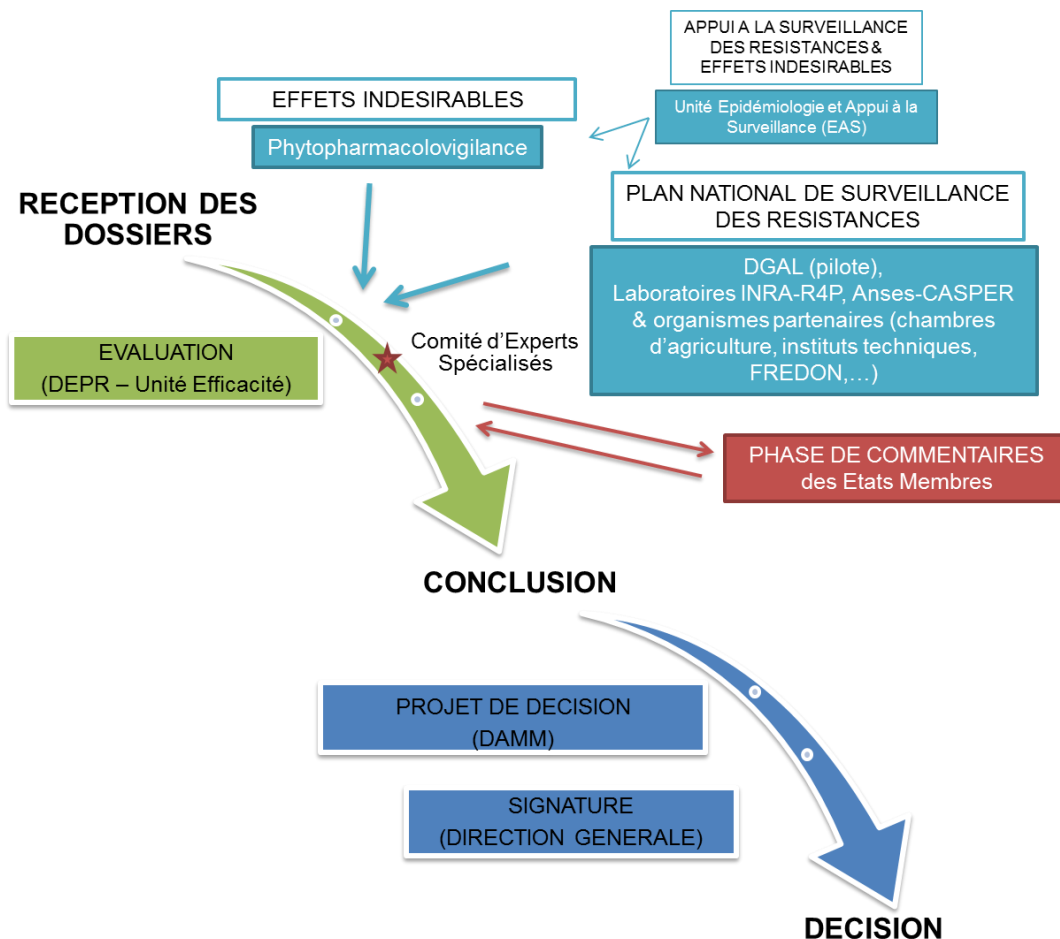


Figure 2 : Description du parcours d'un dossier de demande d'AMM, et des différents acteurs intervenant sur la partie résistance du dossier.

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

EVALUATION DU RISQUE DE RESISTANCE

Le chapitre « Résistance » est l'une des principales parties du « Dossier d'Efficacité ». Lorsque la France est l'Etat membre rapporteur pour la zone européenne concernée (« 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 »). L'Anses conclut (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 Etats membres.

Les conclusions spécifiques à la France, qui prennent également en compte les données de surveillance relatives au 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 du CES « substances et produits phytopharmaceutiques, biocontrôle » 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,
- et 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 bioagresseur : 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 (Arthropod Pesticide Resistance Database (APRD), Insecticide Resistance Action Committee (IRAC), etc.) ou nationales (R4P ...) et des études menées spécifiquement par le pétitionnaire lui-même (lignes de base, résultat de monitoring).

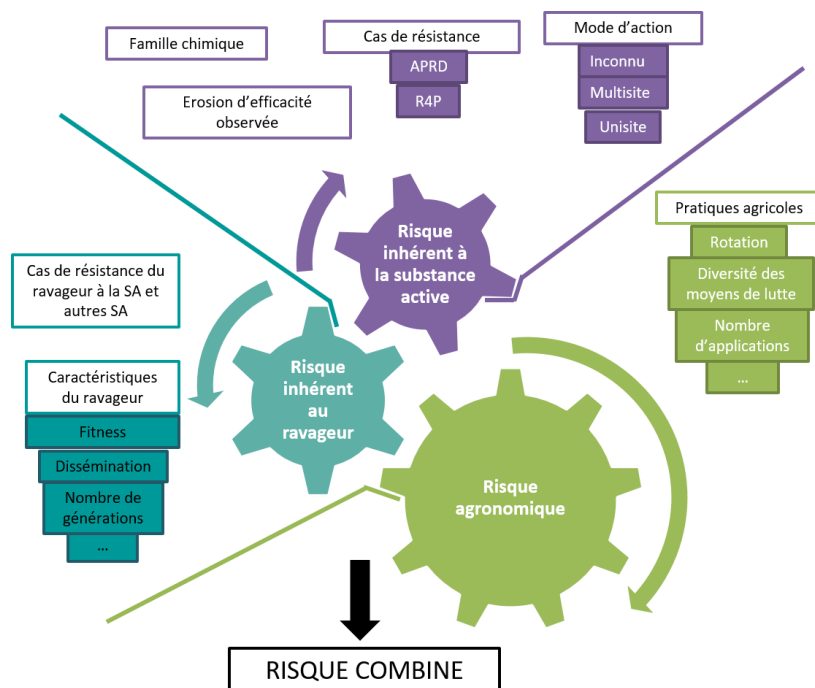


Figure 3 : Schéma descriptif d'évaluation du risque de résistance pour un insecticide
 Figure 3: Descriptive scheme of the evaluation of the resistance risk for an insecticide

PRISE EN COMPTE DES AUTRES DONNEES DISPONIBLES

Les signalements reçus à l'Anses par le dispositif de phytopharmacovigilance (PPV)¹ sont transmis à l'UEEFFIV 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 de surveillance des résistances (plan de surveillance piloté par la DGAI, Direction Générale de l'Alimentation). Ainsi, dans le cadre de ce plan de surveillance, chaque année des prélèvements des populations d'insectes pour lesquelles il existe des suspicions d'émergences de résistance sont effectués. Ce plan permet notamment d'étudier une vingtaine de triplets culture / insecte / mode d'action (DGAI).

Les agents de l'USC CASPER, ainsi que les chercheurs de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) appartenant au réseau de réflexion et de recherche sur les résistances aux pesticides (R4P), et les experts filières de la DGAI sont impliqués dans l'élaboration et la réalisation de ce plan de surveillance.

L'ensemble de ces acteurs travaillent en collaboration sur différents projets tels que l'édition de recommandations, quant au « contrôle » des phénomènes de résistance (R4P).

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.

¹<https://www.anses.fr/fr/content/signalement-deffets-indésirables-liés-à-lutilisation-de-produits-phytopharmaceutiques>

Par exemple dans le cas des méligèthes, pour la plupart des pyréthréinoïdes (sauf cas particulier de certaines pyréthréinoïdes telles que le tau-fluvalinate et l'étofenprox), l'évaluation réalisée par l'Anses peut émettre la recommandation suivante :

« Sur crucifères oléagineuses, il existe des populations de méligèthes résistantes à la plupart des pyréthréinoïdes (dont [la substance active concernée]), susceptibles de rendre en pratique inefficaces les produits insecticides à base de [la substance active concernée] dans les parcelles hébergeant ces populations. »

Une diminution du nombre maximal d'applications peut alors être envisagée. Cette mesure n'est pas fréquente pour les insecticides.

DEMANDES DE SURVEILLANCE

A l'issue de l'évaluation, la mise en place d'une surveillance de la résistance (ou « monitoring ») peut être recommandée. Cela permet le suivi de l'évolution des cas de résistance (connus ou suspectés), pouvant expliquer parfois les baisses d'efficacité observées.

Les détenteurs d'AMM ont l'obligation d'avertir les autorités françaises d'un changement de situation de la résistance et de produire une analyse de risque de résistance dans le cadre des renouvellements de demande de l'AMM (article 43 du Règlement (CE) n° 1107/2009). 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 renouvellement d'AMM 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 poursuivre/mettre en place un suivi de la résistance à la substance X (un seul suivi tous produits confondus) pour la cible Y. Il conviendrait 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 de la demande de renouvellement d'autorisation du produit un bilan des résultats de la surveillance mise en place. »
--

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. A ce titre, l'Anses participe aux travaux de l'OEPP et notamment au développement d'une base de données pour recenser les cas de résistance dans les pays membres de l'OEPP. En parallèle, le travail méthodologique de la CEB, auquel participe des évaluateurs de l'UEEFFIV, 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 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 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 et les herbicides a également été publié dans le cadre des dernières conférences Végéphyll : 12^e CIMA - conférence internationale sur les maladies des plantes (Halgand *et al.*, 2018) et 24^e conférence du COLUMA - journées internationales sur la lutte contre les mauvaises herbes (Halgand *et al.*, 2019).

BIBLIOGRAPHIE

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.

R4P (Réseau de Réflexion et de Recherche sur la Résistance aux Pesticides), mars 2019 - Journées d'échanges sur les résistances aux produits de protection des plantes (JER). Versailles.

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

Plan national de surveillance des résistances aux Produits PhytoPharmaceutiques, piloté par la Direction Générale de l'Alimentation :

<https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/instruction-2019-876>

Organisation Européenne et Méditerranéenne pour la Protection des Plantes (OEPP / EPPO)
https://www.eppo.int/ACTIVITIES/plant_protection_products/resistance

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.

C. Halgand, V. Mironet, H. Tombette, A. Locatelli, B. Gautier, L. Thibault, Point sur l'évaluation, par l'Anses, du risque de résistance des adventices aux herbicides dans le cadre des demandes d'AMM, conférence du COLUMA - journées internationales sur la lutte contre les mauvaises herbes, 3-5 décembre 2019, Orléans.

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/>
<https://www.r4p-inra.fr/fr/category/surveiller-les-resistances/>

Site de l'Anses, Signalement d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits phytopharmaceutiques :
<https://www.anses.fr/fr/content/signalement-deffets-indesirables-lies-a-lutilisation-de-produits-phytopharmaceutiques>

Arthropod Pesticide Resistance Database
<https://www.pesticideresistance.org/>

Site de l'Insecticide Resistance Action Committee
<https://irac-online.org/>