

**Comité d'experts spécialisé
"SUBSTANCES ET PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES, BIOCONTROLE "**

**Procès-verbal de la réunion
du mardi 6 décembre 2022 (matin)**

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présent(e)s :

▪ Membres du comité d'experts spécialisé

- M. Bardin,
- E. Barriuso,
- E. Barriuso,
- M-F. Corio-Costet,
- J- P. Cugier,
- M. Gallien,
- C. Gauvrit,
- S. Grimbuhler,
- G. Hernandez-Raquet,
- F. Laurent,
- L. Mamy,
- J-U. Mullot,
- P. Saindrenan,
- J. Stadler.

▪ Invité

Claude Emond (Président du GT SDHI)

▪ Coordination scientifique de l'Anses

Etaient excusé(e)s, parmi les membres du collectif d'experts :

- P. Berny,
- J. Stadler

Présidence

J-U Mullot assure la présidence de la séance pour la demi-journée à l'exception du point 3.5 concernant la saisine 2019-SA-0202. La présidence est assurée par C. Gauvrit pour le point 3.5.

1. ORDRE DU JOUR

Les expertises ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions sont les suivantes

- 3.1. Evaluation du dossier de demande d'introduction dans l'environnement du macro-organisme *Aphelinus abdominalis*
- 3.2. Evaluation du dossier de demande d'introduction dans l'environnement du macro-organisme *Cryptolaemus montrouzieri*
- 3.3. Evaluation du dossier de demande d'introduction dans l'environnement du macro-organisme *Adalia bipunctata*
- 3.4. Saisine n° 2021-AST-0088 relative à « la demande de réexamen des autorisations de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques contenant du S-Métolachlore »
- 3.5. Saisine n° 2019-SA-0202 relative à l'actualisation de l'avis de 2019 concernant les SDHI

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLITS D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI et de l'ensemble des points à l'ordre du jour a mis en évidence un lien d'intérêts majeur induisant un risque potentiel de conflit pour le point 3.5 relatif à la saisine 2019-SA-0202 et J-U Mullot, en raison de sa participation au GT SDHI.

En conséquence, J-U Mullot ne participera pas à la discussion lors de l'examen du point 3.5.

En complément de cette analyse, le président demande aux membres du CES s'ils ont des liens ou des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été détectés. Les experts n'ont rien à ajouter concernant les points à l'ordre du jour de cette réunion.

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1. Evaluation du dossier de demande d'introduction dans l'environnement du macro-organisme *Aphelinus abdominalis*

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 12 experts sur 14 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

Nom du macro-organisme	<i>Aphelinus abdominalis</i>
Type de demande	Demande d'autorisation d'introduction dans l'environnement
Numdoc	MO22-007
Pétitionnaire	AGROBIO S.L.
Territoire revendiqué	France métropolitaine continentale

PRESENTATION DE LA DEMANDE

Le présent avis porte sur l'évaluation des risques sanitaires, phytosanitaires et environnementaux et des bénéfices liés à l'introduction dans l'environnement d'une souche non indigène du macro-organisme *Aphelinus abdominalis* (Dalman, 1820) dans le cadre d'une lutte biologique

augmentative ciblant les pucerons en cultures d'herbes aromatiques, légumières et ornementales sous serre et en plein champ.

DISCUSSIONS :

Un agent de l'Anses informe le CES que le document guide relatif à l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation d'introduction dans l'environnement de macro-organismes non indigènes utiles aux végétaux a été finalisé et publié sur le site de l'agence et que des travaux ont été initiés pour traduire ce guide en langue anglaise.

Un expert s'interroge sur le mode d'application de ce type de produit sur les cultures. Un agent de l'Anses répond que les parasitoïdes de pucerons sont fournis généralement sous forme de cartes positionnables sur les plantes. Sur ces cartes sont accrochées des momies de pucerons parasitées par l'espèce à introduire.

Un expert s'interroge sur la notion d'indigénat. Un agent de l'Anses précise qu'il y a une subtilité dans la réglementation entre la souche et l'espèce. Dans le cas présent on évalue une souche non indigène d'une espèce indigène.

Un expert remarque que l'identification taxonomique va jusqu'à l'espèce seulement et qu'il faudrait des outils moléculaires performants pour aller jusqu'à la souche. Un agent de l'Anses répond que dans ce dossier l'identification se base sur des caractères morphologiques qui ne permettent pas de caractériser la souche. Il rappelle que l'objectif est de caractériser l'espèce à laquelle appartient la souche et non la souche en tant que telle. C'est l'origine déclarée de prélèvement qui rend la souche non indigène au sens du règlement. Il ajoute que si la souche avait été prélevée en France métropolitaine continentale, aucune demande d'autorisation d'introduction dans l'environnement n'aurait été requise pour cette souche et ce territoire.

Un expert s'interroge sur les conditions d'application des macro-organismes. Un agent de l'Anses répond que souvent les revendications des demandeurs portent sur des utilisations en plein champ et sous serre mais que la pratique d'utilisation la plus courante pour ce type de macro-organisme est plutôt sous abri. Ce sujet sera abordé prochainement lors d'une discussion avec les ministères afin qu'il soit possible de cadrer les champs d'application des macro-organismes.

Un expert demande de préciser le cadre d'utilisation du macro-organisme dans la partie efficacité considérant que les publications concernent des études réalisées en milieu fermé. Un agent de l'Anses répond que cela est précisé dans la partie conclusion.

Un expert demande si le macro-organisme peut être utilisé en plein champ. Un agent de l'Anses répond que le dispositif réglementaire ne distingue pas les situations sous abri de celles en plein champ. Mais les conclusions proposées montrent que des bénéfiques ont été démontrés sous abri.

Un expert propose de revoir la paragraphe « Utilisation et cible » qui prête à confusion entre une éventuelle utilisation sous abri et en plein champ et la mention « les espèces de pucerons répandus sous abri ». Un agent de l'Anses propose de mentionner clairement le fait que l'utilisation sous abris et en plein champ est une revendication du demandeur et de supprimer la mention « répandus sous abris ».

CONCLUSION :

En se fondant sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont il a eu connaissance, le CES approuve, à l'unanimité des membres présents, l'avis favorable à la demande d'introduction dans

l'environnement du macro-organisme non indigène *Aphelinus abdominalis* de la société AGROBIO S.L. sur le territoire de la France métropolitaine continentale et la Corse.

3.2. Evaluation du dossier de demande d'introduction dans l'environnement du macro-organisme *Cryptolaemus montrouzieri*

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 12 experts sur 14 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

Nom du macro-organisme	<i>Cryptolaemus montrouzieri</i>
Type de demande	Demande d'autorisation d'introduction dans l'environnement
Numdoc	MO22-008
Pétitionnaire	AGROBIO S.L.
Territoire revendiqué	France métropolitaine continentale

PRESENTATION DE LA DEMANDE

Le présent avis porte sur l'évaluation des risques sanitaires, phytosanitaires et environnementaux et des bénéfices liés à l'introduction dans l'environnement d'une souche non indigène du macro-organisme *Cryptolaemus montrouzieri* (Mulsant, 1853) dans le cadre d'une lutte biologique augmentative ciblant principalement les cochenilles farineuses en cultures légumières, ornementales et fruitières sous serre et en plein champ.

DISCUSSIONS :

Un expert demande si l'utilisation de ce macro-organisme se limite aux cultures sous abri. Un agent de l'Anses répond que son utilisation est revendiquée en plein champ et sous abri, et que des études en plein champ sont disponibles. Il ajoute que cette espèce est un des premiers exemples de la lutte biologique moderne avec une première utilisation en France, il y a plus d'un siècle, en extérieur, dans les vergers d'agrumes de Menton.

CONCLUSION :

En se fondant sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont il a eu connaissance, le CES approuve, à l'unanimité des membres présents, l'avis favorable à la demande d'introduction dans l'environnement du macro-organisme non indigène *Cryptolaemus montrouzieri* de la société AGROBIO S.L. sur le territoire de la France métropolitaine continentale et la Corse.

3.3. Evaluation du dossier de demande d'introduction dans l'environnement du macro-organisme *Adalia bipunctata*

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 12 experts sur 14 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

Nom du macro-organisme	<i>Adalia bipunctata</i>
Type de demande	Demande d'autorisation d'introduction dans l'environnement
Numdoc	MO22-006

Pétitionnaire	AGROBIO S.L.
Territoire revendiqué	France métropolitaine continentale

PRESENTATION DE LA DEMANDE

Le présent avis porte sur l'évaluation des risques sanitaire, phytosanitaire et environnemental et des bénéfices liés à l'introduction dans l'environnement d'une souche non indigène du macro-organisme *Adalia bipunctata* (Linné, 1758) dans le cadre d'une lutte biologique augmentative ciblant principalement les pucerons en cultures légumières, fruitières et ornementales en cultures protégées et de plein champ.

DISCUSSIONS :

Quelques corrections de formes sont apportées dans l'avis.

Un expert propose d'ajouter une phrase afin d'indiquer que les ratios prédateurs/proies testés dans l'expérimentation ne sont pas réalistes dans la pratique. Un agent de l'Anses précise que les données disponibles sous serre et en plein champ montrent des niveaux d'efficacité variables et partiels avec des niveaux de lâchers qui semblent très importants.

CONCLUSION :

En se fondant sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont il a eu connaissance, le CES approuve, à l'unanimité des membres présents, l'avis favorable à la demande d'introduction dans l'environnement du macro-organisme non indigène *Adalia bipunctata* de la société AGROBIO S.L. sur le territoire de la France métropolitaine continentale et la Corse.

3.4. Saisine n° 2021-AST-0088 relative à « la demande de réexamen des autorisations de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques contenant du S-Métolachlore »

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 12 experts sur 14 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

DISCUSSIONS :

Un expert demande si tous les métabolites sont considérés comme pertinents. Un expert répond que, selon la méthodologie européenne développée dans le document guide Sanco 221/2000, si la molécule mère est classée cancérigène de catégorie 2, en l'absence de preuves démontrant que les métabolites ne partagent pas les propriétés cancérigènes de la molécule mère, ils sont considérés comme pertinents.

Un expert demande si les concentrations des métabolites sont mesurées ou estimées. Un agent de l'Anses répond que pour l'OXA et le NOA, les concentrations sont estimées par les modèles FOCUS PEARL et PELMO en prenant en compte les DT50 propres à chaque métabolite. Pour le NOA, les concentrations ont été mesurées dans les lixiviats des lysimètres.

Des experts demandent comment, compte tenu des larges dépassements attendus dans les eaux souterraines, la substance active a pu être autorisée en 2005. Un expert répond que l'évaluation a dû être réalisée en 2004 et qu'à cette date, cette réglementation ne s'appliquait pas.

Un expert remarque dans un avis de l'Anses publié en septembre 2022 que les métabolites ESA et NOA ont été considérés comme non pertinents. Un expert rappelle que ces avis concernent la

pertinence dans les eaux destinées à la consommation humaine pour laquelle une méthodologie nationale a été développée tandis que la détermination de la pertinence des métabolites dans les eaux souterraines est soumise à la méthodologie européenne. Une différence entre les 2 méthodologies réside dans la prise en compte du classement de la molécule mère.

Un expert note que, quel que soit le seuil appliqué (pour les métabolites pertinents ou non pertinents), les concentrations considérées entraînent un dépassement.

Un expert s'interroge sur la pertinence d'ajouter les données de phytopharmacovigilance dans l'avis. Un agent de l'Anses répond que cela introduirait une confusion car cette évaluation a pour objectif de prendre en compte les nouvelles conditions d'utilisation tandis que les données PPV sont le reflet d'une utilisation selon les anciennes conditions.

Le CES adopte la note d'AST à l'unanimité.

3.5. Saisine n° 2019-SA-0202 relative à l'actualisation de l'avis de 2019 concernant les SDHI

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 12 experts sur 14 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

La présidence est assurée par C. Gauvrit et J-U. Mullot ne participe pas à la discussion.

DISCUSSIONS

Un expert demande si les mutations citées dans le rapport sont retrouvées chez des personnes ayant des déficiences métaboliques. En effet, il indique qu'il pourrait y avoir un raccourci dans le raisonnement quand on compare les maladies génétiques à une exposition aux SDHI. Dans une maladie génétique, la SDH est inhibée en continu, ce qui ne serait pas le cas avec une exposition à un inhibiteur chimique. Un agent de l'Anses répond que cela a été discuté au sein du GT. Les mutations sont celles retrouvées chez des malades. Le GT ne fait pas de lien de causalité mais les organes atteints ont été considérés pour identifier des signaux et attirer l'attention sur certains effets dans les études animales. Un expert s'interroge sur la pertinence de la comparaison entre les pathologies induites par une déficience continue liée à une mutation génétique et une intoxication avec un inhibiteur chimique qui sera dégradé avec donc une inhibition potentiellement réversible de l'enzyme cible.

Un expert demande si le GT s'est intéressé aux associations avec les QOI qui inhibent également la respiration mitochondriale. Un agent de l'Anses répond que cela a fait partie des réflexions du GT et figurera dans la nouvelle version de l'avis qui comportera les conclusions et les recommandations.

Un expert est d'accord avec les commentaires de l'expert, ils seront pris en compte par le GT. Le GT a identifié dans la littérature des études académiques sur des mitochondries isolées ou sur des tissus qui devraient être peu exposés d'après la forte métabolisation de ces substances. Ces études informent sur les mécanismes d'action mais sont difficilement extrapolables à l'humain. Par ailleurs, il faut noter le peu de données disponibles sur l'exposition en vie réelle qui est nécessaire pour évaluer le risque. Les études réglementaires sont peu adaptées aux SDHI, il y aurait besoin de nouveaux tests, plus spécifiques.

Un expert souligne la richesse du rapport. Il remarque qu'il existe peu de publications, il faudrait pointer cela dans les conclusions. Bien que cela soit en dehors du mandat du GT, il note qu'il y a peu de données sur l'exposition. Elle est surtout considérée par voie orale mais la voie cutanée et

l'inhalation sont également pertinentes. Un agent de l'Anses répond qu'il y a beaucoup de publications sur 3NP et malonate, des données mécanistiques mais pas de donnée sur les substances actives SDHI qui permettrait de remettre en cause les VTR. Un agent de l'Anses ajoute que la voie orale est la plus pertinente pour la caractérisation du danger mais pour l'évaluation du risque, on s'intéresse aussi aux autres voies.

Un expert demande s'il ne faudrait pas un modèle pour relier les concentrations inhibitrices obtenues *in vitro* et une exposition humaine. Un expert répond qu'il existe des méthodes IVIVE, une approche pharmacocinétique physiologique PB/PK pour passer de l'*in vitro* à l'humain. Cependant, pour les SDHI, il n'y a que des études de cinétique où la radioactivité est mesurée. Or, ces substances ont beaucoup de métabolites. On ne peut donc pas distinguer la radioactivité attribuée à la molécule mère de celle attribuée aux différents métabolites. Dans ces conditions, il est difficile de construire un modèle PB/PK car on ne peut pas quantifier la disparition du parent.

Un expert indique cependant que les méthodes de radiochimies analytiques doivent permettre de distinguer la molécule parente de ces métabolites, ce qui est couramment fait tant chez les végétaux que chez les animaux. Un expert répond que ces données ne sont pas disponibles dans les dossiers. Un expert cite la méthode « maldi imaging » qui permet de localiser les substances dans l'organisme et leur devenir. Cette méthode est utilisée dans le domaine médical mais également sur les végétaux.

Le CES valide à l'unanimité les parties du rapport présentées ce jour.

Un agent de l'Anses précise que le rapport va également être présenté au CES VSR qui pourra éventuellement y apporter quelques modifications. Une validation finale de l'ensemble du rapport sera proposée au CES Phyto lors de sa prochaine séance.

M. Jean-Ulrich MULLOT
Président du CES PHYTO BC 2019-2022