

**Comité d'experts spécialisé
« Substances et produits biocides »**

**Procès-verbal de la réunion
du 30 mars 2023**

*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 :

Experts membres du collectif :

Olivier ADAM
Alain AYMARD
Jean-Christophe CAHUZAC
Georges DE SOUSA
Pierre GREVE
Philippe HARTEMANN
Claire HELLIO
Dominique HURTAUT-PESSEL
Vincent RICHARD (matin)
Christophe SOUMET

Coordination scientifique de l'Anses :

Unité de coordination biocides, DEPR

Etait excusé :

Vincent RICHARD (après-midi)

Présidence

G. DE SOUSA assure la présidence de la séance pour la journée.

1. ORDRE DU JOUR

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

1. **Demande d'AMM¹ nationale de de la FAMILLE DE PRODUITS HYPOCHLORITE DE SODIUM - QUARON, à base d'hypochlorite de sodium, TP2, 4² (QUARON)**
2. **Demande d'AMM nationale du produit biocide RESISTOL 6220 à base d'IPBC, penflufene et perméthrine, TP8³ (YOU Solutions Germany GmbH)**
3. **Saisine n° 2020-SA-0029 "Résistance LAV⁴" : Etape 2, recommandations pour la mise en place d'une stratégie de traitements par les produits biocides en contexte inter-épidémique et en contexte épidémique**

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI⁵ et de l'ensemble des points à l'ordre du jour n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts.

En complément de cette analyse, le président demande aux membres du CES s'ils ont des liens voire des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été déclarés ou détectés.

Un expert interroge l'Anses sur un possible lien d'intérêt avec le dossier de demande d'AMM FAMILLE DE PRODUITS HYPOCHLORITE DE SODIUM – QUARON inscrit à l'ordre du jour de la séance. L'expert indique que dans le cadre d'un projet de recherche qu'il a mené, il a été amené à faire des expériences avec un produit appartenant à cette famille. Après analyse et précisions apportées sur le projet en question, l'Anses considère qu'il ne constitue pas un conflit d'intérêt avec le dossier à examiner.

3. SYNTHESE DES DEBATS, DETAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1. **Demande d'AMM nationale de de la FAMILLE DE PRODUITS HYPOCHLORITE DE SODIUM - QUARON, à base d'hypochlorite de sodium, TP2, 4**

¹ Autorisation de mise sur le marché

² TP2 : Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux, TP4 : Désinfectants des surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux

³ TP8 : produits de protection du bois

⁴ LAV : lutte antivectorielle

⁵ DPI : Déclaration Publique d'Intérêts

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 9 experts présents sur 10. Aucun des experts présents ne présente de risque de conflit d'intérêts.

Validation des conclusions de l'évaluation de l'efficacité et des risques de la famille de produits

L'Anses présente la demande à examiner.

La demande concerne l'autorisation de la famille de produits biocides **FAMILLE DE PRODUITS HYPOCHLORITE DE SODIUM - QUARON, à base d'hypochlorite de sodium (de 1,5 à 7 %)**.

Les produits sont revendus pour des usages de **TP2 et 4 (31 usages revendus) et sont répartis au sein de 16 meta-RCP⁶**. Les produits sont prêts à l'emploi ou sous forme de concentrés solubles destinés à être utilisés pour la désinfection de surface dures, en intérieur, par pulvérisation, trempage, nettoyage en place ou essuyage par des **utilisateurs professionnels et non professionnels, hors secteur médical**.

Section physico-chimie

Les caractéristiques physico-chimiques de la famille de produits FAMILLE DE PRODUITS HYPOCHLORITE DE SODIUM - QUARON sont considérées comme **conformes pour les meta-RCP 4 et 6 uniquement**, dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP.

En effet, aucune durée de stockage ne peut être proposée pour les meta-RCP 1 à 3, 5, et 7 à 16 en raison d'un manque de données démontrant l'efficacité des produits âgés.

Les méthodes d'analyse sont considérées comme conformes.

Cette section ne fait pas l'objet de remarques particulières de la part du CES.

Section efficacité

Les éléments soumis dans le dossier permettent de conclure que **les produits de la famille sont efficaces contre les bactéries, les levures, les champignons, les mycobactéries, les spores bactériennes, les bactériophages et les virus lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP**.

Les doses d'application et conditions d'utilisation validées tiennent compte des résultats des essais d'efficacité soumis et des exigences du guide Efficacité en vigueur.

Ainsi, **les essais présentés n'ont pas permis de valider l'efficacité de certains usages** de la famille :

- la revendication anti-biofilms pour les applications de surfaces,
- la désinfection des équipements en laveuse automatique et du matériel en lave-vaisselle/tunnels de lavage en industrie agroalimentaire,
- la désinfection des surfaces poreuses.

En cas de dégradation supérieure à 10 % de la teneur en substance active pendant le stockage, il est possible de valider une durée de conservation à condition, d'une part, de soumettre des essais d'efficacité dont la teneur en substance active dans le produit testé a été ajustée à la teneur mesurée dans des produits stockés à la durée de conservation revendiquée et d'autre part de montrer que le stockage n'a pas eu d'effet sur les propriétés physicochimiques des produits.

Aucun élément n'a été soumis dans le dossier, permettant de confirmer que les propriétés physicochimiques n'ont pas été impactées par le stockage. De possibles réactions chimiques entre la

⁶ RCP : résumé des caractéristiques du produit

substance active et les co-formulants tels que les agents complexants et les surfactants (ou les impuretés provenant de ces formulants) lors du stockage n'ont pu être exclues.

Cette section ne fait pas l'objet de remarques particulières de la part du CES.

Section toxicologie /santé humaine

Cinq co-formulants, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'oxyde de C12-C14 alkyl diméthylamines, l'huile de paraffine sulfochlorée, saponifiée et le CMIT/MIT, contenus dans les produits de la famille, ont été **identifiés comme substances préoccupantes pour la santé humaine**.

S'agissant des usages professionnels des produits de la famille, une **non-conformité** est identifiée pour les utilisateurs et autres personnes exposées **avec l'application par pulvérisation/moussage sur de larges surfaces et dans toutes les directions en intérieur et extérieur. Ce risque est lié à l'évaluation du risque local et concerne les meta-RCP 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 15.**

Les autres usages professionnels de la famille sont conformes, dans les conditions d'emploi reportées dans le RCP.

En ce qui concerne les **usages non professionnels, au vu des propriétés corrosives des produits de la famille seul un usage est identifié comme conforme** à l'issue de l'évaluation du risque local réalisée par l'Anses. Il s'agit de **l'usage « désinfection des cuvettes de toilettes » (meta-RCP 12)**, qui peut être proposé à l'autorisation, dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP.

Les risques liés aux produits de désinfection formés lors de l'utilisation des produits de la famille n'ont pas été évalués en l'absence d'information fournie et de guide d'évaluation européen harmonisé.

Un expert note que l'huile de paraffine est classée H302 (nocif par ingestion) mais qu'il existe des propositions de classification H361 (Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus) de la part d'industriels sur le site de l'ECHA. L'Anses rappelle que pour la classification des produits, il est tenu compte prioritairement des classifications harmonisées des substances s'il en existe, et quand il n'y en a pas (comme ici), des classifications issues des fiches de données de sécurité (FDS) fournies par le pétitionnaire. Dans la FDS de l'huile de paraffine, seule la classification H302 est mentionnée.

Section risque alimentaire

Considérant l'utilisation du produit en tant que TP2 qui exclut le risque alimentaire, l'évaluation n'est pas pertinente.

Considérant les conditions d'emploi du produit en tant que TP4, une contamination de l'alimentation destinée à la consommation ne peut être exclue. Compte tenu des propriétés de la substance active, une évaluation du risque n'a pas été jugée pertinente pour l'hypochlorite de sodium. Cependant, en solution aqueuse, celui est susceptible de former des chlorates considérés comme pertinents pour l'exposition du consommateur.

Pour les usages professionnels, une évaluation du risque n'est pas jugée nécessaire sous réserve du respect des limites maximales de résidus (LMR) établis pour les chlorates dans la réglementation européenne⁷. Pour les usages domestiques, une évaluation du risque alimentaire a été réalisée par

⁷ RÈGLEMENT (UE) 2020/749 DE LA COMMISSION du 4 juin 2020 modifiant l'annexe III du règlement (CE) no 396/2005 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les limites maximales applicables aux résidus de chlorate présents dans ou sur certains produits

L'Anses : aucun risque n'est attendu considérant les conditions d'emploi des produits en tant que TP4.

Cette section ne fait pas l'objet de remarques particulières de la part du CES.

Section écotoxicologie/ environnement

Un co-formulant, oxyde de C12-C14 alkyldiméthylamines, contenu dans les produits des meta-RCP 1, 2 et 4 a été **identifié comme substance préoccupante pour l'environnement**.

L'évaluation du risque environnemental a été réalisée pour la substance active ainsi que pour la substance préoccupante.

Les risques liés à l'utilisation des produits de la famille sont considérés acceptables dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP, **sauf dans le cas de l'usage de TP2 « Désinfection et lutte contre les algues sur les surfaces dures en extérieur par pulvérisation manuelle - Professionnels - Concentré soluble (Usage #6, meta-RCP 4) pour lequel des risques sont identifiés.**

De plus, concernant **plusieurs usages professionnels du meta-RCP 4, les risques sont acceptables en respectant certaines dilutions maximales**, qui sont reportées en tant qu'instructions d'emploi dans le RCP.

Un expert demande si une évaluation de risque liée aux chlorates a été réalisée. L'Anses indique qu'en l'absence de guide adapté et de données harmonisées, l'évaluation des risques liés aux sous-produits de désinfection n'a pu être réalisée ; cette évaluation sera menée au renouvellement de l'autorisation de la famille de produits biocides.

Conclusions

L'évaluation des risques et de l'efficacité de la famille de produits FAMILLE DE PRODUITS HYPOCHLORITE DE SODIUM - QUARON, permet d'identifier **certains usages conformes, au niveau des meta-RCP 4 et 6 uniquement** (i.e les autres meta-RCP de la famille ne sont pas proposés à l'autorisation). **Il ne s'agit que d'usages professionnels** (i.e pas d'usage non professionnel proposé à l'autorisation).

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

A l'unanimité des experts présents, le CES valide les conclusions de l'évaluation de l'efficacité et des risques de la famille de produits FAMILLE DE PRODUITS HYPOCHLORITE DE SODIUM – QUARON.

3.2. Demande d'AMM nationale du produit biocide RESISTOL 6220 à base d'IPBC, penflufene et perméthrine, TP8

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 9 experts présents sur 10. Aucun des experts présents ne présente de risque de conflit d'intérêts.

Validation des conclusions de l'évaluation de l'efficacité et des risques du produit

L'Anses présente la demande à examiner.

RESISTOL 6220 est un produit biocide à base de **0,66 % de IPBC, 1,66 % de perméthrine et 0,29 % de penflufène, destiné au traitement préventif du bois (TP8) des classes d'usages 1 et 2 contre les insectes à larves xylophages (capricornes des maisons), les champignons destructeurs du bois (pourriture cubique) et les termites (*Reticulitermes* spp.)**. Le produit se présente sous forme de concentré soluble destiné à être appliqué par trempage, déluge ou pulvérisation en milieu fermé par des **utilisateurs professionnels**.

Section physico-chimie

Les **caractéristiques physico-chimiques** du produit RESISTOL 6220 sont considérées comme **conformes** dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP.

Les **méthodes d'analyse** sont considérées comme **conformes**.

Les résultats finaux de l'étude de stabilité à température ambiante dans les emballages commerciaux devront être fournis en post-autorisation.

Cette section ne fait pas l'objet de remarques particulières de la part du CES.

Section efficacité

Les éléments soumis dans le dossier permettent de conclure que **le produit RESISTOL 6220 est efficace**, lorsqu'il est appliqué **en traitement préventif (classes d'usages 1, 2)** contre les insectes à larves xylophages (*Hyloterpes bajulus*), les termites (*Reticulitermes* spp.) et les champignons destructeurs du bois (pourriture cubique), dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP.

Un expert demande en quoi consiste le mode d'application « par déluge ». L'Anses précise qu'il s'agit d'une aspersion sans pression (par exemple type « rideau d'eau ») sur la pièce à traiter.

Un expert demande si des bois durs ou des bois tendres ont été testés en efficacité. L'Anses indique que pour les classes d'usages 1, 2, il n'y a pas de test d'efficacité spécifique en fonction des essences de bois revendiquées. Les bois résineux et feuillus sont couverts par les essais d'efficacité soumis.

Section toxicologie / santé humaine

Un co-formulant, le 2-phénoxyéthanol, contenu dans le produit RESISTOL 6220 a été **identifié comme substance préoccupante pour la santé humaine et pour l'environnement**. **Deux autres co-formulants, le diéthylène glycol monophenyl éther et l'isotridecanol éthoxylé** ont été identifiés comme **substances préoccupantes pour la santé humaine** uniquement. Ces co-formulants préoccupants sont reportés dans la composition du produit dans le RCP.

Sur la base des scénarios d'exposition pour la santé humaine considérés, **les risques liés à l'utilisation du produit RESISTOL 6220** pour les usages revendiqués, et considérant l'exposition cumulée à toutes les substances actives et au co-formulant préoccupant (2-phénoxyéthanol), sont considérés comme **acceptables** dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP (pour les utilisateurs ainsi que pour les autres personnes exposées).

Un expert note qu'il est conclu que le co-formulant 2-phénoxyéthanol est un solvant volatil (pression de vapeur = 1 Pa). L'expert considère que le 2-phénoxyéthanol n'est pas volatil. L'Anses souligne qu'en considérant la pression de vapeur, et non le point d'ébullition de la substance, le 2-phénoxyéthanol est volatil.

Section risque alimentaire

Considérant les conditions d'emploi du produit RESISTOL 6220, **une contamination directe de l'alimentation n'est pas attendue**. Par conséquent, une évaluation du risque n'a pas été réalisée.

Cette section ne fait pas l'objet de remarques particulières de la part du CES.

Section ecotoxicologie / environnement

Une évaluation qualitative du risque environnemental a été réalisée pour les substances actives ainsi que pour la substance préoccupante 2-Phenoxyethanol.

Pour une application industrielle sur du bois de classes d'usage 1 et 2, les niveaux d'exposition environnementale des substances actives et de la substance préoccupante sont considérés comme négligeables dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP. L'évaluation des risques pour les espèces non-cibles découlant des utilisations du produit n'a donc pas été considérée comme pertinente.

Ainsi **les usages sont conformes pour l'environnement**.

Un expert souligne qu'en dépit des mesures de gestion de risque incluses dans les AMM de TP8, et des arrêtés préfectoraux destinés à encadrer les utilisations industrielles de produits de traitement du bois, la réalité du terrain montre qu'il existe des rejets vers l'environnement liés à ce type d'usages. En pratique, ces mesures de gestion sont difficiles à mettre en œuvre. L'Anses indique que décrire dans les BREF⁸ ces bonnes pratiques pourrait aider à une meilleure mise en œuvre par les industriels.

Conclusions

L'évaluation des risques et de l'efficacité du produit permet d'identifier des **usages conformes** du produit RESISTOL 6220, dont les conditions sont précisées dans le RCP.

Le produit RESISTOL 6220 est ainsi proposé à l'autorisation pour le traitement préventif des bois de classes d'usage 1 et 2 (applications superficielles). Ces usages sont réservés à des utilisateurs professionnels.

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

A la majorité des experts présents, le CES valide les conclusions de l'évaluation de l'efficacité et des risques du produit RESISTOL 6220. Un expert s'abstient, en raison du profil de dangers d'une des substance active du produit qui fait l'objet d'une saisine de l'Anses en cours d'examen (le penflufène, qui appartient à la famille des fongicides SDHI⁹).

3.3. Saisine n° 2020-SA-0029 "Résistance LAV" : Etape 2, recommandations pour la mise en place d'une stratégie de traitements par les produits biocides en contexte inter-épidémique et en contexte épidémique

Le président vérifie que le quorum est atteint avec l'ensemble des experts du CES présents. Aucun des experts présents ne présente de risque de conflit d'intérêts.

⁸ BREF : documents de référence sur les meilleures techniques disponibles

⁹ SDHI : les inhibiteurs de la [succinate déshydrogénase](#)

Les travaux relatifs à la saisine n° 2020-SA-0029 ont fait l'objet 3 discussions en séance plénière du CES « Substances et produits biocides » :

- Présentation des travaux et discussion initiale à la séance du 26 janvier 2023,
- Seconde discussion lors de la séance du 16 février 2023,
- Discussion finale et validation des travaux à la séance du 30 mars 2023.

Le présent PV retrace les débats qui ont eu lieu lors de ces 3 séances.

Présentation des travaux et discussion initiale (séance du 26 janvier 2023)

Un point d'avancement sur les travaux conduits dans le cadre de la saisine 2020-SA-0029 du 18 février 2020, est proposé par l'Anses.

Il est rappelé que cette saisine comporte deux étapes, dont une qui a été traitée et qui a fait l'objet d'un produit d'expertise (avis et rapport de l'Anses), rendu après validation par le CES « substances et produits biocides » (séance du 22 juillet 2021).

L'objectif du jour était de présenter, en vue d'une discussion préliminaire avec le CES, les travaux relatifs à l'étape 2 de la saisine, portant sur des recommandations de stratégies d'utilisation de produits biocides en contextes inter-épidémique et épidémique contre les moustiques vecteurs de types *Aedes*, *Anopheles* et *Culex*.

Dans ce contexte, l'Anses rappelle en premier lieu les objectifs et conclusions rendues à l'étape 1. Ce premier volet de la saisine visait à proposer des lignes directrices pour la surveillance de la résistance des moustiques vecteurs aux insecticides en tenant compte de la nécessité de mieux identifier les possibles effets synergiques sur l'augmentation des résistances. Les différences de mécanismes connus de résistance des moustiques et la nécessité d'utiliser des produits biocides contenant des substances synergistes devaient être intégrées dans la réflexion.

Des recommandations issues des travaux menés à l'étape 1, ont été formulées dans l'avis rendu par l'Anses, telles qu'inscrire les activités de surveillance de la résistance comme une mission spécifique de l'activité de LAV, mettre en œuvre le PSIR (Plan de Surveillance Intégrée de la Résistance) l'ensemble des territoires français et créer un observatoire national de la résistance afin de le coordonner, encourager les méthodes sans insecticides et évaluer l'efficacité des nouvelles approches de LAV (ex. auto-dissémination, piégeage, technique de l'insecte stérile).

L'étape 2 de la saisine porte sur la proposition de recommandations pour la mise en place d'une stratégie d'utilisation de produits pour chaque territoire, tenant compte des produits biocides utilisables en accord avec le règlement UE 528/2012 (BPR) en inter-épidémie, et des produits biocides existants (mais pas nécessairement en conformité en France/en UE avec le BPR) en contexte épidémique, notamment dans les territoires où des résistances sont avérées chez les espèces impliquées dans l'épisode épidémique. Il s'agit donc d'affiner les recommandations de stratégies de LAV au niveau territorial, au regard du contexte de résistance des espèces d'intérêt sur les territoires concernés.

Pour traiter l'étape 2, l'Anses a sollicité deux experts rapporteurs, dont un expert du CES « substances et produits biocides ».

Les conclusions sur ce volet ne sont pas encore finalisées, mais il ressort d'ores et déjà qu'il existe des **lacunes en terme de données récentes et fiables sur les niveaux de résistance et les risques de résistance sur les différents territoires français. Les recommandations sur les stratégies à déployer au niveau territorial restent à affiner.**

Le calendrier lié à la finalisation des travaux liés à l'étape 2 est précisé.

Le CES est informé qu'une validation des travaux (étape 2) sera attendue à la prochaine séance (16 février 2023) ou à la suivante (30 mars 2023). Dans cet objectif, un projet d'avis consolidé sera mis à leur disposition avant la prochaine réunion du CES. Les commentaires transmis par les experts pourront ainsi être pris en considération dans la révision des documents qui sera présentée à la prochaine séance.

La présentation de la suite des travaux sur la saisine « 'LAV – résistance » soulève quelques questions de la part du CES.

Un expert demande si la stratification du risque de résistance (RiR) au niveau du territoire français présentée dans les travaux (étape 1) sera mise à jour, en fonction de la potentielle évolution des niveaux de résistance. L'Anses confirme que c'est l'objectif de la recommandation de mise en place du PSIR. Un expert demande si la définition des RiR est une proposition de l'Anses. Il est précisé que cette définition est issue d'une classification proposée par l'OMS¹⁰.

Un expert demande confirmation que les alternatives non chimiques ont été écartées des travaux. L'Anses confirme : la saisine ne portait que l'étude des insecticides utilisables en LAV. Cependant, évaluer l'efficacité de méthodes alternatives, non chimiques, aux insecticides, fait partie des recommandations faites dans l'avis (étape 1). L'Anses ajoute que d'autres travaux de l'Anses sur la LAV, abordent plus en détails la question des alternatives non chimiques. Un expert fait cependant remarquer que le polydiméthylsiloxane (communément appelé PDMS ou diméthicone) fait partie des substances potentiellement utilisables citées dans les travaux, alors que par son mode d'action seulement physique, il n'est pas considéré comme un produit biocide. L'Anses en convient, le PDMS est utilisé en tant que larvicide. Il est appliqué à la surface des étendues d'eau pour former un film qui va empêcher la ponte des œufs. S'agissant d'un produit recommandé par l'OMS en LAV, l'Anses l'a repris dans ses travaux même s'il ne s'agit pas à proprement parler d'un insecticide chimique.

Un expert demande si les effets environnementaux ont été pris en compte dans les travaux. L'Anses indique que la saisine était axée sur la question de la résistance. Les profils de danger des produits et les risques pour l'environnement ainsi que pour l'homme, liés à leur utilisation, n'ont pas été regardés.

Un expert demande à l'Anses si la dangerosité des molécules recommandées dans les situations de LAV sera considérée. L'Anses indique que cet aspect pourra être abordé dans les recommandations qui seront présentées au CES.

Un expert demande si la métropole aussi a été traitée dans les travaux, ou seulement les départements et territoires d'outremer. L'Anses indique que les stratégies de LAV en métropole, sur *Aedes albopictus* et *Culex sp.*, ont été investiguées.

Un expert demande si certaines associations de molécules pourraient être recommandées en LAV. L'Anses précise que dans ces travaux, les substances actives recensées correspondent en réalité à des produits biocides existants sur le marché (donc des substances actives déjà en formulation, avec d'autres co-formulants). Seuls des produits insecticides déjà existants sur le marché ont été considérés (indépendamment de leur statut réglementaire en France/ en UE), pour pouvoir s'affranchir des contraintes d'applicabilité que posent les nouvelles associations de substances actives, une fois formulées dans des produits.

¹⁰ Organisation mondiale de la santé

Seconde discussion / commentaires sur le projet de l'avis de l'Anses relatif aux travaux (séance du 16 février 2023)

Suite à la présentation initiale des travaux relatifs à la saisine « Résistance – LAV » (étape 2) à la séance précédente (26 janvier 2023), une nouvelle discussion est proposée sur la base d'un projet d'avis transmis en amont de la séance aux experts, pour commentaires.

L'objectif du jour était de discuter sur ce projet d'avis, notamment du contenu des sections relatives aux conclusions et recommandations du CES, en lien avec les commentaires transmis par les experts avant la séance.

L'Anses remercie les experts ayant contribué à la consultation sur le projet d'avis. L'expert rapporteur nommé sur cette saisine avait été convié à participer à la réunion pour apporter son expertise et répondre aux commentaires du CES.

En séance, sont discutés certains aspects généraux liés :

- Aux notions de territorialité à harmoniser dans l'avis (ex : France métropolitaine versus d'outremer, Union européenne versus territoire européen) ;
- A l'identité des substances actives à préciser dans l'avis, notamment pour les ratios d'isomères (ajouter les numéros EINECS des substances).

Le projet d'avis est déroulé en séance, jusqu'aux conclusions et recommandations du CES présentées dans le document, qui font l'objet d'une attention particulière.

Un expert propose de nuancer la conclusion de l'avis suivante, qui pourrait être mal interprétée par le lecteur selon lui : « *En effet, l'encadrement réglementaire en vigueur, conjugué aux coûts de développement des études requises pour pouvoir mettre sur le marché un produit biocide, réduit drastiquement l'intérêt commercial que trouvent les industriels de la chimie dans ce domaine pour lequel la demande est par ailleurs limitée à quelques Etats membres.* ». Il est proposé de faire uniquement référence aux aspects économiques/conjoncturels (coûts élevés, demande limitée) pour expliquer la perte d'intérêt commercial pour la fabrication / mise sur le marché des insecticides de LAV, et pas à l'encadrement réglementaire.

Un expert s'interroge sur ce constat, et sur la potentielle disparition progressive des substances insecticides en conséquence de ce désintérêt. L'expert rapporteur indique que selon lui, le marché des insecticides de LAV répond aux besoins des pays (hors de l'Union européenne) en zone endémique. Cependant, avec le développement des méthodes alternatives aux insecticides chimiques, socialement mieux acceptées et plus respectueuses de l'environnement (ex : autodissémination, piégeage, technique de l'insecte stérile...), il faut espérer que les insecticides seront de moins en moins utilisés.

L'Anses interroge le CES par rapport à la conclusion suivante, proposée dans l'avis « *Néanmoins en raison des profils de dangers toxicologiques et ecotoxicologiques défavorables, renseignés dans les tableaux X à X, l'Anses ne recommande pas l'utilisation des substances actives XXXXX en situation épidémique.* ». L'expert rapporteur rappelle, s'agissant du malathion, qu'il a été classé cancérogène probable par le CIRC¹¹. Il lui paraît donc difficile de remettre en cause la décision de ne plus l'utiliser en tant qu'insecticide au niveau de l'UE. L'Anses propose de s'appuyer sur cette décision relative au malathion, pour renforcer cette conclusion dans l'avis. Le recours à des substances actives dont l'utilisation n'est pas recommandée devrait faire l'objet d'un examen au cas par cas.

¹¹ Centre International de Recherche sur le Cancer

Par rapport à la recommandation d'adapter les modes d'applications à la situation de LAV, qui cite par exemple l'utilisation de moustiquaires imprégnées, un expert demande quelles substances actives sont utilisées pour le traitement insecticide des moustiquaires. L'expert rapporteur indique que ce sont essentiellement des pyréthrinoïdes qui sont utilisés, à des doses très faibles en raison de leur toxicité pour l'homme. Lorsqu'il existe une résistance à la deltaméthrine, on peut recourir à l'association pyréthrinoïdes + chlorfénapyr.

Dans le projet d'avis, il est par ailleurs recommandé d'utiliser des produits contenant des synergistes en cas de résistance identifiée aux pyréthrinoïdes. Le PBO est notamment cité dans l'avis. Un expert rappelle qu'au regard du BPR, le statut de « synergiste » n'existe pas, et que le PBO est considéré comme une substance active biocide (TP18). Cet expert demande s'il existe d'autres substances que le PBO, qui seraient susceptibles d'avoir la même action « synergiste » dans le produit biocide. L'expert rapporteur répond qu'il existe d'autres « synergistes » que le PBO a priori.

Un expert demande si certaines des substances insecticides utilisables en LAV sont très rémanentes dans l'environnement. L'expert rapporteur répond que ce n'est pas le cas a priori. L'expert cite le cas des pyréthrinoïdes, et du *Bti* qui est non toxique pour la faune non cible. L'Anses vérifiera le statut PBT (persistante, bioaccumulable, toxique) des substances actives listées dans l'avis.

La recommandation d'utiliser en priorité le *Bti* pour les traitements larvicides, du fait de l'absence actuelle de résistance au *Bti* et de sa faible toxicité est discutée en séance. L'Anses propose de rediscuter avec l'expert rapporteur avant de moduler ou non cette recommandation.

Suite à cette nouvelle discussion en séance plénière, l'Anses indique qu'elle transmettra un projet d'avis consolidé en prévision de la prochaine réunion du CES, fixée le 30 mars. Une validation du projet d'avis par le CES sera attendu à cette séance.

Discussion finale et validation du projet de l'avis de l'Anses relatif aux travaux (séance du 30 mars 2023)

L'objectif du jour était de discuter des derniers points rémanents sur le projet d'avis relatif à la saisine, afin de pouvoir procéder à sa finalisation et validation par le CES.

L'Anses remercie les experts ayant commenté la dernière version de l'avis, transmise à l'issue de la séance du 16 février 2023. L'expert rapporteur nommé sur cette saisine était présent pour participer à cette nouvelle discussion.

L'Anses avait transmis en vue de la séance du jour, une version consolidée de l'avis tenant compte des précédents commentaires et étapes de discussions en séance plénière.

Dans cet avis révisé, l'Anses avait identifié les derniers points de fond à discuter et à trancher pour pouvoir procéder à une validation du projet d'avis :

- Caractère réversible de la résistance (page 18) : La résistance est-elle un phénomène réversible sur la durée ?

L'expert rapporteur sur la saisine indique que la résistance est, sur le principe, un phénomène réversible, mais dans le cas des traitements de LAV, si les substances utilisées restent les mêmes, les résistances existantes perdureront. En ce qui concerne les pyréthrinoïdes, les publications les plus anciennes (datant de 2010) retenues pour instruire la saisine considéraient déjà l'existence de résistances à cette famille de substances. Pour les organophosphorés, la réversibilité de la résistance est possible du fait des mécanismes génétiques induits par cette famille de substances actives.

- Alternance de traitements en situation épidémique (page 24) : faut-il utiliser des substances actives avec des modes d'action différents même s'il n'y a pas de résistance avérée à ce jour ?

L'expert rapporteur indique qu'il est compliqué de mettre en œuvre (et donc de recommander) une alternance de substances actives pendant l'épidémie. Il est préférable d'utiliser une seule substance active (i.e. un seul adulticide et un seul larvicide) qui ne présente pas de résistance. La durée d'une épidémie (2-3 mois) sera insuffisante pour créer une résistance à la substance utilisée.

L'Anses demande si dans certains cas d'épidémies, il peut être décidé d'arrêter totalement les traitements de LAV. L'expert rapporteur répond que c'est une possibilité, par exemple en cas de saturation complète des opérateurs de LAV (i.e. en métropole plutôt que dans les DROM¹², qui eux sont organisés pour faire face aux situations d'épidémies). Un traitement peut aussi être stoppé s'il est constaté qu'il est inefficace.

L'Anses demande s'il est pertinent d'inclure la métropole dans le tableau des substances/traitements à utiliser pour lutter contre les anophèles (page 28). L'expert rapporteur confirme qu'il faut conserver le tableau en l'état, car les anophèles restent une espèce de moustiques identifiée en Corse, comme un vecteur de paludisme.

- Recommandations sur les traitements à privilégier en contexte inter-épidémique (page 30) : pour les traitements larvicides, faut-il privilégier le *Bti* et l'association *Bti + Bacillus sphaericus* qui sont reconnus comme efficaces et non associés à l'existence de résistances ? en ce qui concerne les traitements adulticides pour lesquels il existe des résistances avérées, faut-il recommander certaines substances actives identifiées dans le dispositif de pré-qualification de l'OMS¹³ pour la lutte antivectorielle ?

Pour les traitements larvicides, l'expert rapporteur ainsi que les experts du CES sont d'avis de recommander prioritairement les traitements existants (i.e. *Bti* et l'association *Bti + Bacillus sphaericus*) en situation épidémique, dans la mesure où ils sont autorisés au niveau européen, et efficaces à ce jour. Les substances actives larvicides identifiées dans le dispositif de pré-qualification de l'OMS pour la lutte antivectorielle ne seraient à utiliser que si les substances actives autorisées selon le BPR ne sont plus efficaces. Le recours à des usages dérogatoires seraient nécessaires le cas échéant, s'agissant du téméphos et du novaluron, qui ne sont pas des substances actives autorisées en tant qu'insecticides au niveau de l'Union (substances non approuvées ou non soutenues en tant TP18 dans le cadre du BPR).

En ce qui concerne les traitements adulticides, l'expert rapporteur indique qu'en l'absence de résistance identifiée aux pyréthrinoïdes, l'utilisation de la deltaméthrine peut être recommandée. Si des résistances aux pyréthrinoïdes existent, il faut envisager un traitement associant un pyréthrinoïde avec une substance d'une autre famille chimique (ex : un néonicotinoïde). L'utilisation du malathion est une autre alternative possible, mais d'après l'expert, cette substance est plus délicate à recommander du fait de son classement par le CIRC¹⁴ en tant que cancérigène probable pour l'homme (groupe 2A). En Guyane, le malathion n'avait pas été utilisé en raison d'une forte résistance sociétale et politique à l'utilisation de cette substance en LAV. Un mélange de substances actives présentant un profil de danger plus favorable pour la santé humaine que le malathion (i.e. pas d'alerte CMR¹⁵) semblerait ainsi plus « facilement » recommandable. Il est noté toutefois, que ces associations seraient en revanche susceptibles d'impacter l'environnement, au vu du profil de danger écotoxicologique de certaines substances actives.

¹² Départements et régions d'outremer français : Guadeloupe, Guyane, Martinique, Mayotte, la Réunion

¹³ Organisation mondiale de la santé

¹⁴ Centre international de recherche sur le cancer

¹⁵ CMR : cancérigène, mutagène, reprotoxique

L'Anses souligne que la résistance « sociétale » (au malathion) est un aspect qui sort du champ des compétences de l'Anses.

Un expert avait transmis en préparation de la discussion du jour, deux publications faisant état d'alertes sur le potentiel perturbateur endocrinien (axe thyroïdien) du pyriproxyfène (approuvé au niveau européen en tant que substance active biocide de TP18). L'expert rapporteur indique que le caractère perturbateur endocrinien du pyriproxyfène n'est pas avéré à ce jour. L'Anses partage cet avis, indiquant que le pyriproxyfène n'est pas considéré comme perturbateur endocrinien (à ce jour) au regard du règlement biocide, et que les publications fournies s'appuient sur des tests *in vitro*. L'Anses ajoute cependant, que lors du renouvellement de l'approbation de la substance active au titre du BPR, le caractère perturbateur endocrinien de cette substance sera évalué sur la base des données scientifiques les plus récentes.

L'expert rapporteur souligne que recommander dans l'avis, telle ou telle association de substances actives en contexte épidémique, pourrait être interprété comme favoriser tel ou tel fabricant de produit insecticide. Au final, **il est donc conclu en séance de ne pas recommander telle ou telle substance active ou association en particulier, mais de recommander dans l'avis :**

- **la mise en œuvre d'un plan de surveillance de la résistance (PSIR) sur l'ensemble du territoire français afin de déterminer le niveau de risque de résistance identifié (RiR) sur un territoire donné et garantir une réponse rapide et adaptée en cas d'émergence et/ou de développement de résistances** (recommandation issue du rapport de l'Anses à l'étape 1).
- **la mise en œuvre de tests biologiques pour sélectionner la ou les substances d'intérêt pour une utilisation en LAV, dans un contexte épidémique/territoire spécifique.**

Conclusions

Les derniers points ouverts de l'avis ayant été discutés et clos en séance, le **CES est appelé à se prononcer sur les conclusions finalisées de l'avis présenté par l'Anses.**

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

A l'unanimité des experts présents, **le CES valide les conclusions de l'avis relatif à la saisine « Résistance LAV » (Etape 2).**

George DE SOUSA

Président du CES « Substances et produits biocides »