

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

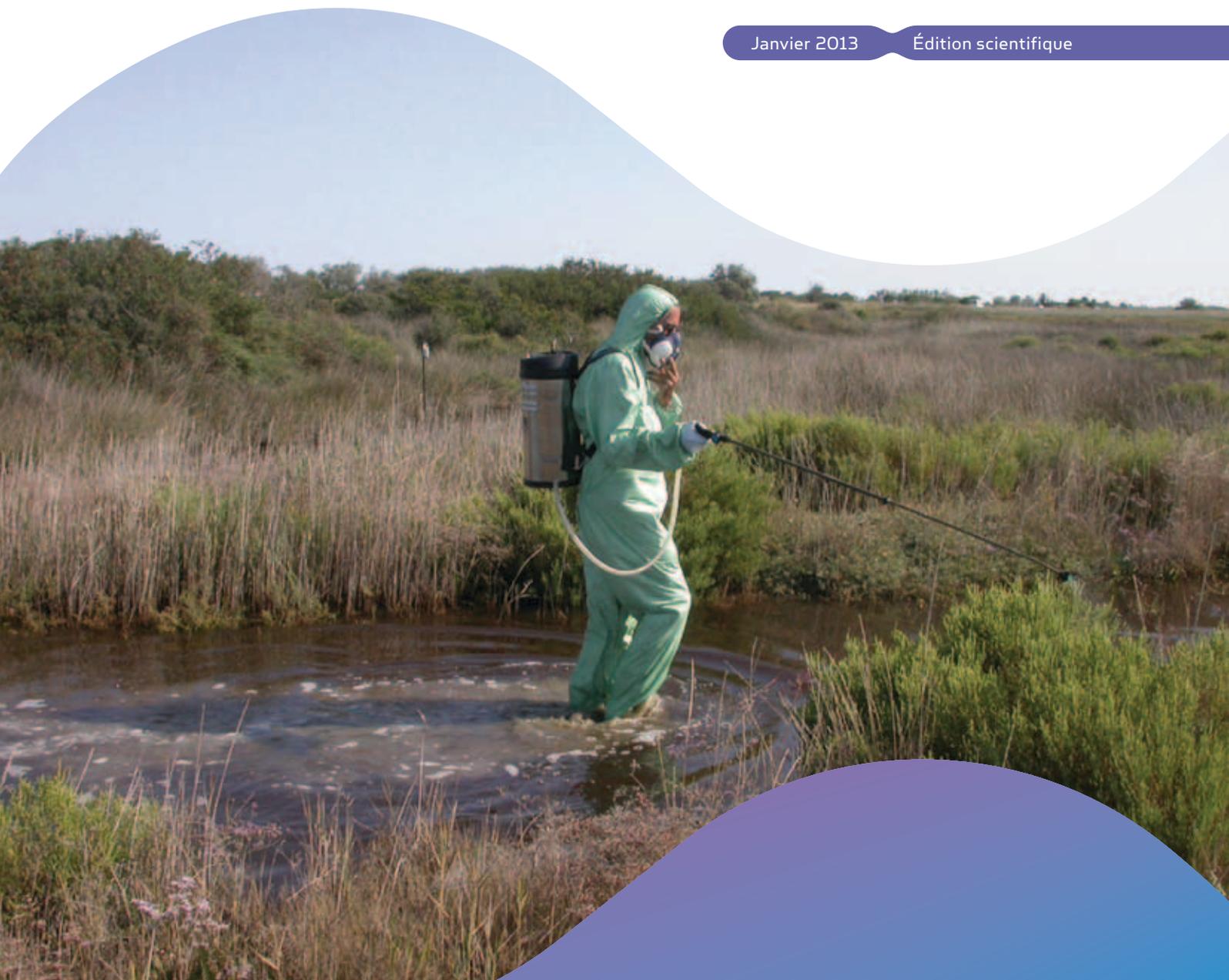


Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (LAV)

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2013

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (LAV)

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2013

Édition scientifique

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à la recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte
antivectorielle (Classement des 32 substances actives sélectionnées par l'analyse
multicritère SIRIS en trois classes selon le niveau de connaissances sur leur
efficacité contre les moustiques)**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 3 juin 2009 par les ministères chargés de l'écologie, de la santé et du travail, afin de sélectionner des substances actives potentiellement intéressantes pour une utilisation en lutte antivectorielle (LAV). En réponse à cette saisine, l'Anses a proposé, sur la base d'une analyse multicritère combinant toxicité, écotoxicité, exposition et devenir environnemental, dont la démarche et les résultats sont détaillés dans un avis et un rapport publiés en janvier 2012, une sélection de 32 substances actives.

Le 3 février 2012, les ministères ont saisi l'Anses afin que ces 32 substances soient classées en trois catégories :

- celles pour lesquelles les connaissances et données actuelles sont suffisamment robustes et étayées pour envisager une utilisation en LAV à court terme (zéro à un an) ;
- celles pour lesquelles les connaissances et données actuelles doivent être renforcées sur un ou plusieurs critères d'efficacité, de toxicité ou d'écotoxicité pour envisager une utilisation en LAV à moyen terme (un à quatre ans) ;
- celles pour lesquelles les connaissances et données actuelles doivent être renforcées sur l'ensemble des critères d'efficacité, de toxicité et d'écotoxicité pour envisager une utilisation en LAV à long terme (quatre ans et plus).

Une des finalités de ce classement vise à orienter les travaux de recherche en vue d'accélérer la mise sur le marché de produits biocides utilisables en LAV.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le contexte actuel de réémergence des maladies vectorielles (paludisme en Guyane et à Mayotte, dengue dans les départements français d'Amérique, à La Réunion et dans la région Pacifique, le chikungunya dans l'Océan Indien, premiers cas autochtones de chikungunya et de dengue en métropole), due notamment aux changements climatiques et à la globalisation des échanges, la LAV, et notamment sa composante biocide, revêt un enjeu crucial. Avec l'avènement de la réglementation européenne biocides, le retrait progressif de substances actives fait qu'actuellement en France, les programmes de LAV ont essentiellement recours à une substance active larvicide, le *Bti*, et une substance active adulticide, la deltaméthrine. Aussi, des cas de résistance à la deltaméthrine, et plus généralement aux pyréthrinoïdes, sont maintenant observés dans différentes régions françaises. Pour ce qui concerne le *Bti*, des études récentes décrivent des cas de résistance chez des souches de moustiques sélectionnées en laboratoire. Ces résistances confèrent aux organismes qui les développent une moindre sensibilité aux produits, ayant pour conséquence de diminuer l'efficacité des traitements. Conséquemment, pour être efficace, et ce durablement, la lutte biocide doit s'appuyer sur l'utilisation alternée de substances actives agissant sur des cibles différentes. La recherche de nouvelles substances actives efficaces et présentant une moindre toxicité pour la santé humaine et l'environnement est donc cruciale.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

■ Organisation générale

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Insecticides de lutte antivectorielle ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques les 16 février, 12 avril, 10 mai, 14 juin et 12 juillet 2012. Ils ont été adoptés par le CES « Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides » réuni le 12 juillet 2012.

■ Démarche suivie des travaux d'expertise

L'approche multicritère de type SIRIS, pertinente pour l'analyse des 32 substances nécessitait des développements spécifiques dont la mise au point était peu compatible avec les délais requis du traitement de la saisine. Aussi, il a été décidé de répartir les 32 substances actives dans les trois classes en recourant aux jugements d'experts. Pour ce faire, les règles de décision suivantes ont été appliquées :

- classe A : substances pour lesquelles l'efficacité sur moustiques est connue et sont ou ont été utilisées en LAV selon les statistiques 2009 du WHOPES (*World Health Organization Pesticide Evaluation Scheme*) ;
- classe B : substances pour lesquelles l'efficacité sur moustiques est connue à titre expérimental mais qui n'ont pas été utilisées en LAV selon les statistiques 2009 du WHOPES ;
- classe C : substances pour lesquelles l'efficacité est connue sur d'autres espèces de diptères mais qui reste à déterminer sur moustiques.

Le niveau de connaissances sur l'efficacité a été déterminé sur avis d'experts pour toutes les substances sauf pour le formothion qui a nécessité la consultation des bases de données bibliographiques Scopus et Pubmed.

Pour les substances actives des classes A et B, les experts se sont positionnés sur leur utilisation en tant que larvicide ou adulticide selon leur activité biologique. Pour les substances actives de la classe A, qui sont les mieux documentées, il a même été possible, au vu de leur profil d'efficacité et de toxicité, de préciser si leur utilisation était plutôt à envisager en traitement de gîtes larvaires naturels ou de gîtes « hors sol » (petites collections d'eau (coupelles, jardinières, vases, fûts...), regards, vides sanitaires, fosses septiques, bouches d'égout, fossés, lagunages de stations d'épuration, zones permanentes, ...) pour les larvicides, et en traitement spatial ou résiduel pour les adulticides. A l'inverse, pour les substances actives de la classe C, qui sont les moins bien documentées, il n'a souvent pas été possible de prédéterminer une substance active à un usage larvicide ou adulticide, au motif que l'activité biologique sur moustiques reste encore peu ou pas documentée.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Ces conclusions et cette analyse s'appuient sur le rapport « Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle – Classement des 32 substances actives sélectionnées par l'analyse multicritère SIRIS en trois classes selon le niveau de connaissances sur leur efficacité contre les moustiques ».

■ Classement des 32 substances actives

Pour mettre en œuvre une stratégie optimale de prévention du développement des résistances chez les vecteurs, il importe de disposer d'un large panel de substances actives avec des modes d'action diversifiés, en alternant ou éventuellement en associant les substances actives utilisées. Par ailleurs, le type de formulation sous lequel pourra être proposée une (ou des) substance(s) active(s) et les modalités de son application *lato sensu* doivent être d'emblée pris en compte lors de l'évaluation du risque envers l'homme et l'environnement. C'est une condition nécessaire pour garantir la durabilité de l'efficacité des substances actives. C'est la raison pour laquelle des substances dont le profil toxicologique est moins favorable ou qui présentent des cas de résistance ont été conservées dans le classement proposé. L'utilisation de ces substances serait alors réservée à des traitements ponctuels, en cas de crise épidémique par exemple, et non systématiques.

Les 32 substances actives sélectionnées par l'analyse SIRIS, réalisée au cours d'une précédente expertise collective, ont été classées selon le niveau de connaissances actuel sur leur efficacité contre les moustiques (cf. Tableau 1). Dans la classe A, les substances actives sont suffisamment connues pour pouvoir être ordonnées par jugements d'experts selon leur intérêt, en prenant en compte l'efficacité, la toxicité, l'écotoxicité, les usages, la disponibilité sur le marché, etc. En revanche, dans les classes B et C, l'ordre de présentation ne doit pas être interprété comme une hiérarchie. Les substances y sont listées par ordre alphabétique. En outre, à partir des informations collectées sur leur statut réglementaire, les substances actives encore soutenues (autorisées ou en cours d'évaluation) ont été indiquées (cf. Tableau 2, en annexe).

Tableau 1 : Classement des 32 substances actives en trois classes selon le niveau de connaissances sur l'efficacité sur moustiques

Classe A				Classe B		Classe C	
Larvicides		Adulticides		Larvicides	Adulticides	Larvicides	Adulticides
Gîtes naturels	Gîtes « hors sol »	Spatial	Résiduel				
<i>Bti*</i> (+ <i>Bs*</i>)	<i>Bti*</i> (+ <i>Bs*</i>)	Deltaméthrine*	Deltaméthrine*	Cyromazine*	Alléthrine*	Dicyclanil	-
Pyriproxifène*	Diflubenzuron*	Malathion	Malathion	Imidaclopride*	Dinotefuran*	Hydroprène	
Téméphos**	Spinosad*		Fenthion		Imidaclopride*	Spinetoram	
	Pyriproxifène*		Chlorpyrifos-méthyle		Indoxacarbe*	Acétamipride*	
	Téméphos**		Bendiocarbe*			Chlorantraniliprole	
	Triflumuron*					Clothianidine*	
	Chlorpyrifos-méthyle					Cycloprothrine	
						Ethiprole	
						Formothion	
						Imiprothrine*	
						Métaflumizone	
						Nitenpyram	
						Silafluofen	
						Thiaclopride	
						Thiamethoxam*	

* autorisée ou en cours d'évaluation dans le cadre de la réglementation européenne biocides

** peut éventuellement bénéficier d'une dérogation d'utilisation jusqu'en 2014

La classe A réunit les substances actives déjà bien connues en LAV au niveau mondial, pour lesquelles les connaissances et données actuelles sont suffisamment robustes et étayées pour envisager une utilisation en LAV à court terme (zéro à un an). Les critères pour la classe A sont une efficacité connue sur moustiques et une utilisation actuelle ou passée en LAV. Certaines de ces substances actives n'ont encore jamais été utilisées en France.

Les classes B et C incluent des substances actives plus inédites en LAV qui présentent l'intérêt de prendre en compte de nouveaux modes d'action. Les critères d'inclusion dans ces deux classes étaient respectivement une efficacité sur moustiques connue seulement à titre expérimental ou connue seulement sur d'autres espèces de diptères. Ce sont donc les substances pour lesquelles les connaissances et données actuelles doivent être renforcées sur un ou plusieurs critères d'efficacité, de toxicité ou d'écotoxicité pour envisager une utilisation en LAV à moyen terme (classe B : un à quatre ans) ou long terme (classe C : quatre ans et plus).

Ces classements (en particulier classes B et C) n'augurent en rien de l'usage qui pourrait en découler. La nécessité d'évaluer, outre l'efficacité biologique, les effets tant pour la santé de l'applicateur, de la population que sur les compartiments de l'environnement restent incontournables.

Dans le cadre de ces travaux d'expertise, aucune des 32 substances actives n'a fait l'objet d'une évaluation complète de l'efficacité et des risques. Il ne s'agit donc pas de la liste des substances actives recommandées pour une utilisation en LAV mais bien d'une liste des substances actives les plus prometteuses, sur lesquelles doivent se concentrer les efforts d'incitation auprès des industriels et d'encouragement de la recherche. D'ailleurs, l'évaluation de deux d'entre elles dans le cadre réglementaire européen biocides a conduit

à des risques inacceptables pour l'environnement quant à leur utilisation en LAV. Autrement dit, le fait qu'une substance active figure dans la sélection de l'analyse SIRIS ne préjuge en rien de l'issue de l'évaluation réglementaire.

■ **Recommandations pour la recherche**

- L'efficacité sur les moustiques

Une substance active peut démontrer une efficacité en conditions expérimentales de laboratoire mais se révéler en deçà des attentes en conditions opérationnelles de terrain. Aussi, pour les substances actives de la classe B, il conviendra de confirmer sur le terrain l'efficacité observée en laboratoire. L'efficacité contre les moustiques des substances actives de la classe C n'a pas encore été étudiée. Elle est pour le moment supposée potentielle du fait d'une activité sur d'autres espèces de diptères. Une large batterie d'essais de toutes ces molécules sur les quatre moustiques d'intérêt majeur en santé publique (*A. gambiae*, *C. quinquefasciatus*, *A. aegypti* et *A. albopictus*) est à envisager sur les larves et les adultes de chacune de ces espèces.

- Les associations de substances actives

Les associations de substances doivent être discutées dans le cadre des stratégies d'utilisation. Elles peuvent permettre d'accroître l'efficacité des traitements et/ou réduire les doses appliquées. En outre, ces associations de substances actives pourraient permettre de surmonter le problème de sélection de vecteurs résistants. Toutefois, elles peuvent également accroître la toxicité des substances actives. Un mélange de deux molécules doit donc être considéré comme un composé totalement nouveau et donc satisfaire aux exigences toxicologiques et écotoxicologiques avant d'être utilisé dans la lutte contre les moustiques.

- Les propriétés toxicologiques, écotoxicologiques et physicochimiques

La sélection des 32 substances retenues a principalement pris en compte les effets de toxicité/écotoxicité aiguë car ce sont ceux qui sont le mieux documentés. La caractérisation des effets chroniques demande à être approfondie, substance par substance, car elle est moins bien renseignée. La réalisation d'une évaluation des risques et de l'efficacité liée à l'utilisation d'une substance insecticide sera, dans tous les cas, nécessaire en fonction du contexte local et de la stratégie de LAV envisagée par le gestionnaire des risques, au cas par cas.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Lutte antivectorielle, insecte vecteur, *Culicidae*, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Anopheles*, *Culex*, arbovirus, paludisme, insecticide, biocide, substance active, larvicide, adulticide, SIRIS.

ANNEXE

Tableau 2 : Statut des 32 substances actives dans le cadre de la réglementation européenne biocides au 21 novembre 2012

Substance active	Statut réglementaire
<i>Bti</i>	Directive d'inclusion (2011/78/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que TP18
<i>Bs</i>	Post-TM (premières discussions au TM de juin 2011), en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR
Pyriproxifène	Vote au <i>Standing committee</i> de septembre 2012 : inclusion à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que TP18
Téméphos	Non notifié mais bénéficie d'une dérogation d'usage essentiel jusqu'au 14 mai 2014 (décision 2011/48/UE)
Diflubenzuron	Vote au <i>Standing committee</i> de septembre 2012 : inclusion à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que TP18
Spinosad	Directive d'inclusion (2010/72/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que TP18
Triflumuron	Post-TM (premières discussions au TM d'octobre 2011), en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR, 2 ^{ème} passage au TM de juin 2012 (sections ENV et TOX)
Chlorpyrifos-méthyle	Non notifié
Deltaméthrine	Directive d'inclusion (2011/81/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que TP18
Malathion	Non notifié
Fenthion	Non notifié
Bendiocarbe	Directive d'inclusion (2012/3/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que TP18
Cyromazine	Post-TM (premières discussions au TM de juin 2012 ; en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR)
Alléthrine	Pré-TM en attente de publication du <i>first draft</i> CAR
Dinotefuran	Substance nouvelle en cours d'évaluation ; dossier déposé au Royaume-Uni qui a été déclaré recevable en juin 2012
Imidaclopride	Directive d'inclusion (2011/69/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que TP18
Indoxacarbe	Directive d'inclusion (2009/87/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que TP18
Dicyclanil	Non notifié
Hydroprène	Substance ayant été notifiée mais aucun dossier n'ayant été déposé, a fait l'objet d'une décision de non-inclusion (décision 2007/565/CE)
Spinetoram	Non notifié
Acétamipride	Pré-TM (<i>first draft</i> CAR publié ; en période de commentaires jusqu'au 11/08/2012), RCOM TOX avec échanges bilatéraux en octobre 2012
Chlorantraniliprole	Non notifié
Clothianidine	Post-TM (dernières discussions au TM de juin 2010, en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR), consultations des Etats membres en mars 2011
Cycloprothrine	Non notifié
Ethiprole	Non notifié
Formothion	Non notifié
Imiprothrine	Pré-TM (<i>first draft</i> CAR publié ; en attente jusqu'au 29/12/2012 de la réponse de l'Etat membre rapporteur aux Etats membres qui ont fait des commentaires), passage au TM de mars 2011 en point d'information (pas de validation)
Métaflumizone	Non notifié
Nitenpyram	Non notifié
Silafluofen	Non notifié
Thiaclopride	Non notifié
Thiaméthoxam	Vote au <i>Standing committee</i> de septembre 2012 : inclusion à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que TP18

Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle

**Classement des 32 substances actives sélectionnées par l'analyse multicritère SIRIS en
trois classes selon le niveau de connaissances sur leur efficacité contre les moustiques**

**Saisine 2012-SA-0028
Suite de la saisine « Insecticides de LAV »
2009-SA-0338**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé
« Évaluation des risques liés aux substances et produits biocides »**

**Groupe de travail
« Insecticides de LAV »**

Juillet 2012

Mots clés

Lutte antivectorielle, insecte vecteur, *Culicidae*, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Anopheles*, *Culex*, arbovirus, paludisme, insecticide, biocide, substance active, larvicide, adulticide, SIRIS.

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Laurent LAGADIC – Directeur de Recherche (Institut national de la recherche agronomique) – Spécialité : écotoxicologie.

Membres

M. Frédéric DARRIET – Ingénieur d'étude (Institut de recherche pour le développement) – Spécialité : entomologie médicale.

M. Robert DELORME – Retraité (Institut national de la recherche agronomique) – Spécialité : insecticides.

M. James DEVILLERS – Directeur (Centre de traitement de l'information scientifique) – Spécialités : écotoxicologie, modélisation.

M. Jean-Philippe JAEG – Maître de conférences (Institut national polytechnique de Toulouse / Ecole nationale vétérinaire de Toulouse) – Spécialité : toxicologie.

M. Christophe LAGNEAU – Directeur recherche et développement (Entente interdépartementale pour la démoustication du littoral méditerranéen) – Spécialité : méthodes de contrôle des moustiques nuisants.

M. Bruno LAPIED – Professeur des universités (Université d'Angers, Institut national de la recherche agronomique) – Spécialité : neurophysiologie.

Mme Françoise QUINIOU – Retraîtée (Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer) – Spécialité : écotoxicologie.

M. André YEBAKIMA – Chef de service (Centre de démoustication / Lutte antivectorielle – Conseil général et Agence régionale de santé de La Martinique) – Spécialité : lutte antivectorielle.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Evaluation des risques liés aux produits biocides » – 12 juillet 2012

Président

M. Armand LATTES – Professeur émérite de chimie de l'université Paul Sabatier de Toulouse.

Membres

Mme Geneviève ARZUL – Retraitée (Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer) – Spécialité : écotoxicologie.

M. Pierre-Marie BADOT - Professeur de biologie de l'université de Franche-Comté, Directeur adjoint du Laboratoire Unité mixte de recherche 6249. Université de Franche-Comté. Centre national de la recherche scientifique.

M. Jean-Marc BERJEAUD – Enseignant chercheur. Maître de conférences. Laboratoire de chimie et microbiologie de l'eau. Université de Poitiers.

M. Jean-Christophe CAHUZAC – Responsable de la section produits chimiques, biocides et substances dangereuses. Ingénieur des laboratoires du Ministère des finances. Service commun des laboratoires.

M. Emmanuel COMOY – Chef de laboratoire. Chercheur vétérinaire. Commissariat à l'énergie atomique.

M. Denis DE LA BROISE – Enseignant chercheur. Maître de conférences, Habilitation à diriger des recherches. Université de Bretagne occidentale.

M. Robert DELORME – Retraité (Institut national de la recherche agronomique) – Spécialité : insecticides.

M. Georges DE SOUSA – Ingénieur de recherches. Toxicologue. Institut national de la recherche agronomique.

M. James DEVILLERS – Directeur (Centre de traitement de l'information scientifique) – Spécialités : écotoxicologie, modélisation.

M. Philippe HARTEMANN – Professeur, médecine. Directeur du département Environnement et santé publique, Faculté de médecine de Nancy.

M. Jean-Philippe JAEG – Maître de conférences (Institut national polytechnique de Toulouse / Ecole nationale vétérinaire de Toulouse) – Spécialité : toxicologie.

M. Claude JOIRIS – Professeur émérite. Université de Bruxelles.

M. Pierre MARIS - Docteur en pharmacie et en sciences pharmaceutiques, directeur adjoint du laboratoire d'études vétérinaires sur les médicaments et les désinfectants de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

M. Maurice MILLET – Professeur des universités. Docteur en chimie physique. Laboratoire des matériaux, surfaces et procédés pour la catalyse (Unité mixte de recherche 7515), Equipe de physico-chimie de l'atmosphère. Université Strasbourg I / Centre national de la recherche scientifique.

Mme Laurence GAMET-PAYRASTRE – Toxalim research centre in food toxicology, Institut national de la recherche agronomique.

Mme Françoise QUINIOU – Retraitée (Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer) – Spécialité : écotoxicologie.

M. Vincent RICHARD – Ingénieur de prévention. Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi Haute-Normandie.

Mme Christine ROQUES – Professeur. Laboratoire de microbiologie industrielle. Université Paul Sabatier de Toulouse.

M. Bernard SILLION - Docteur de chimie organique. Directeur de recherche et collaborateur bénévole Centre national de la recherche scientifique. Service central d'analyses de Solaize.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Ohri YAMADA – Direction de l'évaluation des risques – Unité Evaluation des risques liés à l'air.

Secrétariat administratif

Mme Sophia SADDOKI – Direction de l'évaluation des risques.

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	7
Sigles et abréviations	14
Liste des tableaux	15
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	16
1.1 Contexte.....	16
1.2 Objet de la saisine.....	18
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre	18
1.4 Rappel du périmètre des travaux d'expertise	18
1.5 Rappel de la démarche ayant conduit à la sélection des 32 substances actives	19
2 Classement des 32 substances actives	21
2.1 Démarche.....	21
2.2 Résultats	21
2.3 Discussion	25
3 Conclusions du groupe de travail	27
3.1 Classement des 32 substances actives.....	27
3.2 Recommandations pour la recherche.....	28
4 Bibliographie.....	29
4.1 Publications.....	29
4.2 Normes.....	31
4.3 Législation et réglementation.....	31
ANNEXES	32
Annexe 1 : Lettre de saisine.....	33
Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport.....	35
Annexe 3 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts.....	36

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

Présentation de la question posée

L'Anses a été saisie le 3 juin 2009 par les ministères chargés de l'écologie, de la santé et du travail, afin de sélectionner des substances actives potentiellement intéressantes pour une utilisation en lutte antivectorielle (LAV). En réponse à cette saisine, l'Anses a proposé, sur la base d'une analyse multicritère combinant toxicité, écotoxicité, exposition et devenir environnemental, dont la démarche et les résultats sont détaillés dans un rapport remis en novembre 2011, une sélection de 32 substances actives.

Le 3 février 2012, les ministères ont à nouveau saisi l'Anses afin que ces 32 substances soient classées en trois catégories :

- celles pour lesquelles les connaissances et données actuelles sont suffisamment robustes et étayées pour envisager une utilisation en LAV à court terme (zéro à un an) ;
- celles pour lesquelles les connaissances et données actuelles doivent être renforcées sur un ou plusieurs critères d'efficacité, de toxicité ou d'écotoxicité pour envisager une utilisation en LAV à moyen terme (un à quatre ans) ;
- celles pour lesquelles les connaissances et données actuelles doivent être renforcées sur l'ensemble des critères d'efficacité, de toxicité et d'écotoxicité pour envisager une utilisation en LAV à long terme (quatre ans et plus).

Une des finalités de ce classement est de permettre d'orienter les travaux de recherche en vue d'accélérer la mise sur le marché de produits biocides utilisables en LAV.

Contexte scientifique

Dans le contexte actuel de réémergence des maladies vectorielles (paludisme en Guyane et à Mayotte, dengue dans les départements français d'Amérique, à La Réunion et dans la région Pacifique, le chikungunya dans l'Océan Indien, premiers cas autochtones de chikungunya et de dengue en métropole), due notamment aux changements climatiques et à la globalisation des échanges, la LAV, et notamment sa composante biocide, revêt un enjeu crucial. Avec l'avènement de la réglementation européenne biocides, le retrait progressif de substances actives fait qu'actuellement en France, les programmes de lutte s'organisent essentiellement autour d'une substance active larvicide (le *Bti*) et d'une substance active adulticide (la deltaméthrine). Aussi, des cas de résistance à la deltaméthrine, et plus généralement aux pyréthrinoïdes, sont maintenant observés dans différentes régions françaises. Pour le *Bti*, des études récentes décrivent des cas de résistance chez des souches de moustiques sélectionnées en laboratoire. Ces résistances confèrent aux organismes qui les développent une moindre sensibilité aux produits, ayant pour conséquence de diminuer l'efficacité des traitements. Conséquemment, pour être efficace, et ce durablement, la lutte biocide doit s'appuyer sur l'utilisation alternée de substances actives agissant sur des cibles différentes. La recherche de nouvelles substances actives efficaces et présentant une moindre toxicité pour la santé humaine et l'environnement est donc cruciale.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au Comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides ». Pour la réalisation des travaux d'expertise,

ce dernier a mandaté le groupe de travail (GT) « Insecticides de LAV », qui avait œuvré dans le cadre de la première saisine.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Le GT s'est réuni lors de trois séances de travail collectif (2 avril, 2 mai et 1er juin 2012), entrecoupées de périodes au cours desquelles les experts ont été amenés à travailler sur la collecte et la mise en forme d'informations, et la relecture des documents produits par certains d'entre eux ou par l'ensemble du groupe. Indépendamment des séances de travail, les échanges ont été nombreux, par email ou téléphone.

Description de la méthode

Au vu du temps imparti pour répondre à la seconde saisine, l'idée de refaire une analyse multicritère de type SIRIS (Système d'intégration des risques par interaction des scores) sur les 32 substances actives en essayant de combler les manques qui ont éventuellement pu pénaliser les scores de certaines d'entre elles et en ajoutant, si besoin est, d'autres critères, a été jugée non judicieuse et rapidement abandonnée. Il a donc été décidé de répartir les 32 substances actives dans les trois classes en recourant aux jugements d'experts. Pour ce faire, les règles de décisions suivantes ont été appliquées :

- classe A : substances dont l'efficacité sur moustiques est connue et sont ou ont été utilisées en LAV selon les statistiques 2009 du WHOPES (*World Health Organization Pesticide Evaluation Scheme*) ;
- classe B : substances dont l'efficacité sur moustiques est connue à titre expérimental mais qui n'ont pas été utilisées en LAV selon les statistiques 2009 du WHOPES ;
- classe C : substances dont l'efficacité est connue sur d'autres espèces de diptères mais qui reste à déterminer sur moustiques.

Le niveau de connaissances sur l'efficacité a été déterminé sur avis d'experts pour toutes les substances sauf pour le formothion qui a nécessité la consultation des bases de données bibliographiques Scopus et Pubmed.

Pour les substances actives des classes A et B, les experts se sont positionnés sur leur utilisation en tant que larvicide ou adulticide selon leur activité biologique. Pour les substances actives de la classe A, qui sont les mieux documentées, il a même été possible, au vu de leur profil d'efficacité et de toxicité, de préciser si leur utilisation était plutôt à envisager en traitement de gîtes larvaires naturels ou de gîtes « hors sol » (petites collections d'eau (coupelles, jardinières, vases, fûts...), regards, vides sanitaires, fosses septiques, bouches d'égout, fossés, lagunages de stations d'épuration, zones permanentes, ...) pour les larvicides, et en traitement spatial ou résiduel pour les adulticides. A l'inverse, pour les substances actives de la classe C, qui sont les moins bien documentées, il n'a souvent même pas été possible de prédestiner une substance active pour un usage larvicide ou adulticide, tant l'activité biologique sur moustiques reste encore inconnue.

Conclusions et recommandations de l'expertise collective

Le CES « Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides » a adopté les travaux d'expertise collective ainsi que ses conclusions et recommandations, objets du présent rapport lors de sa séance du 12 juillet 2012 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

• Classement des 32 substances actives

Au préalable, il convient de rappeler qu'il est important de disposer d'un large panel de substances actives avec des modes d'actions diversifiés pour pouvoir mettre en œuvre une stratégie préventive du développement des résistances par les vecteurs en alternant (ou éventuellement en associant) les substances actives utilisées. Par ailleurs, le type de formulation sous lequel pourra être proposée une (ou des) substance(s) active(s) et les modalités de son application *lato sensu* doivent être d'emblée pris en compte lors de l'évaluation du risque envers l'homme et l'environnement. C'est une nécessité pour garantir la durabilité de l'efficacité des substances actives. C'est la raison pour laquelle des substances dont le profil toxicologique est moins favorable ou qui présentent des cas de résistance ont été conservées dans le classement proposé. L'utilisation de ces substances serait alors réservée à des traitements ponctuels, en cas de crise épidémique par exemple, et non systématiques.

Les 32 substances actives sélectionnées par l'analyse SIRIS, réalisée au cours d'une précédente expertise collective, ont été classées selon le niveau de connaissances actuel sur leur efficacité contre les moustiques (Tableau 1). Dans la classe A, les substances actives sont suffisamment connues pour pouvoir être ordonnées par jugements d'experts selon leur intérêt, en prenant en compte l'efficacité, la toxicité, l'écotoxicité, les usages, la disponibilité sur le marché, etc. En revanche, l'ordre de présentation ne doit pas être interprété comme une hiérarchie dans les classes B et C, où les substances sont listées par ordre alphabétique. En outre, à partir des informations collectées sur leur statut réglementaire, les substances actives encore soutenues (autorisées ou en cours d'évaluation) ont été indiquées (détails dans le Tableau 2 en annexe).

Tableau 1 : classement des 32 substances actives en trois classes selon le niveau de connaissances sur l'efficacité sur moustiques

Classe A				Classe B		Classe C	
Larvicides		Adulticides		Larvicides	Adulticides	Larvicides	Adulticides
Gîtes naturels	Gîtes « hors sol »	Spatial	Résiduel				
<i>Bti</i> * (+ <i>Bs</i> *)	<i>Bti</i> * (+ <i>Bs</i> *)	Deltaméthrine*	Deltaméthrine*	Cyromazine*	Alléthrine*	Dicyclanil	-
Pyriproxyfène*	Diflubenzuron*	Malathion	Malathion	Imidaclopride*	Dinotefuran*	Hydroprène	
Téméphos**	Spinosad*		Fenthion		Imidaclopride*	Spinetoram	
	Pyriproxyfène*		Chlorpyrifos-méthyle		Indoxacarbe*	Acétamipride*	
	Téméphos**		Bendiocarbe*			Chlorantraniliprole	
	Triflumuron*					Clothianidine*	
	Chlorpyrifos-méthyle					Cycloprothrine	
						Ethiprole	
						Formothion	
						Imiprothrine*	
						Métaflumizone	
						Nitenpyram	
						Silafluofen	
						Thiaclopride	
						Thiamethoxam*	

* autorisée ou en cours d'évaluation dans le cadre de la réglementation européenne biocides

** peut éventuellement bénéficier d'une dérogation d'utilisation jusqu'en 2014

Dans la classe A se retrouvent des substances actives déjà bien connues en LAV au niveau mondial, même si certaines d'entre elles n'ont encore jamais été utilisées en France. Pour cause,

les critères pour la classe A sont une efficacité sur moustiques connue et une utilisation actuelle ou passée en LAV. Ce sont donc les substances pour lesquelles les connaissances et données actuelles sont suffisamment robustes et étayées pour envisager une utilisation en LAV à court terme (zéro à un an).

Les classes B et C incluent des substances actives plus inédites en LAV qui présentent l'intérêt de prendre en compte de nouveaux modes d'action. Les critères d'inclusion dans ces deux classes étaient respectivement une efficacité sur moustiques connue seulement à titre expérimental ou connue seulement sur d'autres espèces de diptères. Ce sont donc les substances pour lesquelles les connaissances et données actuelles doivent être renforcées sur un ou plusieurs critères d'efficacité, de toxicité ou d'écotoxicité pour envisager une utilisation en LAV à moyen terme (classe B : un à quatre ans) ou long terme (classe C : quatre ans et plus).

Ces classements (en particulier classes B et C) n'augurent en rien de l'usage qui pourrait en découler. La nécessité d'évaluer, outre l'efficacité biologique, les effets tant pour la santé de l'applicateur, de la population que sur les compartiments de l'environnement restent bien entendu incontournables.

Dans le cadre de ces travaux d'expertise, aucune des 32 substances actives n'a fait l'objet d'une évaluation complète de l'efficacité et des risques. Il ne s'agit donc pas de la liste des substances actives recommandées pour une utilisation en LAV mais bien d'une liste des substances actives les plus prometteuses, sur lesquelles doivent se concentrer les efforts d'incitation auprès des industriels et d'encouragement de la recherche. D'ailleurs, l'évaluation de deux d'entre elles dans le cadre réglementaire européen biocides a conduit à des risques inacceptables pour l'environnement quant à leur utilisation en LAV. Autrement dit, le fait qu'une substance active figure dans la sélection de l'analyse SIRIS ne préjuge en rien de l'issue de l'évaluation réglementaire.

• Recommandations pour la recherche

■ L'efficacité sur les moustiques

Une substance active peut démontrer une efficacité en conditions expérimentales de laboratoire mais se révéler en deçà des attentes en conditions opérationnelles de terrain. Aussi, pour les substances actives de la classe B, il conviendra de confirmer sur le terrain l'efficacité observée en laboratoire. L'efficacité contre les moustiques des substances actives de la classe C n'a pas encore été étudiée. Elle est pour le moment supposée potentielle du fait d'une activité sur d'autres espèces de diptères. Une large batterie d'essais de toutes ces molécules sur les quatre moustiques d'intérêt majeur en santé publique (*A. gambiae*, *C. quinquefasciatus*, *A. aegypti* et *A. albopictus*) est à envisager sur les larves et les adultes de chacune de ces espèces.

■ Les associations de substances actives

Les associations de substances doivent être discutées dans le cadre des stratégies d'utilisation. Elles peuvent permettre d'accroître l'efficacité des traitements et/ou réduire les doses appliquées ; en outre, elles pourraient permettre de surmonter le problème de sélection de résistants. Il faut toutefois rester prudent quant à l'utilisation des insecticides en mélange car cette stratégie de lutte ne doit pas compromettre les règles de sécurité inhérentes à l'utilisation des insecticides en santé publique. Un mélange de deux molécules doit être considéré comme un composé totalement nouveau et donc satisfaire aux exigences toxicologiques et écotoxicologiques avant d'être utilisé dans la lutte contre les moustiques.

■ Les propriétés toxicologiques, écotoxicologiques et physicochimiques

La sélection des 32 substances retenues a principalement pris en compte les effets de toxicité/écotoxicité aiguë car ce sont ceux qui sont le mieux documentés. La caractérisation des effets chroniques demande à être approfondie, substance par substance, car elle est moins bien renseignée. La réalisation d'une évaluation des risques et de l'efficacité liée à l'utilisation d'une substance insecticide sera, dans tous les cas, nécessaire.

Date de validation de la synthèse par le comité d'experts spécialisé : 12 juillet 2012

Au nom des experts du CES

« Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides »,



**le président du CES,
Armand LATTES**

Annexe

Tableau 2 : Statut des 32 substances actives dans le cadre de la réglementation européenne biocides au 12 juillet 2012

Substance active	Statut réglementaire
<i>Bti</i>	Directive d'inclusion (2011/78/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
<i>Bs</i>	Post-TM (premières discussions au TM de juin 2011), en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR
Pyriproxifène	Discussions finales à la réunion des Autorités compétentes de juillet 2012 / vote pour l'inclusion prévu au Comité permanent de septembre 2012
Téméphos	Non notifié mais bénéficie d'une dérogation d'usage essentiel jusqu'au 14 mai 2014 (décision 2011/48/UE)
Diflubenzuron	Discussions finales à la réunion des Autorités compétentes de juillet 2012 / vote pour l'inclusion prévu au Comité permanent de septembre 2012
Spinosad	Directive d'inclusion (2010/72/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
Triflumuron	Post-TM (premières discussions au TM d'octobre 2011), en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR
Chlorpyrifos-méthyle	Non notifié
Deltaméthrine	Directive d'inclusion (2011/81/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
Malathion	Non notifié
Fenthion	Non notifié
Bendiocarbe	Directive d'inclusion (2012/3/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
Cyromazine	Post-TM (premières discussions au TM de juin 2012 ; en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR)
Alléthrine	Pré-TM en attente de publication du <i>first draft</i> CAR
Dinotefuran	Substance nouvelle en cours d'évaluation ; dossier déposé au Royaume-Uni qui a été déclaré recevable en juin 2012
Imidaclopride	Directive d'inclusion (2011/69/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
Indoxacarbe	Directive d'inclusion (2009/87/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
Dicyclanil	Non notifié
Hydroprène	Substance ayant été notifiée mais aucun dossier n'ayant été déposé, a fait l'objet d'une décision de non-inclusion (décision 2007/565/CE)
Spinetoram	Non notifié
Acétamipride	Pré-TM (<i>first draft</i> CAR publié ; en période de commentaires jusqu'au 11/08/2012)

Substance active	Statut réglementaire
Chlorantraniliprole	Non notifié
Clothianidine	Post-TM (dernières discussions au TM de juin 2010, en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR)
Cycloprothrine	Non notifié
Ethiprole	Non notifié
Formothion	Non notifié
Imiprothrine	Pré-TM (<i>first draft</i> CAR publié ; en attente jusqu'au 29/12/2012 de la réponse de l'Etat membre rapporteur aux Etats membres qui ont fait des commentaires)
Métaflumizone	Non notifié
Nitenpyram	Non notifié
Silafluofen	Non notifié
Thiaclopride	Non notifié
Thiaméthoxam	Discussions finales à la réunion des Autorités compétentes de juillet 2012 : vote pour l'inclusion prévu au Comité permanent de septembre 2012

Sigles et abréviations

<i>Ace1^R</i>	Gène de résistance acétylcholinestérase 1
Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS	Agence régionale de santé
<i>Bs</i>	<i>Bacillus sphaericus</i>
<i>Bti</i>	<i>Bacillus thuringiensis var israelensis</i>
CAR	<i>Competent authority report</i>
CES	Comité d'experts spécialisé
CMR	Cancérogène, mutagène, reprotoxique
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DCJW	Decarbomethoxylated JW062
EID	Entente interdépartementale pour la démoustication
GCDPP	<i>Global Collaboration for Development of Pesticides for Public Health</i>
GT	Groupe de travail
IPHPW	<i>International Public Health Pesticides Workshop</i>
IRD	Institut de recherche pour le développement
IVCC	<i>Innovative Vector Control Consortium</i>
<i>Kdr</i>	<i>Knock-down resistance</i>
LAV	Lutte antivectorielle
NF	Norme française
PBO	Piperonyl butoxide
QSAR	<i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>
<i>Rdl</i>	Résistance à la dieldrine
SIRIS	Système d'intégration des risques par interaction des scores
TM	<i>Technical meeting</i>
TP	Type de produit
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>
WHOPES	<i>World Health Organization Pesticide Evaluation Scheme</i>

Liste des tableaux

Tableau 1 : Statut des 32 substances actives dans le cadre de la réglementation européenne biocides au 12 juillet 2012	22
Tableau 2 : Classement des 32 substances actives en trois classes selon le niveau de connaissances sur l'efficacité sur moustiques	24

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Depuis ces dix dernières années, les maladies vectorielles connaissent une recrudescence importante. En raison des changements climatiques et de la globalisation des échanges, elles représentent une problématique de santé émergente, voire ré-émergente, de dimension mondiale. En France, le paludisme est présent en Guyane et à Mayotte, la dengue dans les départements français d'Amérique, à La Réunion et dans les régions d'Océanie (POM ou Pays d'Outre-mer au sein de La République), le chikungunya dans l'Océan Indien. Indépendamment de ces situations d'endémisme concernant les régions ultra-marines, des cas autochtones de chikungunya et de dengue ont récemment été décrits en métropole où certains moustiques vecteurs, comme par exemple *Aedes albopictus*, se propagent (Gould *et al.*, 2010 ; La Ruhe *et al.*, 2010).

En l'absence de vaccins ou de traitements thérapeutiques efficaces, le recours à la lutte antivectorielle (LAV) reste le seul moyen de protéger les populations humaines et animales contre la transmission des agents pathogènes. Dans le cadre de l'expertise collégiale conduite par l'IRD en 2008-2009, la définition suivante de la LAV a été donnée : « *dans son acception la plus large, la LAV comprend la lutte et la protection contre les arthropodes hématophages (insectes et acariens), vecteurs d'agents pathogènes à l'homme et aux vertébrés, et leur surveillance. Elle inclut la lutte contre les insectes nuisants quand ces derniers sont des vecteurs potentiels ou lorsque la nuisance devient un problème de santé publique ou vétérinaire. La LAV s'appuie sur des méthodes qui diffèrent selon les vecteurs et selon les contextes épidémiologiques et socio-économiques. Elle inclut la lutte biocide, la lutte biologique, la lutte génétique, la protection individuelle, l'action sur l'environnement, l'éducation sanitaire, la mobilisation sociale et l'évaluation permanente de toutes ces méthodes. Son objectif est de contribuer, au côté d'autres actions de santé publique, à minimiser les risques d'endémisation ou d'épidémisation, à diminuer la transmission d'agents pathogènes par des vecteurs, à gérer les épidémies de maladies à vecteurs, le tout dans un cadre stratégique formalisé* » (Fontenille *et al.*, 2009).

Parmi les outils de LAV, les insecticides restent l'un des moyens essentiels, malgré les inconvénients liés à leur (éco)toxicité. La mise en application, au début des années 2000, de la directive européenne 98/8/CE a introduit l'obligation, pour les fabricants, de constituer et de soumettre auprès de la Commission Européenne, un dossier complet d'évaluation toxicologique, écotoxicologique et biologique de toutes les substances et tous les produits biocides commercialisés en Europe, en particulier ceux destinés à l'hygiène publique. Ces composés incluent les insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes, et donc notamment les insecticides utilisés en LAV. Le coût d'une telle démarche et les exigences en matière d'innocuité pour l'homme et l'environnement, traduisant les préoccupations sociétales en termes de danger potentiel sont tels que bon nombre de biocides, pourtant efficaces mais jugés inacceptables selon les critères actuels de risques, n'ont pas été soutenus et ont donc été retirés du marché. Cependant, s'il n'est pas accompagné d'un remplacement par des produits de substitution au profil (éco)toxicologique plus favorable, le retrait des produits existants conduit progressivement à la réduction du panel de molécules utilisables. Actuellement, en France, les traitements de LAV sont réalisés quasi-exclusivement avec le *Bti* contre les larves de moustiques et avec la deltaméthrine contre les moustiques adultes. Cette situation devient problématique dans la mesure où l'utilisation alternée de produits est nécessaire pour une lutte efficace, intégrant notamment une gestion opérationnelle de la résistance. Aussi, des cas de résistance aux pyréthrinoïdes ont été observés chez les vecteurs dans de nombreux territoires français. Pour ce

qui concerne le *Bti*, des études récentes décrivent l'acquisition d'une résistance à trois des quatre toxines chez des souches de moustiques sélectionnées en laboratoire (Paris *et al.*, 2011). Ces résistances confèrent aux organismes qui les développent une moindre sensibilité aux produits, ayant pour conséquence de diminuer l'efficacité des traitements.

La recherche d'alternatives aux insecticides aujourd'hui utilisés peut porter d'une part sur le développement de nouvelles molécules plus sélectives vis-à-vis des moustiques, et d'autre part sur l'utilisation de molécules déjà commercialisées pour d'autres usages (agricoles, vétérinaires,...), sous réserve, le cas échéant, de développer des formulations adaptées à la LAV.

Il est important de noter que, jusqu'à présent, à part le *Bti* et le *Bs*, aucune des molécules utilisées en LAV n'a été à l'origine développée spécifiquement pour cet usage : elles sont toutes issues du marché agricole et les exigences des usages agricoles sont différentes de celles liées à la LAV. En effet, les propriétés d'un insecticide utilisé sur des cultures sont généralement différentes de celles qui sont attendues d'un insecticide utilisé pour la LAV. L'absence de développement spécifique d'insecticides de LAV tient essentiellement au manque de rentabilité économique du marché de la LAV pour la très grande majorité des fabricants. Actuellement, c'est le recours au mécénat, comme par exemple celui de la Fondation Bill et Melinda Gates pour l'*Innovative Vector Control Consortium* (IVCC), qui permet le développement spécifique de produits pour la LAV. Les projets en cours à l'IVCC verront leur finalisation en 2020. Parmi les autres démarches de développement à long terme, on peut également citer les travaux de « *design* moléculaire » menés par la *Liverpool School of Tropical Medicine* et ceux portant sur les QSAR de l'USDA entre autres.

Dans l'attente de la disponibilité des insecticides en cours de développement pour la LAV, la recherche de molécules alternatives, parmi les produits déjà disponibles, pourrait permettre d'apporter rapidement des solutions opérationnelles au problème de l'alternance des produits. En 2006, l'Afsset avait déjà été saisie pour identifier et évaluer des substituts potentiels à la deltaméthrine et au *Bti*. A l'époque, sur la base d'une recherche bibliographique de l'IRD et de discussions avec des experts, le choix s'était porté sur le pyriproxyfène et le spinosad en tant que larvicides alternatifs, et sur le pyrèthre et le naled comme substituts potentiels pour les adulticides (Afsset 2007a, 2007b). L'Afsset avait conclu que le pyriproxyfène, le spinosad et le pyrèthre pouvaient présenter des intérêts pour la LAV dans certaines conditions alors que le naled était à proscrire du fait de sa toxicité élevée pour l'homme. Ces travaux ont été restitués le 10 septembre 2008 lors d'une journée d'échanges destinée à inciter les industriels à proposer de nouveaux produits. Bien que l'initiative de l'organisation d'un forum de discussions mêlant les différents acteurs (ministères, industriels, experts) ait été saluée, aucune nouvelle solution n'a été proposée.

La problématique de réduction du panel d'insecticides disponibles pour la LAV n'est pas propre à la France mais concerne l'ensemble des pays qui la pratique. Au niveau international, deux plates-formes et un programme méritent d'être cités :

- la *Global Collaboration for Development of Pesticides for Public Health* (GCDPP), coordonnée par le WHOPES, qui rassemble les différents acteurs intervenant dans la LAV (fabricants de pesticides, fabricants de matériel d'application, gouvernements, agences, laboratoires de recherche). Ce réseau international est un forum d'échanges d'informations et d'idées sur le développement des pesticides pour la LAV. La France y est représentée par l'IRD ;
- l'*International Public Health Pesticides Workshop* (IPHPW) dont le but est d'identifier de nouvelles approches, méthodes et stratégies permettant le développement de nouveaux outils pour la lutte contre les organismes nuisibles à la santé publique. Les travaux de cette plate-forme ont été repris par le secrétariat de la Convention de Stockholm à travers la *Global Alliance for Alternatives to DDT* ;
- l'*Innovative Vector Control Consortium* (IVCC), déjà cité, qui mène un projet dit de « *re-purposing* » similaire à la présente saisine de l'Anses. Il s'agit de cribler les bibliothèques de molécules des industriels pour identifier celles qui pourraient avoir une activité sur diptères et de tester les plus prometteuses d'entre elles sur moustiques adultes. L'IVCC oriente

toutefois ses recherches vers la lutte contre les *Anopheles* (paludisme), donc surtout vers les usages d'aspersion intradomiciliaire et de moustiquaires imprégnées, alors que les usages principaux en France sont les traitements de gîtes larvaires et la pulvérisation spatiale d'adulticides, pour la lutte contre les *Aedes* (vecteurs de la dengue et du chikungunya notamment), bien que les moustiquaires soient utilisées à Mayotte et en Guyane.

1.2 Objet de la saisine

L'Anses a été saisie le 3 juin 2009 par les ministères chargés de l'écologie, de la santé et du travail, afin de sélectionner des substances actives potentiellement intéressantes pour une utilisation en LAV. En réponse à cette saisine, l'Anses a proposé, sur la base d'une analyse multicritère combinant toxicité, écotoxicité, exposition et devenir environnemental, dont la démarche et les résultats sont détaillés dans un avis et un rapport publié en janvier 2012, une sélection de 32 substances actives (Anses, 2012).

Le 3 février 2012, les ministères ont saisi l'Anses afin que ces 32 substances soient classées en trois catégories :

- celles pour lesquelles les connaissances et données actuelles sont suffisamment robustes et étayées pour envisager une utilisation en LAV à court terme (zéro à un an) ;
- celles pour lesquelles les connaissances et données actuelles doivent être renforcées sur un ou plusieurs critères d'efficacité, de toxicité ou d'écotoxicité pour envisager une utilisation en LAV à moyen terme (un à quatre ans) ;
- celles pour lesquelles les connaissances et données actuelles doivent être renforcées sur l'ensemble des critères d'efficacité, de toxicité et d'écotoxicité pour envisager une utilisation en LAV à long terme (quatre ans et plus).

Une des finalités de ce classement vise à orienter les travaux de recherche en vue d'accélérer la mise sur le marché de produits biocides utilisables en LAV.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au CES « Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides ». Pour la réalisation des travaux d'expertise, ce dernier a mandaté le groupe de travail (GT) « Insecticides de LAV », qui avait œuvré dans le cadre de la première saisine.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Le GT s'est réuni lors de trois séances de travail collectif (2 avril, 2 mai et 1^{er} juin 2012), entrecoupées de périodes au cours desquelles les experts ont été amenés à travailler sur la collecte et la mise en forme d'informations, et la relecture des documents produits par certains d'entre eux ou par l'ensemble du groupe. Indépendamment des séances de travail, les échanges ont été nombreux, par email ou téléphone.

1.4 Rappel du périmètre des travaux d'expertise

Bien que la LAV concerne une grande variété de maladies et de vecteurs en France (Fontenille *et al.*, 2009), il a été convenu, en accord avec les représentants des ministères, de restreindre le périmètre des vecteurs d'intérêt aux *Culicidae* et en particulier à *Aedes aegypti* et *Aedes*

albopictus, vecteurs de la dengue et du chikungunya, aux *Anopheles*, vecteurs du paludisme, et aux *Culex*, vecteurs du virus du Nil occidental (*West Nile virus*).

Les ministères ont par ailleurs explicitement indiqué que les usages visés dans cette saisine étaient uniquement ceux relevant des opérations pouvant être menées par les services de LAV (traitement des gîtes larvaires, thermonébulisation, pulvérisation d'adulticides). Ainsi, les méthodes de lutte comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide ou les répulsifs, n'entrent pas dans le champ de la saisine.

Ces restrictions du périmètre des travaux d'expertise ont appelé deux remarques :

- en référence à l'expertise collégiale coordonnée par l'IRD sur la LAV en France (Fontenille *et al.*, 2009), toutes les infections humaines et animales à transmission vectorielle n'ont pas été prises en compte. A des fins d'anticipation, il conviendrait vraisemblablement d'envisager, à plus ou moins brève échéance, d'étendre le cadre de l'expertise à d'autres vecteurs à transmission directe, tels que les phlébotomes, les tiques et les poux ;
- afin de promouvoir la lutte intégrée contre les vecteurs, il serait opportun de pouvoir prendre en compte les répulsifs et les moustiquaires imprégnées, qui occupent une place essentielle dans l'arsenal des méthodes de LAV. Dans certaines situations, la distribution des moustiquaires imprégnées ne peut être efficacement menée que par les services de LAV, comme en atteste « l'opération moustiquaires imprégnées » menée par les ARS de Mayotte et de Guyane.

1.5 Rappel de la démarche ayant conduit à la sélection des 32 substances actives

Il a été décidé d'orienter la démarche vers une aide à la prise de décisions s'appuyant sur l'utilisation optimale de l'ensemble des informations et connaissances disponibles au moment de l'expertise. Dans ce contexte, les méthodes multicritères fournissent une aide rationnelle et structurée qui permet au responsable de la décision d'effectuer les meilleurs choix possibles. En effet, ces techniques ont été développées pour résoudre des problèmes faisant intervenir des critères quantitatifs, semi-quantitatifs et/ou qualitatifs dans le cadre d'un processus décisionnel. Parvenir à un accord entre experts sur l'importance relative des différents critères peut évidemment être complexe. L'analyse multicritère peut aider à évaluer l'importance relative de tous les critères sélectionnés par les experts et refléter cette importance dans le processus de décision finale. Les méthodes multicritères permettent d'intégrer au mieux les avis des experts impliqués dans l'analyse. Chaque expert donne sa propre opinion et contribue de manière distincte et identifiable à la recherche d'une solution optimale conjointe qui n'est pas figée. En effet, les méthodes multicritères sont des outils de dialogue entre experts ainsi qu'entre experts et décideurs, permettant facilement et d'une façon transparente, de tester de nouvelles hypothèses, d'ajouter des contraintes, etc. Il existe de nombreuses méthodes multicritères présentant leurs avantages et inconvénients respectifs. Dans le cadre de cette expertise collective, la méthode SIRIS (Vaillant *et al.*, 1995), qui est couramment utilisée pour évaluer des risques et dangers environnementaux, a été choisie.

La méthode SIRIS a été appliquée à un inventaire à visée exhaustive de 129 substances actives insecticides, ayant une activité rapportée ou supposée sur diptères, voire même pour certaines d'entre elles, sur moustiques. Cet inventaire a été réalisé sans préjuger ni du statut réglementaire, ni de l'efficacité biologique réelle, ni de la toxicité ou de l'écotoxicité, en se limitant toutefois aux substances actives déjà commercialisées. Les substances actives insecticides ont été recherchées parmi celles recommandées par le WHOPES, celles considérées dans le cadre des réglementations européennes biocides et phytosanitaires, celles utilisées par l'armée américaine et enfin celles utilisées en médicaments antiparasitaires humains ou vétérinaires.

En premier lieu, les critères permettant de décrire au mieux la toxicité, l'écotoxicité, l'exposition et le devenir environnemental des insecticides ont été choisis. Ces critères étaient quantitatifs, semi-

quantitatifs ou purement qualitatifs. Ils ont ensuite été hiérarchisés selon la problématique étudiée et selon l'importance que les experts leur ont accordée pour représenter cette problématique. Les valeurs de ces variables ont été transformées en deux modalités (favorable, défavorable) ou en trois en considérant alors également la modalité moyennement favorable. Une échelle minimum/maximum de scores SIRIS a ensuite été établie selon des règles d'incrémentation très précises.

Il a été décidé de traiter distinctement le potentiel d'utilisation d'une substance active en larvicide et en adulticide ; les méthodes d'application étant différentes, les enjeux sont différents, notamment en termes de risques toxicologiques et écotoxicologiques. Pour chacune de ces analyses (larvicides et adulticides), deux scores SIRIS ont été calculés pour chaque substance : un score de toxicité/écotoxicité et un score d'exposition/devenir. Cette méthode a conduit à représenter les résultats sur un plan en deux dimensions et à comparer l'ensemble des substances actives selon leurs valeurs de scores SIRIS puis, à discuter les plus intéressantes, c'est-à-dire celles qui ont les meilleurs scores SIRIS de toxicité/écotoxicité et d'exposition/devenir. Au final, ce sont 32 substances actives qui ont fait l'objet d'une analyse approfondie de leur intérêt potentiel pour une utilisation en LAV (Anses, 2012).

2 Classement des 32 substances actives

2.1 Démarche

Au vu du temps imparti pour répondre à la seconde saisine, l'idée de refaire une analyse multicritère de type SIRIS sur les 32 substances actives en essayant de combler les manques qui ont éventuellement pu pénaliser les scores de certaines d'entre elles et en ajoutant, si besoin est, d'autres critères, a été jugée non judicieuse et rapidement abandonnée. Il a donc été décidé de répartir les 32 substances actives dans les trois classes en recourant aux jugements d'experts. Pour ce faire, les règles de décision suivantes ont été appliquées :

- classe A : substances dont l'efficacité sur moustiques est connue et sont ou ont été utilisées en LAV selon les statistiques du WHOPES (2009) ;
- classe B : substances dont l'efficacité sur moustiques est connue à titre expérimental mais qui n'ont pas été utilisées en LAV selon les statistiques du WHOPES (2009) ;
- classe C : substances dont l'efficacité est connue sur d'autres espèces de diptères mais qui reste à déterminer sur moustiques.

Le niveau de connaissances sur l'efficacité a été déterminé sur avis d'experts pour toutes les substances sauf pour le formothion qui a nécessité la consultation des bases de données bibliographiques Scopus et Pubmed.

Pour les substances actives des classes A et B, les experts se sont positionnés sur leur utilisation en tant que larvicide ou adulticide selon leur activité biologique. Pour les substances actives de la classe A, qui sont les mieux documentées, il a même été possible, au vu de leur profil d'efficacité et de toxicité, de préciser si leur utilisation était plutôt à envisager en traitement de gîtes larvaires naturels ou de gîtes « hors sol » (petites collections d'eau (coupelles, jardinières, vases, fûts...), regards, vides sanitaires, fosses septiques, bouches d'égout, fossés, lagunages de stations d'épuration, zones permanentes, ...) pour les larvicides, et en traitement spatial ou résiduel pour les adulticides. A l'inverse, pour les substances actives de la classe C, qui sont les moins bien documentées, il n'a souvent pas été possible de prédéterminer une substance active à un usage larvicide ou adulticide, au motif que l'activité biologique sur moustiques reste encore peu ou pas documentée.

2.2 Résultats

Dans la classe A se retrouvent des substances déjà bien connues en LAV, même si certaines d'entre elles n'ont encore jamais été utilisées en France. Les classes B et C incluent des substances actives plus inédites en LAV qui présentent l'intérêt de prendre en compte de nouveaux modes d'action. Cela s'inscrit dans l'optique d'une stratégie de traitements alternant différents modes d'action pour limiter les risques de développement de résistances des vecteurs.

Les informations sur le statut des 32 substances actives dans le cadre de la réglementation européenne sur les biocides (directive 98/8/CE) ont été collectées (Tableau 1).

Tableau 1 : Statut des 32 substances actives dans le cadre de la réglementation européenne biocides au 12 juillet 2012

Substance active	Statut réglementaire
<i>Bti</i>	Directive d'inclusion (2011/78/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
<i>Bs</i>	Post-TM (premières discussions au TM de juin 2011), en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR
Pyriproxifène	Discussions finales à la réunion des Autorités compétentes de juillet 2012 / vote pour l'inclusion prévu au Comité permanent de septembre 2012
Téméphos	Non notifié mais bénéficie d'une dérogation d'usage essentiel jusqu'au 14 mai 2014 (décision 2011/48/UE)
Diflubenzuron	Discussions finales à la réunion des Autorités compétentes de juillet 2012 / vote pour l'inclusion prévu au Comité permanent de septembre 2012
Spinosad	Directive d'inclusion (2010/72/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
Triflumuron	Post-TM (premières discussions au TM d'octobre 2011), en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR
Chlorpyrifos-méthyle	Non notifié
Deltaméthrine	Directive d'inclusion (2011/81/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
Malathion	Non notifié
Fenthion	Non notifié
Bendiocarbe	Directive d'inclusion (2012/3/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
Cyromazine	Post-TM (premières discussions au TM de juin 2012 ; en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR)
Alléthrine	Pré-TM en attente de publication du <i>first draft</i> CAR
Dinotefuran	Substance nouvelle en cours d'évaluation ; dossier déposé au Royaume-Uni qui a été déclaré recevable en juin 2012
Imidaclopride	Directive d'inclusion (2011/69/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
Indoxacarbe	Directive d'inclusion (2009/87/UE) à l'annexe I de la directive 98/8/CE en tant que en TP18
Dicyclanil	Non notifié
Hydroprène	Substance ayant été notifiée mais aucun dossier n'ayant été déposé, a fait l'objet d'une décision de non-inclusion (décision 2007/565/CE)
Spinetoram	Non notifié
Acétamipride	Pré-TM (<i>first draft</i> CAR publié ; en période de commentaires jusqu'au 11/08/2012)
Chlorantraniliprole	Non notifié
Clothianidine	Post-TM (dernières discussions au TM de juin 2010, en attente de la publication de la version <i>draft final</i> CAR)

Substance active	Statut réglementaire
Cyprothrin	Non notifié
Ethiprole	Non notifié
Formothion	Non notifié
Imiprothrin	Pré-TM (<i>first draft</i> CAR publié ; en attente jusqu'au 29/12/2012 de la réponse de l'Etat membre rapporteur aux Etats membres qui ont fait des commentaires)
Métaflumizone	Non notifié
Nitenpyram	Non notifié
Silafluofen	Non notifié
Thiaclopride	Non notifié
Thiaméthoxam	Discussions finales à la réunion des Autorités compétentes de juillet 2012 : vote pour l'inclusion prévu au Comité permanent de septembre 2012

Dans chaque classe et sous-classe, les substances actives ont été ordonnées par jugements d'experts selon leur intérêt, en prenant en compte l'efficacité, la toxicité, l'écotoxicité, les usages, la disponibilité sur le marché, etc. L'ordre de présentation dans le tableau ci-dessous (Tableau 2) ne doit pas forcément être interprété comme une hiérarchie. En outre, à partir des informations collectées sur leur statut réglementaire, les substances actives encore soutenues (autorisées ou en cours d'évaluation) ont été indiquées.

Les 32 substances actives sélectionnées par l'analyse SIRIS, réalisée au cours d'une précédente expertise collective, ont été classées selon le niveau de connaissances actuel sur leur efficacité contre les moustiques (Tableau 2). Dans la classe A, les substances actives sont suffisamment connues pour pouvoir être ordonnées par jugements d'experts selon leur intérêt, en prenant en compte l'efficacité, la toxicité, l'écotoxicité, les usages, la disponibilité sur le marché, etc. En revanche, dans les classes B et C, l'ordre de présentation ne doit pas être interprété comme une hiérarchie. Les substances y sont listées par ordre alphabétique. En outre, à partir des informations collectées sur leur statut réglementaire, les substances actives encore soutenues (autorisées ou en cours d'évaluation) ont été indiquées (détails dans le Tableau 1).

Tableau 2 : Classement des 32 substances actives en trois classes selon le niveau de connaissances sur l'efficacité sur moustiques

Classe A				Classe B		Classe C	
Larvicides		Adulticides		Larvicides	Adulticides	Larvicides	Adulticides
Gîtes naturels	Gîtes « hors sol »	Spatial	Résiduel				
<i>Bti</i> * (+ <i>Bs</i> *)	<i>Bti</i> * (+ <i>Bs</i> *)	Deltaméthrine*	Deltaméthrine*	Cyromazine*	Alléthrine*	Dicyclanil	-
Pyriproxifène*	Diflubenzuron*	Malathion	Malathion	Imidaclopride*	Dinotefuran*	Hydroprène	
Téméphos**	Spinosad*		Fenthion		Imidaclopride*	Spinetoram	
	Pyriproxifène*		Chlorpyrifos-méthyle		Indoxacarbe*		
	Téméphos**		Bendiocarbe*			Acétamipride*	
	Triflumuron*					Chlorantraniliprole	
	Chlorpyrifos-méthyle					Clothianidine*	
						Cycloprothrine	
						Ethiprole	
						Formothion	
						Imiprothrine*	
						Métaflumizone	
						Nitenpyram	
						Silafluofen	
						Thiaclopride	
						Thiamethoxam*	

* autorisée ou en cours d'évaluation dans le cadre de la réglementation européenne biocides

** peut éventuellement bénéficier d'une dérogation d'utilisation jusqu'en 2014

Parmi les larvicides de la classe A, seuls ceux présentant les meilleurs profils écotoxicologiques peuvent être utilisés pour le traitement des gîtes larvaires naturels ; il s'agit du *Bti*, du pyriproxifène et, dans une moindre mesure, du téméphos. Le *Bs* n'est plus guère utilisé seul (en raison d'une résistance avérée chez *Culex* spp.) mais en association avec le *Bti* pour obtenir une synergie entre les toxines de bacilles.

Les gîtes larvaires « hors sol » sont déconnectés de tout écosystème aquatique et autorisent donc le recours à des substances actives au profil écotoxicologique moins favorable. On y retrouve toutes les substances actives larvicides de la classe A : le *Bti* (+ *Bs*), le diflubenzuron, le spinosad, le pyriproxifène, le téméphos, le triflumuron et le chlorpyrifos-méthyle. Il convient de noter que seul ce dernier n'est plus soutenu dans le cadre de la réglementation européenne biocides.

Parmi les adulticides de la classe A, seuls la deltaméthrine et le malathion sont utilisables à la fois en traitements spatial et résiduel. Les autres adulticides présentent un profil écotoxicologique moins favorable, ce qui les restreint à des utilisations limitant les risques de contaminations environnementales, notamment aux traitements intradomiciliaires résiduels.

Dans la classe B, la cyromazine a jusqu'à présent été plutôt étudiée pour des usages larvicides. Il n'est pas préjugé à ce stade du type de gîtes larvaires, naturels ou hors sol, dans lesquels elle pourrait être préconisée, cela dépendant notamment étroitement de son profil écotoxicologique. L'indoxacarbe, le dinotefuran et l'alléthrine sont plutôt à réserver pour des usages adulticides, et l'imidaclopride pour des usages à la fois sur les larves et les adultes (Paul *et al.*, 2006).

Enfin, dans la classe C, mis à part le dicyclanil, le spinetoram et l'hydroprène, qui sont clairement à envisager pour des usages larvicides, les substances actives doivent être étudiées en priorité

pour leur activité biologique sur les différentes espèces de moustiques. Dans cette classe C se retrouvent notamment les néonicotinoïdes.

Ces classements (en particulier classes B et C) n'augurent en rien de l'usage qui pourrait en découler, la nécessité d'évaluer, outre l'efficacité biologique, les risques tant pour la santé de l'applicateur, de la population et sur les compartiments de l'environnement restent bien entendu incontournables.

2.3 Discussion

■ Associations de substances actives

Les associations binaires de substances actives de familles chimiques différentes et au mode d'action complémentaire ont été évoquées comme une alternative intéressante, au même titre que l'alternance spatiale ou temporelle. Elles peuvent en effet permettre de solutionner, au cas par cas, des problèmes de résistance. Ces associations permettent, dans certaines circonstances, d'optimiser, par effet synergique, l'efficacité du traitement tout en diminuant les doses de chacun des constituants.

L'utilisation combinée, par exemple d'un pyréthrianoïde (deltaméthrine) avec le DCJW, métabolite actif de l'indoxacarbe (oxadiazine), permet d'obtenir des effets synergiques importants, en particulier sur les insectes résistants aux pyréthrianoïdes. En effet, chez ces insectes, la forte expression d'estérasas qui est un des mécanismes qui confèrent une résistance aux pyréthrianoïdes, est indispensable à la bio-transformation *in vivo* de l'indoxacarbe en DCJW. Dans le même contexte, l'association d'un pyréthrianoïde (p. ex. deltaméthrine) avec une molécule de la famille des pyrazolines (p. ex. métaflumizone) peut s'avérer prometteuse. D'autres associations, comme celles des pyréthrianoïdes avec des organophosphorés, sont extrêmement efficaces dans le contrôle des populations de moustiques grâce à l'obtention d'un effet synergique observé à des concentrations beaucoup plus faibles que celles utilisées avec les insecticides seuls. Enfin, citons qu'une combinaison, encore à l'étude, entre un répulsif et un insecticide non-pyréthrianoïde permet d'obtenir une efficacité comparable à celle d'un pyréthrianoïde, comme la deltaméthrine, utilisé seul. Elle permet d'associer un effet répulsif à une activité insecticide tout en contournant le phénomène de résistance au pyréthrianoïde. La combinaison deltaméthrine + PBO + dinotefuran a montré qu'elle restaurait l'efficacité de la deltaméthrine sur des adultes d'*Anopheles gambiae* homozygotes *Kdr* (Darriet et Chandre, 2011).

Les associations peuvent être prometteuses en conditions expérimentales de laboratoire mais se révéler en deçà des attentes en conditions opérationnelles. Cela est d'ailleurs également vrai plus généralement pour toute substance active considérée individuellement. Aussi, il conviendra de s'assurer de l'intérêt de ces associations en conditions opérationnelles, qui doivent plus largement être intégrées dans une stratégie globale de lutte.

■ Résistances

Les résistances confèrent aux organismes qui les développent une moindre sensibilité aux produits, ayant pour conséquence première de diminuer l'efficacité des traitements. Il existe quatre grands types de résistance :

- la détoxification enzymatique (résistance métabolique) ;
- la modification de la qualité de la cible des insecticides ;
- la modification de la quantité de cibles ;
- la réduction de la pénétration de l'insecticide dans l'insecte, conséquence d'une modification de la structure de la cuticule. C'est un mécanisme qui, à lui seul, n'occasionne que de faibles niveaux de résistance.

Les résistances métaboliques et les résistances par mutation de cible sont celles qui induisent les niveaux de résistance les plus élevés vis-à-vis de la plupart des insecticides chimiques. Les résistances métaboliques et par mutations de cibles sont héréditaires, donc transmises de génération en génération. Ces mécanismes exercent de surcroît des résistances croisées qui permettent aux moustiques de résister à deux familles d'insecticides différentes. Les plus connues sont celles qui peuvent conférer une résistance croisée aux organophosphorés et aux carbamates (mutation *Ace1^R*), aux pyréthriinoïdes et au DDT (mutation *Kdr*) et enfin à la dieldrine et au fipronil (mutation *Rdl*). Il faut noter cependant que la mutation *Ace1^R* n'a toutefois pas encore été décrite chez *A. aegypti* et *A. albopictus*, pour lesquelles deux mutations successives seraient nécessaires pour passer d'une glycine à une sérine en position 119, réduisant ainsi la probabilité d'un tel événement mutationnel. Il est donc essentiel de connaître les niveaux de résistance propres à chaque substance active et/ou à chaque combinaison substance active/vecteur/territoire. L'information d'une observation par le passé d'une résistance à une substance active est également primordiale : en effet, même si après arrêt de l'utilisation de la substance active considérée, le niveau de résistance pratique régresse généralement plus ou moins rapidement en fonction de différents facteurs (immigration, fitness, ...), le ou les gènes de résistance sélectionnés restent présents dans les populations et peuvent à nouveau être très rapidement resélectionnés par de nouveaux traitements avec cette même substance ou une substance de la même famille ou présentant le même mode d'action.

■ Perturbation endocrinienne

Le nouveau règlement européen 1107/2009, qui remplace la directive 91/414 relative à la mise sur le marché des produits phytosanitaires, prévoit que soient désormais évalués les effets de perturbations endocriniennes ; aux termes du règlement 528/2012 qui remplacera la directive 98/8/CE, cela s'applique également aux produits biocides. Pour autant, les critères permettant d'évaluer ces effets ne sont pas encore établis, de sorte qu'il est aujourd'hui impossible de classer réglementairement une substance comme perturbateur endocrinien (Bars *et al.*, 2011). Au vu de l'importance de ces effets, il a tout de même été décidé de rechercher les informations disponibles sur les éventuels effets perturbateurs des substances actives réparties dans les trois classes (Tableau 2).

A l'exception du pyriproxyfène, conçu comme un analogue d'hormone juvénile pour altérer le contrôle endocrinien du développement chez les insectes, la plupart des substances actives qui ont fait l'objet de tests *in vitro* ne montrent pas d'effet perturbateur endocrinien, selon les informations disponibles dans la littérature consultée. Des études, menées *in vitro* et/ou *in vivo*, ont cependant permis d'identifier un effet perturbateur endocrinien pour le diflubenzuron (Takeushi *et al.*, 2006, 2008), le chlorpyrifos-méthyle (Kojima *et al.*, 2011 ; Takeushi *et al.*, 2006, 2008 ; Zidan *et al.*, 2007 ; Zidan, 2009) et la deltaméthrine (Raun Andersen *et al.*, 2002 ; Du *et al.*, 2010 ; Kojima *et al.*, 2011). Pour le diflubenzuron et le chlorpyrifos-méthyle, ces effets pourraient être dus à certains de leurs métabolites (4-chloraniline pour le diflubenzuron ; 3,5,6-trichloro-2-pyridinol pour le chlorpyrifos-méthyle). Toutefois, ces études ne permettent que de caractériser le danger et, en l'absence de caractérisation de l'exposition, elles ne permettent pas de mener une évaluation quantitative du risque. Dans le cas de la deltaméthrine, comme l'a soulignée la Commission Européenne, des études supplémentaires sont nécessaires (Commission of the European Communities, 2004). Actuellement, cette substance est inscrite à l'annexe I (TP18) de la directive biocides (directive 2011/81/UE de la commission du 20 septembre 2011 modifiant la directive 98/8/CE du Parlement européen et du conseil aux fins de l'inscription de la deltaméthrine en tant que substance active à l'annexe I de ladite directive). Elle n'est pas classée CMR par le règlement 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.

3 Conclusions du groupe de travail

3.1 Classement des 32 substances actives

Au préalable, il convient de rappeler qu'il est important de disposer d'un large panel de substances actives avec des modes d'actions diversifiés pour pouvoir mettre en œuvre une stratégie préventive du développement des résistances par les vecteurs en alternant (ou éventuellement en associant) les substances actives utilisées. Par ailleurs, le type de formulation sous lequel pourra être proposée une (ou des) substance(s) active(s) et les modalités de son application *lato sensu* doivent être d'emblée pris en compte lors de l'évaluation du risque envers l'homme et l'environnement. C'est une condition nécessaire pour garantir la durabilité de l'efficacité des substances actives. C'est la raison pour laquelle des substances dont le profil toxicologique est moins favorable ou qui présentent des cas de résistance ont été conservées dans le classement proposé. L'utilisation de ces substances serait alors réservée à des traitements ponctuels, en cas de crise épidémique par exemple, et non systématiques.

Les 32 substances actives sélectionnées par l'analyse SIRIS, réalisée au cours d'une précédente expertise collective (Anses, 2012), ont été classées selon le niveau de connaissances actuel sur leur efficacité contre les moustiques. Dans chaque classe et sous-classe, les substances actives ont été ordonnées par jugements d'experts selon leur intérêt, en prenant en compte l'efficacité, la toxicité, l'écotoxicité, les usages, la disponibilité sur le marché, etc. L'ordre de présentation (Tableau 2) ne doit pas forcément être interprété comme une hiérarchie. En outre, à partir des informations collectées sur leur statut réglementaire, les substances actives encore soutenues (autorisées ou en cours d'évaluation) ont été indiquées (détails dans le Tableau 1).

Dans la classe A se retrouvent des substances actives déjà bien connues en LAV au niveau mondial, même si certaines d'entre elles n'ont encore jamais été utilisées en France. Pour cause, les critères pour la classe A sont une efficacité sur moustiques connue et une utilisation actuelle ou passée en LAV. Ce sont donc les substances pour lesquelles les connaissances et données actuelles sont suffisamment robustes et étayées pour envisager une utilisation en LAV à court terme (zéro à un an).

Les classes B et C incluent des substances actives plus inédites en LAV qui présentent l'intérêt de prendre en compte de nouveaux modes d'action. Les critères d'inclusion dans ces deux classes étaient respectivement une efficacité sur moustiques connue seulement à titre expérimental ou connue seulement sur d'autres espèces de diptères. Ce sont donc les substances pour lesquelles les connaissances et données actuelles doivent être renforcées sur un ou plusieurs critères d'efficacité, de toxicité ou d'écotoxicité pour envisager une utilisation en LAV à moyen terme (classe B : un à quatre ans) ou long terme (classe C : quatre ans et plus).

Ces classements (en particulier classes B et C) n'augurent en rien de l'usage qui pourrait en découler. La nécessité d'évaluer, outre l'efficacité biologique, les effets tant pour la santé de l'applicateur, de la population que sur les compartiments de l'environnement restent incontournables.

Dans le cadre de ces travaux d'expertise, aucune des 32 substances actives n'a fait l'objet d'une évaluation complète de l'efficacité et des risques. Il ne s'agit donc pas de la liste des substances actives recommandées pour une utilisation en LAV mais bien d'une liste des substances actives les plus prometteuses, sur lesquelles doivent se concentrer les efforts d'incitation auprès des industriels et d'encouragement de la recherche. D'ailleurs, l'évaluation de deux d'entre elles dans le cadre réglementaire européen biocides a conduit à des risques inacceptables pour

l'environnement quant à leur utilisation en LAV. Autrement dit, le fait qu'une substance active figure dans la sélection de l'analyse SIRIS ne préjuge en rien de l'issue de l'évaluation réglementaire.

3.2 Recommandations pour la recherche

■ L'efficacité sur les moustiques

Une substance active peut démontrer une efficacité en conditions expérimentales de laboratoire mais se révéler en deçà des attentes en conditions opérationnelles de terrain. Aussi, pour les substances actives de la classe B, il conviendra de confirmer sur le terrain l'efficacité observée en laboratoire. L'efficacité contre les moustiques des substances actives de la classe C n'a pas encore été étudiée. Elle est pour le moment supposée potentielle du fait d'une activité sur d'autres espèces de diptères. Une large batterie d'essais de toutes ces molécules sur les quatre moustiques d'intérêt majeur en santé publique (*A. gambiae*, *C. quinquefasciatus*, *A. aegypti* et *A. albopictus*) est à envisager sur les larves et les adultes de chacune de ces espèces.

■ Les associations de substances actives

Les associations de substances doivent être discutées dans le cadre des stratégies d'utilisation. Elles peuvent permettre d'accroître l'efficacité des traitements et/ou réduire les doses appliquées ; en outre, elles pourraient permettre de surmonter le problème de sélection de résistants. Il faut toutefois rester prudent quant à l'utilisation des insecticides en mélange car cette stratégie de lutte ne doit pas compromettre les règles de sécurité inhérentes à l'utilisation des insecticides en santé publique. Un mélange de deux molécules doit être considéré comme un composé totalement nouveau et donc satisfaire aux exigences toxicologiques et écotoxicologiques avant d'être utilisé dans la lutte contre les moustiques.

■ Les propriétés toxicologiques, écotoxicologiques et physicochimiques

La sélection des 32 substances retenues a principalement pris en compte les effets de toxicité/écotoxicité aiguë car ce sont ceux qui sont le mieux documentés. La caractérisation des effets chroniques demande à être approfondie, substance par substance, car elle est moins bien renseignée. La réalisation d'une évaluation des risques et de l'efficacité liée à l'utilisation d'une substance insecticide sera, dans tous les cas, nécessaire.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 12 juillet 2012

4 Bibliographie

4.1 Publications

Afsset (2007a) 'La lutte antivectorielle dans le cadre de l'épidémie de chikungunya sur l'île de la Réunion - Evaluation des risques et de l'efficacité des produits adulticides.' Maisons-Alfort, France

Afsset (2007b) 'La lutte antivectorielle dans le cadre de l'épidémie de chikungunya sur l'île de la Réunion - Evaluation des risques et de l'efficacité des produits larvicides.' Maisons-Alfort, France

Anses (2012) 'Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle'. Maisons-Alfort, France.

Bars R, Broeckaert F, Fegert I, Gross M, Hallmark N, Kedwards T, Lewis D, O'Hagan S, Panter GH, Weltje L, Weyers A, Wheeler JR, Galay-Burgos M (2011) Science based guidance for the assessment of endocrine disrupting properties of chemicals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **59**, 37-48.

Commission of the European Communities (2004) Commission staff working document on implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife.

Darriet F, Chandre F (2011) Combining piperonyl butoxide and dinotefuran restores the efficacy of deltamethrin mosquito nets against resistant *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology* **48**, 952-955.

Du G, Shen O, Sun H, Fei J, Lu C, Song L, Xia Y, Wang S, Wang X (2010) Assessing hormone receptor activities of pyrethroid insecticides and their metabolites in reporter gene assays. *Toxicological Sciences* **116**, 58-66.

Fontenille D (2009) Introduction. In 'La lutte antivectorielle en France'. (Eds D Fontenille, C Lagneau, S Lecollinet, R Lefait-Robin, M Setbon, B Tirel, and A Yébakima) pp. 19-33. (IRD Editions: Marseille, France)

Gould EA, Gallian P, De Lamballerie X, Charrel RN (2010) First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: from bad dream to reality! *Clinical Microbiology and Infection* **16**, 1702-1704.

Jeong SH, Kim BY, Kang HG, Ku HO, Cho JH (2006) Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0- and F1-generations. *Toxicology* **220**, 189-202

Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niiyama K, & Kobayashi K (2004) Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by *in vitro* reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environmental Health Perspectives* **112**, 524-531.

Kojima H, Satab F, Takeuchia S, Sueyoshic T, Nagaia T (2011) Comparative study of human and mouse pregnane X receptor agonistic activity in 200 pesticides using *in vitro* reporter gene assays. *Toxicology* **280**, 77-87.

La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P, Lenglet A, Jourdain F, Leparç-Goffart I, Charlet F, Ollier L, Mantey K, Mollet T, Fournier J, Torrents R, Leitmeyer K, Hilairret P, Zeller H, Van Bortel W, Dejour-Salamanca D, Grandadam M, Gastellu-Etchegorry M (2010) First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Eurosurveillance* **15**, 1-5.

Paris M, David JP, Despres L. (2011) Fitness costs of resistance to *Bti* toxins in the dengue vector *Aedes aegypti*. *Ecotoxicology* **20**, 1184-1194.

Paul A, Harrington LC, Scott JG (2006) Evaluation of Novel Insecticides for Control of Dengue Vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology* **43**, 55-60.

Raun Andersen H, Vinggaard AM, Hoj Rasmussen T, Gjermandsen IM, Cecilie Bonfeld-Jorgensen E (2002) Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology* **179**, 1-12.

Takeuchi S, Matsuda T, Kobayashi K, Takahashi T, Kojima H (2006) *In vitro* screening of 200 pesticides for agonistic activity via mouse peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and PPAR γ and quantitative analysis of *in vivo* induction pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology* **217**, 235–244.

Takeuchi S, Iida M, Yabushita H, Matsuda T, Kojima H (2008) *In vitro* screening for aryl hydrocarbon receptor agonistic activity in 200 pesticides using a highly sensitive reporter cell line, DR-EcoScreen cells, and *in vivo* mouse liver cytochrome P450-1A induction by propanil, diuron and linuron. *Chemosphere* **74**, 155–165

Vaillant M, Jouany JM, Devillers J (1995) A multicriteria estimation of the environmental risk of chemicals with the SIRIS method. *Toxicology Modeling* **1**, 57-72.

WHO (2009) 'Global insecticide use for vector-borne disease control, 4th ed.' No. WHO/HTM/NTD/WHOPES/GCDPP/2009.6, Geneva, Switzerland

Zidan HZ, El Zemait MES, Farid MM, Abd El-Aal AH (2007) Subchronic toxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos-methyl on male fertility of albino rats. *Journal of Biological Chemistry and Environmental Sciences*

Zidan NE-HA (2009) Evaluation of the reproductive toxicity of chlorpyrifos methyl, diazinon and profenofos pesticides in male rats. *International Journal of Pharmacology* **5**, 51-57.

4.2 Normes

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

4.3 Législation et réglementation

Directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

Directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides.

Directive 2011/81/UE de la commission du 20 septembre 2011 modifiant la directive 98/8/CE du Parlement européen et du conseil aux fins de l'inscription de la deltaméthrine en tant que substance active à l'annexe I de ladite directive.

Règlement 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.

Règlement 1107/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil

Règlement 528/2012 du Parlement Européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

Paris, le 03 FEV. 2012



Direction générale de la prévention des risques
Service de la prévention des nuisances et de la qualité de
l'environnement

Affaire suivie par :
Antoine SCHWOERER
Tel. : 01 40 81 97 82 – Fax : 01.40.81.20.72
Mél : antoine.schwoerer@developpement-durable.gouv.fr

Direction générale de la santé
Sous-direction de la prévention des risques infectieux

Affaire suivie par :
Elisabeth KOUVTANOVITCH
Tel. : 01 40 56 65 06 – Fax : 01 40 56.78 00
Mél : Elisabeth.KOUVTANOVITCH@sante.gouv.fr

Direction générale du travail
Sous-direction des conditions de travail,
de la santé et de la sécurité au travail

Affaire suivie par :
Elise VIGIER
Tel. : 01 44 38 25 50 – Fax : 01 44 38 27 11
Mél : elise.vigier@travail.gouv.fr

Le Directeur général
de la prévention des risques

Le Directeur général de la santé

Le Directeur général du travail

à

Monsieur le Directeur général de
l'Agence Nationale de Sécurité
Sanitaire de l'Alimentation, de
l'Environnement et du Travail
27-31 Avenue du Général
Leclerc
94701 Maisons-Alfort

Objet : Saisine n°2009-SA-0338 relative à la recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle

L'Anses a été saisie le 03/06/2009 par les ministères chargés de l'écologie, de la santé et du travail afin d'identifier des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (LAV). Dans son avis rendu le 29/11/2011, l'Anses a identifié 32 substances actives présentant ou pouvant présenter un intérêt pour une utilisation en LAV.

Les niveaux de connaissances et les données actuelles disponibles pour chacune de ces substances ne sont pas uniformes notamment sur :

- leurs propriétés toxicologiques et éco-toxicologiques ;
- leurs efficacités avérées sur les moustiques ;
- leurs facultés à occasionner des résistances sur les moustiques.

Ainsi, nous vous demandons de classer ces 32 substances en trois catégories :

- celles dont les connaissances et données actuelles sont suffisamment robustes et étayées pour envisager une utilisation en LAV à court terme (0 à 1 ans) ;
- celles dont les connaissances et données actuelles doivent être renforcées sur un ou plusieurs critères précités pour envisager une utilisation en LAV à moyen terme (1 à 4 ans) ;
- celles dont les connaissances et données actuelles doivent être renforcées sur l'ensemble des critères précités pour envisager une utilisation en LAV à long terme (4 ans et plus) ;

Leur statut vis-à-vis de la réglementation biocide sera également pris en considération.

Ce classement sera utile notamment pour orienter les travaux de recherche et de développement en vue d'accélérer la mise sur le marché de produits biocides utilisables en LAV.

Nous souhaiterions disposer de cette hiérarchisation sous quatre mois.

**Le Directeur général
de la prévention des
risques**



Laurent MICHEL

**Le Directeur général de la
santé**



Jean-Yves GRALL

**Le Directeur général du
travail**



Jean-Denis
COMBEXELLE

Annexe 3 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

Seuls les liens d'intérêts des cinq dernières années sont mentionnés ci-dessous.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, <i>etc.</i>
LD	Liens durables ou permanents
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
SR-A	Autres liens sans rémunération)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

POUR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
ARZUL	Geneviève IP-A Commission européenne, GDXII : expert-évaluateur dossiers de bourse MC (de 17/10/2011 à 21/10/2011) (salaire) SR-A GDSApicole 29 : secrétaire adjointe (depuis avril 2012) Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	04/04/2012
BADOT	Pierre-Marie IP-SC Bureau Veritas : Expertise sur les méthodologies mises en œuvre dans le recueil de données environnementales dans le cadre d'installation industrielle (2009) (vacations, défraiement) GDF SUEZ : Stratégie d'échantillonnage en matière de surveillance environnementale d'installation industrielle (2009) (vacations, défraiement) VB ADIB FC Besançon (Université Franche-Comté) : Produits de traitement du bois (2006-2009) (0,1 % du budget du laboratoire où l'expert est responsable scientifique) Comité Interprofessionnel Gruyère de Comté Poligny (Université Franche-Comté) : Qualité des praires (1996-2010) (0,2 % du budget du laboratoire où l'expert est responsable scientifique) Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	30/05/2012

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
BERJEAUD	Jean-Marc VB EDF / Veolia Environnement (UMR CNRS 6008) : Lutte contre Légionnelle dans les TARs, Juin 2011 - mai 2012 (2 % du budget du laboratoire où l'expert est responsable de projet) <i>Analyse Anses :</i> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	20/02/2012
CAHUZAC	Jean-Christophe IF Total : Actions <i>Analyse Anses :</i> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	23/04/2012
COMOY	Emmanuel VB DGAL (CEA) : Méthodes alternatives de traitement décontaminant de sous-produits animaux 01/09/2010 - 31/12/2011 (6 % du budget du laboratoire où l'expert est chef de laboratoire) DGAL (CEA) : Méthodes alternatives nettoyage transport sous-produits animaux 01/01/2010 - 31/07/2010 (2 % du budget du laboratoire où l'expert est chef de laboratoire) <i>Analyse Anses :</i> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	20/04/2012
DE LA BROISE	Denis Aucun lien déclaré <i>Analyse Anses :</i> /	06/04/2012
DELORME	Robert Aucun lien déclaré <i>Analyse Anses :</i> /	06/04/2012

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
DEVILLERS	<p>James</p> <p>IP-SC</p> <p>CPE (Lyon) : Cours (depuis 1993) (organisme d'appartenance)</p> <p>Taylor & Francis (UK) : Editeur journal (depuis 1993) (organisme d'appartenance)</p> <p>IF</p> <p>CTIS (Statut de Sarl) : 95 % du capital</p> <p>LD</p> <p>CTIS : Fondateur (depuis 1989) (Directeur)</p> <p>IP-RE</p> <p>Afsset : Biocides (depuis 2005) (organisme d'appartenance)</p> <p>MEDD : Dossier (de 1995 à 2004) (aucune rémunération)</p> <p>IP-AC</p> <p>EDF : Expertise modèles QSAR existants (de 11/2011 à 12/2012) (rémunération perçue par l'institution)</p> <p><i>Analyse Anses :</i> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	10/05/2012

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
HARTEMANN	<p>Philippe</p> <p>IP-SC</p> <p>Divers : Contrats de Recherche Via l'Université (de 1980 à 2011) (néant)</p> <p>VB</p> <p>Eau de Paris, Pall, ASP, Veolia, Lyonnaise des Eaux (Université) : 2011 ; pas de contrat : taxe d'apprentissage (10 % du budget du laboratoire auquel appartient l'expert)</p> <p>IP-AC</p> <p>Eau de Paris : Membre du Conseil Scientifique (de 2000 à 2010) (néant)</p> <p>IP-CC</p> <p>Advanced Sterilization Products : Congrès Stérilisation Pologne (2011) (frais de déplacement)</p> <p>Quotidien du Médecin -Veolia : Club Santé Environnement (2000-2007) (frais de déplacement)</p> <p>SR</p> <p>Bledina : Fille - Ingénieur (depuis 2003)</p> <p><i>Analyse Anses :</i> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	07/05/2012
JAEG	<p>Jean-Philippe</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p><i>Analyse Anses :</i> /</p>	16/03/2012
JOIRIS	<p>Claude</p> <p>VB</p> <p>Anses (CES biocides) : 07 2011 - 12 2012 (100 % du budget du laboratoire où l'expert est membre)</p> <p><i>Analyse Anses :</i> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	20/04/2012

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
LATTES	<p>Armand</p> <p>VB</p> <p>Arkema (Micro entreprise personnelle) : Consultances ponctuelles (10 % du budget du laboratoire où l'expert est auto-entrepreneur)</p> <p>Subventium (Micro entreprise personnelle) : Expert indépendant (90 % du budget du laboratoire où l'expert est auto-entrepreneur)</p> <p>LD</p> <p>Micro entreprise personnelle : auto-entrepreneur (depuis 01/07/2010)</p> <p>IP-AC</p> <p>AB7 Industries avec laboratoires du CNRS : Consultances (pas de rémunération)</p> <p>Arkema : Consultances ponctuelles (depuis Juillet 2010) (honoraires)</p> <p>Subventium : Expert indépendant (honoraires)</p> <p>IP-CC</p> <p>Fondation internationale de la maison de la chimie : conseil d'administration maison de la chimie (2 fois par an) (aucune rémunération)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	23/03/2012

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
MARIS	Pierre IP-SC Cofrac : Audit de laboratoire dans le domaine d'essais du guide LAB GTA 19 (de 1994 à 2010) (2 à 4 audits par an) IP-RE Anses (ex-Afsset) : Instruction de dossiers français et européens biocides à des fins de demande d'AMM (depuis 2005) (plus de rémunération depuis le 01/04/2011) IP-CC IUT Laval (53) : 6 heures de formation par an dans le cadre d'une licence professionnelle (depuis octobre 2009) (6 h de vacation Université Le Mans) Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	26/03/2012
MILLET	Maurice Aucun lien déclaré Analyse Anses : /	08/05/2012

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
-----	---	---

QUINIOU	<p>Françoise</p> <p>IP-A</p> <p>GPMDK (Grand Port Maritime de Dunkerque) : Expertise de dossier (depuis 2010) (contrat)</p> <p>L'Oréal : cosmétiques (de 2009 à 2011) (contrats ponctuels)</p> <p>SR-A</p> <p>Blancolor, chef du projet retraitée d'Ifremer, partenaire du projet Ecopaint concernant les TP21 du projet Ecopaint : Ifremer partenaire du projet Ecopaint concernant les TP21 (Projet financé par le Ministère de l'industrie) (de 2007 à début 2011)</p> <p>Nautix, Chef du projet Paintclean : Ifremer partenaire du projet Paintclean concernant les TP21 (Projet financé par le Ministère de l'industrie) (de 2007 à début 2011)</p> <p>IP-AC</p> <p>Ministère en chargé de l'écologie : Conseil scientifique appel d'offres pesticides (de 2009 à 2013) (frais de déplacement)</p> <p>Préfecture de Nantes : Conseil scientifique de l'estuaire de la Loire (de 2009 à 2013) (frais de déplacement)</p> <p>SR</p> <p>Crodarom-Chanac : enfant - CDD (de juin 2005 à juin 2006)</p> <p>Crodarom-Chanac : enfant - CDI : chargé des affaires réglementaires (depuis 2007)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	12/01/2012
---------	--	------------

RICHARD	<p>Vincent</p> <p>IP-A</p> <p>DRTEFP : formateur ATEX (de 01/04/2006 à 01/04/2009) (organisme d'appartenance)</p> <p>DRTEFP : formateur REACH (de 01/04/2006 à 31/12/2009) (organisme d'appartenance)</p> <p>DRTEFP : formateur Risque chimique (de 01/04/2006 à 31/12/2009) (organisme d'appartenance)</p> <p>INTEFP : formateur Risque chimique (de 01/04/2006 à 31/12/2009) (organisme d'appartenance)</p>	30/06/2011
---------	---	------------

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
Analyse Anses :	<i>en cas de lien déclaré</i>	

Analyse Anses :	<p>INTEFP : formateur Risque électrique (de 01/04/2006 à 31/12/2009) (organisme d'appartenance)</p> <p>IP-RE</p> <p>CNAM PARIS : Mémoire d'ingénieur CNAM (de 01/02/2008 à 01/04/2009) (aucune rémunération)</p> <p>IP-AC</p> <p>CNAM Rouen : management Qualité (depuis 12/01/2008) (organisme d'appartenance)</p> <p>CNAM Rouen : Principe de précaution (depuis 10/09/2007)</p> <p>IP-CC</p> <p>Formateur CMR : INTEFP (20/10/2008) (organisme d'appartenance)</p> <p>Formateur Risque chimique : INTEFP Lyon (01/04/2006) (organisme d'appartenance)</p> <p>Formateur Risque Chimique: INTEFP Lyon (22/10/2007) (organisme d'appartenance)</p> <p>Groupement du Lin : Cahier des charges (27) (01/04/2006) (organisme d'appartenance)</p> <p>Intervenant REACH : CRPRP Haute Normandie (25/11/2008) (organisme d'appartenance)</p> <p>Membre groupe REACH : DGT (25/10/2008)</p> <p>Membre groupe SEVESO : DGT (18/03/2011) (organisme d'appartenance)</p> <p>Membre PRSE : PRSE Haute Normandie (12/2009) (organisme d'appartenance)</p> <p>Membre Risque poussière de bois : DGT (01/04/2006) (organisme d'appartenance)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
------------------------	---	--

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
-----	---	---

ROQUES	<p>Christine</p> <p>IP-A</p> <p>Sanofi : formation (de 06/2010 à 07/2010) (rétribution Fonderephar)</p> <p>IP-SC</p> <p>AB7 : Antimicrobiens (2005) (aucune rémunération)</p> <p>BSE : Antimicrobiens (2009) (aucune rémunération)</p> <p>CVE : Antimicrobiens (2006) (aucune rémunération)</p> <p>ETE : Antimicrobiens (2009) (aucune rémunération)</p> <p>Gloster : Antimicrobiens (2003) (aucune rémunération)</p> <p>Gojo : Antimicrobiens (2011) (aucune rémunération)</p> <p>Innothera : Antimicrobiens (2012) (aucune rémunération)</p> <p>Meda Pharma : Antimicrobiens (2011) (aucune rémunération)</p> <p>Palumed : Antimicrobiens (de 2003 à 2010) (aucune rémunération)</p> <p>Pierre Fabre : Antimicrobiens (1985) (aucune rémunération)</p> <p>Pylote : Antimicrobiens (2011) (aucune rémunération)</p> <p>Salveco : Antimicrobiens (2000) (aucune rémunération)</p> <p>Stériscience : Antimicrobiens (2010) (aucune rémunération)</p> <p>VB</p> <p>Afreth (Laboratoire de recherche) : Ecosystème des boues thermales fin : 2009</p> <p>ANR (Laboratoire de recherche) : Biocides - Biofilm (50 % du budget du laboratoire où l'expert est responsable)</p> <p>Prestations (Laboratoire de recherche) : Filtration-écosystèmes (10 % du budget du laboratoire où l'expert est responsable)</p> <p>Région (Laboratoire de recherche) : Microflores (20 % du budget du laboratoire où l'expert est responsable)</p> <p>Université de Lyon (Laboratoire de recherche) : Légionelles (20 % du budget du laboratoire où l'expert est responsable)</p> <p>VLM (Laboratoire de recherche) : Biofilms (20 % du budget du laboratoire où l'expert est responsable)</p> <p>LD</p>	11/05/2012
--------	--	------------

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
<i>Analyse Anses :</i>	Fonderephar : Durable (depuis 1992) (vice-présidente) IP-RE Expanscience : Produits cosmétiques (2006) (aucune rémunération) Meda Pharma : Antiseptiques (2011) (aucune rémunération) Pierre Fabre : Antiseptiques (de 2003 à 2004) (frais de déplacement + vacation) IP-AC Palumed : Antimicrobiens (2010) (aucune) Pierre Fabre : Antimicrobiens (1985) (aucune) IP-CC Pierre Fabre : Antibiotiques, antiseptiques (aucune rémunération) <i>Analyse Anses :</i> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
<i>Analyse Anses :</i>	SILLON Bernard IP-SC IVA : conseil polymères (de 2010 à 2011) (frais déplacement) IP-RE ANR : REACH et Polymères (de 2011 à 01/2012) (aucune) CNRS : REACH (de 2007 à 2009) (aucune rémunération) IP-AC Euracli : micro-encapsulation (depuis 2006) (frais de déplacement) <i>Analyse Anses :</i> Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	12/03/2012

POUR LE GROUPE DE TRAVAIL

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
DARRIET	Frédéric <i>IP-AC</i> Afsset : Utilisation des produits insecticides dans l'imprégnation des moustiquaires et des vêtements (de 2006 à 2007) (vacations) Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	15/03/2012
DELORME	Robert Aucun lien déclaré Analyse Anses : /	06/04/2012
DEPARIS	Xavier Aucun lien déclaré Analyse Anses : /	09/05/2011

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
DEVILLERS	James IP-SC CPE (Lyon) : Cours (depuis 1993) (organisme d'appartenance) Taylor & Francis (UK) : Editeur journal (depuis 1993) (organisme d'appartenance) IF CTIS (Statut de Sarl) : 95 % du capital LD CTIS : Fondateur (depuis 1989) (Directeur) IP-RE Afsset : Biocides (depuis 2005) (organisme d'appartenance) MEDD : Dossier (de 1995 à 2004) (aucune rémunération) IP-AC EDF : Expertise modèles QSAR existants (de 11/2011 à 12/2012) (rémunération perçue par l'institution) Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	10/05/2012
JAEG	Jean-Philippe Aucun lien déclaré Analyse Anses : /	16/03/2012
LAGADIC	Laurent Aucun lien déclaré Analyse Anses : /	25/03/2012
LAGNEAU	Christophe Aucun lien déclaré Analyse Anses : /	16/03/2012

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>Analyse Anses :</i> en cas de lien déclaré	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
-----	---	---

LAPIED	<p>Bruno</p> <p>IP-AC</p> <p>AFPP : commission Toxicologie, Groupe Toxicovigilance (depuis septembre 2006) (aucune)</p> <p>LD</p> <p>CRITT Innophyt : conseil scientifique (depuis 2004)</p> <p>IP-SC</p> <p>Université d'Angers et de Nantes : brevet - co-inventeur (depuis 2003) (rémunération personnelle)</p> <p>IP-RE</p> <p>ANR : projet blanc (2005) (aucune rémunération)</p> <p>CCRRDT Région Pays de la Loire : Projet de recherche (2012) (aucune rémunération)</p> <p>Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable (MEDD) : Appel d'offres pesticides (2006) (aucune rémunération)</p> <p>PRES L'UNAM : Projet équipement mi-lourd (2011) (aucune rémunération)</p> <p>Région Bretagne : Projet de recherche pour obtenir un financement de la Région (2007) (aucune rémunération)</p> <p>IP-CC</p> <p>Ecole Doctorale régionale VENAM : UNAM (chaque année) (aucune rémunération)</p> <p>Université d'Angers : Présidence (depuis 2002) (aucune rémunération)</p> <p>Université d'Angers : UFR Sciences (chaque année) (aucune rémunération)</p> <p>IP-A</p> <p>FENS : congrès scientifique (tous les 2 ans) (aucune rémunération)</p> <p>VB</p> <p>Collectivités territoriales et régionales (laboratoire RCIM - Université d'Angers) : subvention programme de recherche (20 % du budget du laboratoire où l'expert est directeur du laboratoire)</p> <p>Intervet (laboratoire RCIM - Université d'Angers) : Contrat de recherche (20 % du budget du laboratoire où l'expert est</p>	29/03/2012
--------	---	------------

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt Analyse Anses : <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
Analyse Anses :	coordinateur) Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche - ANR (laboratoire RCIM - Université d'Angers) : subvention programme de recherche (60 % du budget du laboratoire où l'expert est directeur du laboratoire) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
QUINIOU	Françoise IP-A GPMDK (Grand Port Maritime de Dunkerque) : Expertise de dossier (depuis 2010) (contrat) L'Oréal : cosmétiques (de 2009 à 2011) (contrats ponctuels) SR-A Blancolor, chef du projet retraitée d'Ifremer, partenaire du projet Ecopaint concernant les TP21 du projet Ecopaint : Ifremer partenaire du projet Ecopaint concernant les TP21 (Projet financé par le Ministère de l'industrie) (de 2007 à début 2011) Nautix, Chef du projet Pantclean : Ifremer partenaire du projet Paintclean concernant les TP21 (Projet financé par le Ministère de l'industrie) (de 2007 à début 2011) IP-AC Ministère en chargé de l'écologie : Conseil scientifique appel d'offres pesticides (de 2009 à 2013) (frais de déplacement) Préfecture de Nantes : Conseil scientifique de l'estuaire de la Loire (de 2009 à 2013) (frais de déplacement) SR Crodarom-Chanac : enfant - CDD (de juin 2005 à juin 2006) Crodarom-Chanac : enfant - CDI : chargé des affaires réglementaires (depuis 2007) Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	12/01/2012

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de dernière actualisation de la déclaration des intérêts
YEBAKIMA Analyse Anses :	André Aucun lien déclaré /	15/03/2012

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr