



Maisons-Alfort, le 24 octobre 2014

LE DIRECTEUR GENERAL

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail
relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation
Madex TWIN à base du granulovirus du carpocapse
***Cydia pomonella*, isolat V22 (CpGV-V22),**
de la société ANDERMATT BIOCONTROL AG

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a notamment pour mission l'évaluation des dossiers de produits phytopharmaceutiques. Les avis formulés par l'agence comprennent :

- *L'évaluation des risques que l'utilisation de ces produits peut présenter pour l'homme, l'animal ou l'environnement ;*
 - *L'évaluation de leur efficacité et de l'absence d'effets inacceptables sur les végétaux et produits végétaux ainsi que celle de leurs autres bénéfices éventuels ;*
 - *Une synthèse de ces évaluations assortie de recommandations portant notamment sur leurs conditions d'emploi.*
-

PRESENTATION DE LA DEMANDE

L'Agence a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation Madex TWIN, de la société ANDERMATT BIOCONTROL AG., pour laquelle, conformément au code rural et de la pêche maritime, l'avis de l'Anses est requis.

Le présent avis porte sur la préparation Madex TWIN à base du granulovirus du carpocapse *Cydia pomonella* isolat V22 (CpGV-V22), destinée à lutter contre la tordeuse orientale du pêcher (*Grapholita molesta*) sur abricotier, amandier, pêcher, poirier, cognassier, nashi, pommier et prunier et contre le carpocapse des pommes et des poires (*Cydia pomonella*) sur noyer, poirier, cognassier, nashi et pommier.

Il est fondé sur l'examen par l'Agence du dossier déposé pour cette préparation, conformément aux dispositions du règlement (CE) n°1107/2009¹ applicable depuis le 14 juin 2011 et dont les règlements d'exécution reprennent les annexes de la directive 91/414/CEE².

Cette préparation a été évaluée par l'Anses dans le cadre d'une procédure zonale pour l'ensemble des états-membres de la zone Sud en tenant compte des usages pires cas (principe du risque enveloppe³). Dans le cas où des mesures d'atténuation du risque sont proposées, elles sont adaptées aux usages revendiqués en France.

¹ Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

² Directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991 transposée en droit français par l'arrêté du 6 septembre 1994 portant application du décret 94/359 du 5 mai 1994 relatif au contrôle des produits phytopharmaceutiques.

³ SANCO document "risk envelope approach", European Commission (14 March 2011). Guidance document on the preparation and submission of dossiers for plant protection products according to the "risk envelope approach"; SANCO/11244/2011 rev. 5.

SYNTHESE DE L'EVALUATION

Les données prises en compte sont celles qui ont été jugées valides par l'Anses. L'avis présente une synthèse des éléments scientifiques essentiels qui conduisent aux recommandations émises par l'Agence et n'a pas pour objet de retracer de façon exhaustive les travaux d'évaluation menés par l'Agence.

Les conclusions relatives à l'acceptabilité du risque dans cet avis se réfèrent aux critères indiqués dans le règlement (UE) n°546/2011⁴. Elles sont formulées en termes d' "acceptable" ou "inacceptable" en référence à ces critères.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Microorganismes et macroorganismes utiles aux végétaux", réuni le 12 mars 2014, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

CONSIDERANT L'IDENTITE DE LA PREPARATION

La préparation Madex TWIN est un insecticide composé de 3×10^{13} granules⁵/L du granulovirus du carpocapse *Cydia pomonella* isolat V22 (CpGV-V22) (soit 520,05 g/L), se présentant sous la forme d'une suspension concentrée (SC), appliquée par pulvérisation. Les usages demandés (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

Le granulovirus du carpocapse *Cydia pomonella* CpGV est approuvé⁶ au titre du règlement (CE) n°1107/2009 en vertu de la directive d'inclusion 2008/113/CE et en accord avec les règlements (CE) n°1095/2007 et n°2229/2004 établissant des modalités supplémentaires de mise en œuvre de la quatrième phase du programme de travail de la directive 91/414/CEE.

Les conclusions de l'EFSA ont été publiées fin 2012 (EFSA Journal 2012;10(4):2655).

CONSIDERANT LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET LES METHODES D'ANALYSE

• Spécifications

Les spécifications du microorganisme entrant dans la composition de la préparation permettent de caractériser ce microorganisme et sont conformes aux exigences réglementaires.

• Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation Madex TWIN ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que la préparation ne présente pas de propriétés explosive ni comburante. La préparation n'est pas hautement inflammable, ni auto-inflammable à température ambiante. Le pH d'une dilution aqueuse de la préparation à la concentration de 1 % est de 6,4 à 20°C.

L'étude de stabilité au stockage (1 semaine à 0°C) permet de considérer que la préparation est stable dans ces conditions. Une étude de stabilité de la préparation (42 mois à 5 °C) a été fournie et jugée incomplète. Il conviendra de fournir en post-autorisation une nouvelle étude de stabilité au stockage dans des conditions optimales de stockage (2 ans à 5-25°C) de la préparation Madex TWIN dans ses emballages commerciaux (verre, PE) renseignant les données sur la bioactivité de CpGV-V22, les paramètres physico-chimiques (conformément au manuel FAO) et la recherche des contaminants selon le document OCDE⁷. Il conviendra également de fournir l'étude de stabilité en cours (2 ans à -18 °C) permettant de mesurer la bioactivité de CpGV-V22 avant et après stockage.

⁴ Règlement (UE) n° 546/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques.

⁵ granules = corps d'inclusion = occlusion body (OB).

⁶ Règlement d'exécution (UE) n° 540/2011 de la Commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la liste des substances approuvées.

⁷ OECD Issue Paper Discussion on Microbial Contaminant Limits for Microbial Pest Control Products (Feb. 2011).

Les études montrent que la mousse formée lors de la dilution aux concentrations d'usage reste dans les limites acceptables. Les résultats du test de suspensibilité du microorganisme montrent que la préparation Madex TWIN reste homogène et stable durant l'application dans les conditions testées. Les données fournies concernant la spontanéité de la dispersion, montrent qu'il conviendra d'agiter énergiquement la préparation pendant l'application conformément aux recommandations pour des bonnes pratiques agricoles. Les résultats du test du tamis humide montrent qu'il conviendra d'agiter énergiquement la préparation avant utilisation.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées [concentrations de 0,00625 à 0,0125 % (v/v)].

- **Méthodes d'analyse**

Les méthodes d'identification et de caractérisation du microorganisme sont conformes aux exigences réglementaires.

Les méthodes de quantification du microorganisme et des contaminants microbiologiques dans la préparation sont conformes aux exigences réglementaires. Toutefois, il conviendra de fournir, en post-autorisation, une détermination des salmonelles dans, au minimum, 5 lots de la préparation (test sur 25 g de chaque lot) conformément au document OCDE.

En l'absence de définition du résidu dans les denrées d'origine végétale, dans les denrées d'origine animale et dans les différents milieux (sol, eau et air), aucune méthode d'analyse n'est nécessaire pour la détermination des résidus.

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

D'après la ligne directrice DG SANCO/0253/2008 rev.2 "Guidance document on the assessment of new isolates of baculovirus species already included in Annex I of Council Directive 91/414/EEC", l'évaluation d'un nouvel isolat de baculovirus est faite au niveau national. L'isolat V22 a été évalué par les Pays-Bas dans un rapport d'équivalence en 2011. Il a été conclu que le nouvel isolat CpGV-V22 est comparable à l'isolat de référence, l'isolat mexicain (CpGV-M).

Les études toxicologiques réalisées avec le CpGV-M montrent qu'une administration orale, intratrachéale ou intrapéritonéale chez le rat ne provoque pas d'effet pathogène ou toxique et que le virus à une clairance rapide et complète. De plus, le test de culture cellulaire a démontré que le CpGV ne se réplique pas dans des cellules de poumon humain.

Les données publiées sur la toxicité à court terme du CpGV ou d'autres baculovirus, issues d'études chez le rat, la souris, le cobaye, le chien et le singe rhésus, ne donnent aucune indication d'infection par la répllication du virus ni d'effet indésirable lié au virus lors de l'exposition répétée quelle que soit la voie d'administration (EFSA Journal 2012;10(4):2655).

La famille des baculovirus figure sur la liste QPS (qualified presumption of safety, Présomption d'innocuité reconnue) de l'EFSA.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez les personnes impliquées dans la recherche, le développement, la fabrication et la formulation des produits phytopharmaceutiques contenant du CpGV. Les données épidémiologiques et des études sur des volontaires humains ne montrent aucune augmentation de la fréquence de maladies ou des effets nocifs après une exposition à des baculovirus.

Il convient de noter que dans le rapport final du projet européen REBECA (Regulation of Biological Control Agents), il a été conclu que "les baculovirus sont des pathogènes d'insectes exclusivement, largement spécifiques de leur hôte. Dans la plupart des cas, la gamme d'hôte est restreinte à quelques espèces, voire parfois une espèce unique, au sein d'un genre d'insecte. Tous les virus doivent être considérés comme étant des sensibilisants potentiels du fait notamment de l'absence de méthodes appropriées permettant d'évaluer la sensibilisation cutanée d'une part et respiratoire d'autre part. De plus, il est précisé que les virus étant produits

in vivo, il y a un risque potentiel de sensibilisation ou d'irritation de par la présence des soies d'insectes ou de contaminations bactériennes du produit."

Au regard de l'absence de toxicité, d'infectiosité et pathogénicité du microorganisme, la fixation de valeurs toxicologiques de référence n'est pas nécessaire (EFSA Journal 2012;10(4):2655).

La préparation Madex TWIN est identique à la formulation MADEX qui est la préparation représentative évaluée dans le rapport d'évaluation européen du CpGV, à l'exception de l'isolat du CpVG : V22 dans Madex TWIN et M dans MADEX.

Les sociétés Probis GmbH et Andermatt Biocontrol AG ont créé un groupe de travail dans le but de mettre en commun les données sur le granulovirus de *Cydia pomonella* et sur les préparations GRANUPOM et MADEX. Ces deux préparations sont des insecticides sous forme de suspension concentrée, contenant respectivement $2,2 \times 10^{13}$ et 3×10^{13} granules/L. Les résultats des études de toxicité aiguë réalisées avec la préparation GRANUPOM sont considérés comme extrapolables aux préparations MADEX et Madex TWIN. Aucune donnée de toxicité aiguë par voie orale avec le CpGV n'est disponible. Toutefois, sur la base des informations disponibles sur cette famille de virus (statut QPS), une étude n'est pas requise.

Les études réalisées avec la préparation GRANUPOM, disponibles dans le rapport d'évaluation européen, donnent les résultats suivants :

- DL_{50}^8 par voie orale chez le rat, supérieure à 5×10^9 PIB⁹/kg p.c. (étude réalisée avec le virus AcNPV¹⁰) ;
- Pas de signe de toxicité systémique par voie intradermique chez le cobaye ;
- CL_{50}^{11} par inhalation chez le cobaye, supérieure à 7×10^8 granules/m³ air ;
- Non irritant pour les yeux chez le lapin ;
- Non irritant pour la peau chez le lapin.

La classification de la préparation déterminée au regard de ces résultats expérimentaux, de la classification des formulants, ainsi que de leur teneur dans la préparation, figure à la fin de l'avis.

Tous les microorganismes étant considérés comme potentiellement sensibilisants¹², il conviendra d'indiquer sur l'étiquette la mention suivante : "Contient du granulovirus de *Cydia pomonella*. Les microorganismes peuvent provoquer des réactions de sensibilisation".

CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES A L'EXPOSITION DE L'OPERATEUR, DES PERSONNES PRESENTES ET DES TRAVAILLEURS

La fixation de valeurs toxicologiques de référence n'a pas été jugée nécessaire au niveau européen au regard de l'absence de toxicité, d'infectiosité et de pathogénicité du microorganisme.

Estimation de l'exposition de l'opérateur¹³

Dans le cadre de mesures de prévention des risques, il est préconisé aux opérateurs de porter :

- **pendant le mélange/chargement**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée ;
 - Demi-masque filtrant anti-aérosols (EN 149) de classe FFP3 ou demi-masque (EN 140) connecté à un filtre anti aérosol (EN 143) de classe P3 ;

⁸ DL50 (dose létale) est une valeur statistique de la dose unique d'une substance/préparation dont l'administration orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

⁹ PIB: polyhedral inclusion body.

¹⁰ AcNPV : *Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus.

¹¹ CL50 (concentration létale moyenne) est une valeur statistique de la concentration d'une substance dont l'exposition par inhalation pendant une période donnée provoque la mort de 50 % des animaux durant l'exposition ou au cours d'une période fixe faisant suite à cette exposition.

¹² EFSA PRAPeR M3 du 26 juin 2009.

¹³ Opérateur/applicateur : personne assurant le traitement phytopharmaceutique sur le terrain.

- **pendant l'application**
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de moins 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - Si application avec tracteur sans cabine*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique ;
 - Demi-masque filtrant anti-aérosols (EN 149) de classe FFP3 ou demi-masque (EN 140) connecté à un filtre anti aérosol (EN 143) de classe P3 ;
 - Si application avec tracteur avec cabine*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation. Dans ce cas, les gants ne doivent être portés qu'à l'extérieur de la cabine et stockés après utilisation à l'extérieur de la cabine ;
 - Si application avec une lance ou un pulvérisateur à dos*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 réutilisables ;
 - Demi-masque filtrant anti-aérosols (EN 149) de classe FFP3 ou demi-masque (EN 140) connecté à un filtre anti aérosol (EN 143) de classe P3 ;
- **pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée ;
 - Demi-masque filtrant anti-aérosols (EN 149) de classe FFP3 ou demi-masque (EN 140) connecté à un filtre anti aérosol (EN 143) de classe P3.

Ces préconisations correspondent à des vêtements et équipements de protection individuelle effectivement disponibles sur le marché, et dont le niveau de confort apparaît compatible avec leur port lors des phases d'activité mentionnées.

Les doses revendiquées pour Madex TWIN sont équivalentes à celles évaluées au niveau européen (0,2 L/ha soit $1,5 \times 10^{12}$ OB/ha). Une exposition au microorganisme contenu dans Madex TWIN est possible durant le mélange/chargement et l'application de la préparation.

Le microorganisme n'est ni toxique, ni infectieux ni pathogène chez les mammifères, il n'est donc pas attendu de risque inacceptable pour l'opérateur.

Toutefois, tous les microorganismes sont considérés comme potentiellement sensibilisants. Dans les conditions ci-dessus préconisées par le pétitionnaire, l'exposition de l'opérateur peut être considérée comme négligeable.

Estimation de l'exposition des personnes présentes¹⁴

Le microorganisme n'est ni infectieux ni pathogène ni toxique. De plus, l'exposition d'une personne située à plusieurs mètres est négligeable. Les risques pour les personnes présentes sont considérés comme acceptables.

Estimations de l'exposition des travailleurs¹⁵

Le microorganisme n'est ni toxique, ni infectieux ni pathogène chez les mammifères, il n'est donc pas attendu d'exposition du travailleur. Dans ces conditions, il n'est pas attendu de risque inacceptable pour les travailleurs.

CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES AUX RESIDUS ET A L'EXPOSITION DU CONSOMMATEUR

Les données résidus, fournies dans le cadre de ce dossier, sont les mêmes que celles soumises pour l'approbation du granulovirus de *Cydia Pomonella*.

¹⁴ Personne présente : personne se trouvant à proximité d'un traitement phytopharmaceutique et potentiellement exposée à une dérive de pulvérisation.

¹⁵ Travailleur : toute personne intervenant sur une culture après un traitement phytopharmaceutique.

Limites maximales de résidus

Le granulovirus de *Cydia Pomonella* est candidat pour une inclusion à l'annexe IV du règlement (CE) n°396/2005¹⁶, qui regroupe les substances actives pour lesquelles aucune LMR n'est requise.

Définition réglementaire du résidu

Aucune définition du résidu n'a été jugée nécessaire pour l'approbation du granulovirus de *Cydia Pomonella*.

Evaluation du risque pour le consommateur

Considérant les données relatives aux résidus évaluées dans le cadre de ce dossier, il apparaît que suite à l'usage de la préparation Madex TWIN selon les bonnes pratiques agricoles revendiquées, le consommateur n'est pas exposé à des résidus viables ou non viables qui présenteraient un risque pour sa santé. Les baculovirus sont considérés comme bénéficiant de la présomption d'innocuité reconnue (QPS) par l'EFSA¹⁷.

Par conséquent, les risques chronique et aigu pour le consommateur sont considérés comme acceptables.

Délais d'emploi avant récolte

1 jour pour les abricots, amandes, noix, pêches, poires, pommes et prunes.

CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES AU DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT ET AUX EFFETS SUR LES ESPECES NON-CIBLES

Le granulovirus du carpocapse isolat V22 (CpGV-V15) est rattaché au CpGV isolat mexicain au titre du règlement (CE) n°1107/2009. La préparation Madex TWIN est différente des préparations représentatives pour l'approbation du CpGV isolat mexicain. Toutefois, les co-formulants n'étant pas de nature à modifier les effets et le comportement du virus, l'évaluation des effets et des risques liés à l'emploi de la préparation Madex TWIN a été réalisée en se fondant sur les données du rapport d'évaluation européen et en considérant les usages revendiqués.

L'évaluation des risques a été réalisée selon les principes uniformes pour l'évaluation et l'autorisation des produits phytopharmaceutiques contenant des microorganismes. Elle s'appuie sur des données de la littérature scientifique et des études réglementaires spécifiques. L'évaluation des risques liés à l'emploi de la préparation Madex TWIN a été réalisée en considérant 12 applications par hectare à la dose de 3×10^{12} corps d'inclusion viraux par hectare et par application.

Devenir et comportement dans l'environnement

Le résidu pour l'environnement est le microorganisme seul. Selon les informations disponibles dans la littérature, l'isolat mexicain ne produit pas de métabolites ayant une activité bactéricide, ni de métabolites pertinents. Le granulovirus du carpocapse est naturellement présent dans l'environnement.

Dans les sols, le granulovirus du carpocapse est considéré comme persistant. Cependant, sa multiplication dépend de la présence de son hôte. Une valeur de PECsol¹⁸ maximale cumulée de $2,4 \times 10^7$ corps d'inclusion viraux/kg de sol a été calculée en considérant 12 applications.

Les risques de contamination des eaux souterraines ont été considérés comme faibles par l'Etat membre rapporteur. Cependant, il est indiqué dans le rapport d'évaluation européen que les granulovirus sont mobiles dans les colonnes de sol reconstituées au laboratoire. Toutefois, les

¹⁶ Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOCE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

¹⁷ EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2012 update). EFSA Journal 2012;10(12):3020.

¹⁸ PECsol : Concentration prévisible dans le sol.

études en lysimètres placés au champ indiquent que les risques de contamination des eaux souterraines sont faibles.

Les granulovirus sont considérés comme stables dans la phase aqueuse et sédimentaire. La contamination des eaux de surface due à la dérive de pulvérisation a été évaluée et une valeur de PECesu¹⁹ maximale de $3,5 \cdot 10^6$ corps d'inclusion viraux/L pour 12 applications cumulées a été calculée pour une distance de 3 mètres.

Risques pour les espèces non-cibles

L'isolat mexicain n'est pas toxique aux concentrations ou doses testées chez la caille japonaise, le rat, la truite arc-en-ciel, la daphnie, l'algue verte, la plante aquatique, l'abeille et le ver de terre. La concentration sans effet sur la plante aquatique *Lemna gibba* est de 100 mg/L correspondant à une concentration de $3,1 \cdot 10^9$ granules/L au lieu de $3,1 \cdot 10^6$ granules /L citée dans le journal de l'EFSA (amendement au rapport d'étude dans cette soumission).

Aucun signe d'infectiosité ou de pathogénicité n'a été observé dans ces études. Les baculovirus ne peuvent se développer qu'en présence de leurs hôtes et la spécificité d'hôte de *Cydia pomonella* est très étroite. Il est donc peu probable que le CpGV-V22 soit infectieux ou pathogène pour des espèces autres que leurs hôtes spécifiques.

Les risques pour les organismes aquatiques liés aux transferts par la dérive de pulvérisation sont considérés comme faibles. En effet, l'exposition maximale est au moins 571 fois inférieure aux NOEC²⁰ basées sur les plus fortes concentrations testées. En conformité avec l'arrêté du 12 septembre 2006 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits visés à l'article L. 253-1 du code rural, il convient de respecter une zone non traitée de 5 mètres en bordure des points d'eau pour les usages revendiqués.

Les risques pour les autres organismes ont été évalués et sont considérés comme faibles car l'exposition est toujours inférieure aux NOEL²¹ basées sur les plus fortes doses testées.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

Mode d'action

Le virus de la granulose du carpocapse des pommes (CpGV) appartient au groupe des baculovirus. Le virus doit être appliqué avant l'éclosion des œufs sur les premiers stades larvaires. Le virus pénètre par ingestion. Après les cellules de l'épithélium de l'intestin moyen, l'infection se propage à d'autres tissus. L'isolat CpGV-V22 peut également infecter la larve de la tordeuse orientale du pêcher.

Essais préliminaires

Un essai réalisé en laboratoire a permis de mettre en évidence le potentiel d'efficacité de la souche CpGV-V22 pour contrôler le carpocapse des pommes, *Cydia pomonella*, et la tordeuse orientale du pêcher, *Grapholita molesta*.

Essais d'efficacité

16 essais d'efficacité ont été soumis sur le carpocapse, dont 15 ont été conduits sur pommier et 1 sur poirier. Parmi ces 16 essais, 7 ont été réalisés en zone Sud (4 en Italie, 2 en Espagne et 1 en France), 7 en zone Centre (2 en Slovaquie, 3 en République Tchèque et 2 aux Pays-Bas) et 2 en Afrique du Sud.

10 essais d'efficacité ont été soumis sur la tordeuse orientale, dont 7 ont été conduits sur pêcher, 2 sur nectarinier et 1 sur poirier. Parmi ces 10 essais, 7 ont été réalisés en zone Sud (4 en Italie, 2 en Espagne et 1 en France), 1 en zone centre (Slovaquie) et 2 en Afrique du Sud.

Tous ces essais ont été conduits en 2010 et 2011.

¹⁹ PECesu : Concentration prévisible dans les eaux de surface.

²⁰ NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).

²¹ NOEL : No observed effect level (dose sans effet).

- **Justification de la dose**

7 essais ont permis de comparer les doses de 0,05, 0,1 et 0,2 L/ha sur carpocapse. Les résultats ne mettent en évidence aucune différence significative entre les 3 doses testées. Toutefois, en cas d'infestation modérée, la dose de 0,1 L/ha apporte une meilleure efficacité que la dose de 0,05 L/ha.

7 essais ont permis de comparer les doses de 0,05, 0,1 et 0,2 L/ha sur tordeuse. Les résultats mettent en évidence quelques différences significatives entre les doses 0,05 et 0,1 L/ha. Globalement, la dose de 0,1 L/ha apporte une meilleure efficacité que la dose de 0,05 L/ha.

Compte tenu de ces résultats, la dose revendiquée de 0,1 L/ha est considérée comme justifiée.

- **Efficacité à la dose revendiquée**

Carpocapse, *Cydia pomonella*

12 essais d'efficacité sur pommier et poirier ont permis d'étudier l'efficacité de la préparation Madex TWIN dans les conditions revendiquées. Les résultats montrent que le niveau d'efficacité de la préparation Madex TWIN à la dose de 0,1 L/ha est globalement similaire à celui des préparations de référence à base d'autres souches de CpGV et inférieur à celui des préparations de référence classiques à base de substances chimiques.

Compte tenu de ces résultats, l'efficacité de la préparation Madex TWIN dans les conditions d'emploi revendiquées est jugée acceptable. Les résultats obtenus sont extrapolables au carpocapse du noyer.

Tordeuse orientale, *Grapholita molesta*

8 essais d'efficacité sur nectarinier, pêcher et poirier ont permis d'étudier l'efficacité de la préparation Madex TWIN dans les conditions d'emploi revendiquées. Les résultats montrent que le niveau d'efficacité de la préparation Madex TWIN à la dose de 0,1 L/ha est globalement similaire à celui des préparations de référence à base de CpGV-M ou de *Bacillus thuringiensis kurstaki* et inférieur à celui des préparations de référence classiques à base de substances chimiques.

Compte tenu de ces résultats, l'efficacité de la préparation MADEX TWIN dans les conditions d'emploi revendiquées est jugée acceptable. Les résultats obtenus sont extrapolables à l'abricotier, l'amandier et au prunier.

Sélectivité et impact sur le rendement, la qualité, les procédés de transformation et la multiplication

Compte tenu de leur spécificité d'action, les baculovirus ne sont généralement pas toxiques pour les plantes. Par ailleurs, aucun symptôme de phytotoxicité n'a été relevé dans les essais d'efficacité. Compte tenu de ces informations, la préparation Madex TWIN peut être considérée comme sélective des cultures revendiquées. Le risque d'impact négatif sur le rendement, la qualité des récoltes, la fabrication du cidre et la multiplication peut être considéré comme négligeable.

Impact sur les cultures adjacentes

Le virus CpGV ne pénètre pas dans les tissus des plantes et est rapidement inactivé par la lumière. Compte tenu de ces informations et de la sélectivité de la préparation Madex TWIN, le risque d'impact négatif pour les cultures adjacentes peut être considéré comme négligeable.

Résistance

Compte tenu du développement des cas de résistance de carpocapses à l'isolat CpGV-M, le risque d'apparition de résistance à l'isolat CpGV-V22 est considéré comme élevé pour le carpocapse et modéré pour la tordeuse. Afin d'éviter l'émergence de résistances, il est recommandé :

- d'alterner les traitements réalisés avec la préparation Madex TWIN avec des insecticides ayant des modes d'actions différents ou avec des souches de CpGV surmontant la résistance au CpGV-M ;
- d'éviter de traiter deux générations successives avec une préparation à base de CpGV et de limiter en conséquence le nombre d'applications annuelles.

Par ailleurs, il conviendra de limiter le nombre d'applications, toute cible confondue, pour une même culture à 12 applications. Il conviendra également de mettre en place un suivi des résistances pour le carpocapse et de fournir aux autorités compétentes toute nouvelle information susceptible de modifier l'analyse du risque.

CONCLUSIONS

En se fondant sur les critères d'acceptabilité du risque définis dans le règlement (UE) n°546/2011, sur les conclusions de l'évaluation de la substance active par l'Etat membre rapporteur, sur les données soumises par le pétitionnaire et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont il a eu connaissance, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que :

- A.** Les caractéristiques physico-chimiques de la préparation Madex TWIN ont été décrites. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Il conviendra toutefois de fournir en post-autorisation :
- une nouvelle étude de stabilité au stockage dans des conditions optimales de stockage (2 ans à 5-25°C) de la préparation Madex TWIN dans ses emballages commerciaux (verre, PE) renseignant les données sur la bioactivité de CpGV-V22, les paramètres physico-chimiques (conformément au manuel FAO) et la recherche des contaminants selon le document OCDE ;
 - une étude de stabilité (2 ans à -18 °C) permettant de mesurer la bioactivité de CpGV-V22 avant et après stockage ;
 - la détermination des salmonelles dans, au minimum, 5 lots de la préparation (test sur 25 g de chaque lot) conformément au document OCDE.

Les risques pour l'opérateur et le travailleur, liés à l'utilisation de la préparation Madex TWIN pour les usages revendiqués, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous. Les risques pour les personnes présentes sont considérés comme acceptables.

Les risques pour le consommateur, liés à l'utilisation de la préparation Madex TWIN pour les usages revendiqués, sont considérés comme acceptables.

Les risques pour l'environnement, liés à l'utilisation de la préparation Madex TWIN pour les usages revendiqués, sont considérés comme acceptables.

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques, liés à l'utilisation de la préparation Madex TWIN pour les usages revendiqués, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

- B.** Le niveau d'efficacité de la préparation Madex TWIN est considéré comme acceptable pour l'ensemble des usages et aux doses d'emploi revendiquées.

Le risque d'apparition ou de développement de résistances étant considéré comme élevé pour le carpocapse et modéré pour la tordeuse, il est recommandé :

- d'alterner les traitements réalisés avec la préparation Madex TWIN avec des insecticides ayant des modes d'actions différents ou avec des souches de CpGV surmontant la résistance au CpGV-M ;
- d'éviter de traiter deux générations successives avec une préparation à base de CpGV et de limiter en conséquence le nombre d'applications annuelles.

Il conviendra de limiter le nombre d'applications, toute cible confondue, pour une même culture à 12 applications. Il conviendra également de mettre en place un suivi des résistances pour le carpocapse et de fournir aux autorités compétentes toute nouvelle information susceptible de modifier l'analyse du risque.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis **favorable** pour la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation Madex TWIN dans les conditions d'emploi mentionnées ci-dessous et en annexe 2.

Classement de la préparation Madex TWIN selon la directive 1999/45/CE et le règlement (CE) n°1272/2008

Ancienne classification ²²	Nouvelle classification ²³	
	Catégorie	Code H
Sans classification "Contient du granulovirus de <i>Cydia pomonella</i> . Peut entraîner une réaction de sensibilisation."	Sans classification	

Délai de rentrée : 6 heures en cohérence avec l'arrêté du 12 septembre 2006

Conditions d'emploi selon le règlement (CE) n ° 1107/2009

- Pour l'opérateur, porter :
 - **pendant le mélange/chargement**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée ;
 - Demi-masque filtrant anti-aérosols (EN 149) de classe FFP3 ou demi-masque (EN 140) connecté à un filtre anti aérosol (EN 143) de classe P3 ;
 - **pendant l'application**
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de moins 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - Si application avec tracteur sans cabine*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique ;
 - Demi-masque filtrant anti-aérosols (EN 149) de classe FFP3 ou demi-masque (EN 140) connecté à un filtre anti aérosol (EN 143) de classe P3 ;
 - Si application avec tracteur avec cabine*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation. Dans ce cas, les gants ne doivent être portés qu'à l'extérieur de la cabine et stockés après utilisation à l'extérieur de la cabine ;
 - Si application avec une lance ou un pulvérisateur à dos*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 réutilisables ;
 - Demi-masque filtrant anti-aérosols (EN 149) de classe FFP3 ou demi-masque (EN 140) connecté à un filtre anti aérosol (EN 143) de classe P3 ;
 - **pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée ;
 - Demi-masque filtrant anti-aérosols (EN 149) de classe FFP3 ou demi-masque (EN 140) connecté à un filtre anti aérosol (EN 143) de classe P3.
- SP1 : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. [Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Eviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes].
- SPe3 : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.

²² Directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mai 1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relative à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses.

²³ Nouvelle classification adaptée par l'Anses selon le règlement CLP (règlement CE n° 1272/2008 « classification, labelling and packaging ») applicable aux préparations à partir du 1^{er} juin 2015.

- Délai avant récolte : 1 jour.
- Agiter énergiquement la préparation lors du mélange et pendant l'application.
- Il conviendra de limiter le nombre d'applications, toute cible confondue, pour une même culture à 12 applications.

Recommandations de l'Anses pour réduire les expositions

Il convient de rappeler que l'utilisation d'un matériel adapté et entretenu et la mise en œuvre de protections collectives constituent la première mesure de prévention contre les risques professionnels, avant la mise en place de protections complémentaires comme les protections individuelles.

En tout état de cause, le port de combinaison de travail dédiée ou d'EPI doit être associé à des réflexes d'hygiène (ex : lavage des mains, douche en fin de traitement) et à un comportement rigoureux (ex : procédure d'habillage/déshabillage). Les modalités de nettoyage et de stockage des combinaisons de travail et des EPI réutilisables doivent être conformes à leur notice d'utilisation.

Description de l'emballage revendiqué

Bidon de verre brun d'une contenance de 5 mL, bidon en polyéthylène brun d'une contenance de 100 mL et 500 mL.

Données post-autorisation

Mettre en place un suivi des résistances pour le carpocapse et fournir aux autorités compétentes toute nouvelle information susceptible de modifier l'analyse du risque.

Fournir dans un délai de 2 ans :

- une nouvelle étude de stabilité au stockage dans des conditions optimales de stockage (2 ans à 5-25°C) de la préparation Madex TWIN dans ses emballages commerciaux (verre, PE) renseignant les données sur la bioactivité de CpGV-V22, les paramètres physico-chimiques (conformément au manuel FAO) et la recherche des contaminants selon le document OCDE ;
- une étude de stabilité (2 ans à -18 °C) permettant de mesurer la bioactivité de CpGV-V22 avant et après stockage ;
- la détermination des salmonelles dans, au minimum, 5 lots de la préparation (test sur 25 g de chaque lot) conformément au document OCDE.

Marc MORTUREUX

Mots-clés : MadexTWIN, insecticide, granulovirus de *Cydia pomonella* isolat V22, (CpGV-V22), abricotier, amandier, pêcher, poirier, cognassier, nashi, pommier, prunier, noyer.

ANNEXE 1

Usages revendiqués pour une autorisation de mise sur le marché
de la préparation Madex TWIN

Microorganisme	Composition de la préparation	Dose de substance active
Granulovirus de <i>Cydia pomonella</i> isolat V22 CpGV-V22	3×10^{13} granules/L 520,05 g/L	1,5 à 3×10^{12} granules/ha

Usages	Dose d'emploi	Dose de substance active	Nombre d'application maximum	Délai avant récolte (DAR)
12573103 abricotier * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale du pêcher	0,05 – 0,1 L/ha	1,5 à 3×10^{12} OB/ha	12	0
12103103 amandier * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale	0,05 – 0,1 L/ha	1,5 à 3×10^{12} OB/ha	12	0
12453101 noyer * traitement des parties aériennes * carpocapse	0,05 – 0,1 L/ha	1,5 à 3×10^{12} OB/ha	9	0
12553103 pêcher * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale du pêcher	0,05 – 0,1 L/ha	1,5 à 3×10^{12} OB/ha	12	0
12613128 poirier - cognassier - nashi * traitement des parties aériennes * carpocapse des pommes et des poires	0,05 – 0,1 L/ha	1,5 à 3×10^{12} OB/ha	9	0
12613130 poirier - cognassier - nashi * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale du pêcher	0,05 – 0,1 L/ha	1,5 à 3×10^{12} OB/ha	12	0
12603103 pommier * traitement des parties aériennes * carpocapse des pommes et des poires	0,05 – 0,1 L/ha	1,5 à 3×10^{12} OB/ha	9	0
12603177 pommier * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale du pêcher	0,05 – 0,1 L/ha	1,5 à 3×10^{12} OB/ha	12	0
12653107 prunier * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale	0,05 – 0,1 L/ha	1,5 à 3×10^{12} OB/ha	12	0

ANNEXE 2

Usages proposés pour une autorisation de mise sur le marché
de la préparation Madex TWIN

Usages	Dose d'emploi	Nombre d'application par an et par usage	Nombre maximum d'applications par an et par culture	Délai avant récolte (DAR)	AVIS
12573103 abricotier * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale du pêcher	0,1 L/ha 3x10 ¹² granules/ha	12	-	1 jour	favorable
12103103 amandier * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale	0,1 L/ha 3x10 ¹² granules/ha	12	-	1 jour	favorable
12453101 noyer * traitement des parties aériennes * carpocapse	0,1 L/ha 3x10 ¹² granules/ha	9	-	1 jour	favorable
12553103 pêcher * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale du pêcher	0,1 L/ha 3x10 ¹² granules/ha	12	-	1 jour	favorable
12613128 poirier - cognassier - nashi * traitement des parties aériennes * carpocapse des pommes et des poires	0,1 L/ha 3x10 ¹² granules/ha	9	12	1 jour	favorable
12613130 poirier - cognassier - nashi * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale du pêcher	0,1 L/ha 3x10 ¹² granules/ha	12		1 jour	favorable
12603103 pommier * traitement des parties aériennes * carpocapse des pommes et des poires	0,1 L/ha 3x10 ¹² granules/ha	9	12	1 jour	favorable
12603177 pommier * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale du pêcher	0,1 L/ha 3x10 ¹² granules/ha	12		1 jour	favorable
12653107 prunier * traitement des parties aériennes * tordeuse orientale	0,1 L/ha 3x10 ¹² granules/ha	12	-	1 jour	favorable