

Efficacy evaluation of plant protection products
Evaluation biologique des produits phytosanitaires

Resistance risk analysis
Analyse du risque de résistance

Specific scope

This standard describes how the risk of resistance to plant protection products can be assessed and, if appropriate, systems for risk management can be proposed, in the context of official registration of plant protection products.

Specific approval and amendment

First approved in 1999-09.

Revision approved in 2002-09.

Champ d'application spécifique

Cette norme décrit, dans le cadre de l'homologation officielle des produits phytosanitaires, les moyens d'évaluation du risque d'apparition de résistance à ces produits, ainsi que, le cas échéant, les systèmes qui peuvent être envisagés pour la gestion du risque.

Approbation et amendement spécifiques

Approbation initiale en 1999-09.

Révision approuvée en 2002-09.

1. Introduction

Resistance is the naturally occurring, inheritable adjustment in the ability of individuals in a population to survive a plant protection product treatment that would normally give effective control. Although resistance can often be demonstrated in the laboratory, this does not necessarily mean that pest control in the field is reduced. 'Practical resistance' is the term used for loss of field control due to a shift in sensitivity (OEPP/EPPO, 1988).

Loss of performance of a plant protection product because of the development of practical resistance in the target organism and the subsequent need for additional product use to achieve control can be costly to the grower, the crop protection company and the environment. Furthermore, the loss of efficacy due to resistance may remove the plant protection product from the range of methods available to combat the large potential losses caused by plant pests. Registration authorities and crop protection companies now recognize that the development of resistance can be minimized (i.e. delayed or kept at a low level) by means of suitable management strategies, and that it is in both their interests to protect the efficacy of plant protection products. The registration procedure, before the product is released for full commercial use, is seen to be the point at which appropriate risk management strategies should be agreed and implemented. For example, the harmonized registration procedure of the countries of the European Union (EU, 1991) requires that applicants provide information on the possible occurrence and development of resistance (including information on related active substances, other pests or other crops that could indicate the likelihood of resistance developing). If there is evidence to suggest that difficulties of control could result from the development of resistance, a management strategy should be proposed that would minimize

1. Introduction

La résistance est l'ajustement, naturel et transmissible à la descendance, de la capacité de certains individus d'une population à survivre à un traitement phytosanitaire qui permettrait normalement un contrôle efficace. Même s'il est souvent possible de démontrer une résistance au laboratoire, cela ne veut pas nécessairement dire que le contrôle de l'organisme nuisible au champ sera réduit. 'Résistance pratique' est le terme utilisé pour la perte de résistance au champ due à une modification de la sensibilité (OEPP/EPPO, 1988).

La perte de performance d'un produit phytosanitaire sur un organisme nuisible en raison du développement d'une résistance et la nécessité qui en découle d'utiliser davantage de produit phytosanitaire pour mener la lutte à bien peut être coûteux pour le producteur, pour la firme phytosanitaire et pour l'environnement. En outre, la perte d'efficacité due à la résistance peut exclure le produit phytosanitaire de la gamme des méthodes disponibles pour combattre les pertes potentielles importantes causées par les organismes nuisibles. Les autorités responsables de l'homologation et les firmes agro pharmaceutiques reconnaissent désormais que le développement de la résistance peut être minimisé (c'est-à-dire retardé ou maintenu à un niveau faible) à l'aide de stratégies de gestion appropriées, et qu'ils ont un intérêt commun à protéger l'efficacité des produits phytosanitaires. La procédure d'homologation, avant que le produit ne soit mis sur le marché, est considérée comme le moment auquel des stratégies de gestion du risque appropriées doivent être approuvées et mises en œuvre. Par exemple, la procédure d'homologation harmonisée des pays de l'Union européenne (EU, 1991) exige que les demandeurs d'une homologation fournissent des informations sur l'existence possible de la résistance et son développement (y compris des informations sur les substances actives, autres organismes nuisibles ou autres cultures qui pourraient indiquer

the likelihood of resistance. These requirements do not provide any specific guidance on the scale and scope of evidence that must be submitted, nor is any guidance given on the evaluation of this data or of the proposed management strategy.

The aim of this standard is therefore to indicate to the registration authorities and to applicants for registration what their obligations are with regard to assessing and managing the risk of practical resistance in the target organism(s). These elements are included in the process of resistance risk analysis (i.e. evaluation of the risk followed, if necessary, by the choice of management options). The standard provides guidance on:

- the concepts of resistance;
- how resistance risk might be assessed;
- how resistance might be managed;
- what data must be supplied to support the conclusion of a resistance risk analysis;
- other data needed on resistance in the registration dossier;
- reaching a registration decision with regard to resistance risk.

The standard covers all types of plant protection products. It does not cover the registration of genetically modified plants that express pesticidal activity, but it does consider their possible influence on the development of resistance in plant pests. Appendix II indicates different approaches for the main types of plant protection products.

2. Concepts of resistance

Effective prevention and management of resistance can best be achieved by an understanding of the factors relating to its origin, development and spread. Fundamental to this understanding is an appreciation of the factors that contribute to the risk of practical resistance developing in any particular situation. The risk of practical resistance is a result of a combination of inherent factors and factors related to the conditions of use of the product. The risk deriving from conditions of use (agronomic risk) can be altered by the user of the product, whereas the inherent risk is due to the interaction between certain characteristics of the target pest and the plant protection product and cannot be changed by the pattern of use.

When the plant protection product is applied without any limitations on its conditions of use (unrestricted use), the resulting risk of practical resistance can be called the unmodified risk. Unrestricted use is the use for which the applicant could request registration if resistance was not considered to be of relevance, and is the use which would achieve optimum effect or pest control as indicated by efficacy evaluation trials. If the unmodified risk is considered low and acceptable, then no restrictions on product use would be required.

In many circumstances, however, the unmodified risk is recognized to be too high to be acceptable as it could lead to development of resistance, sometimes rapidly. In such cases, experience has shown that the application of a resistance management strategy can lower the risk to an acceptable level. The management strategy attempts to reduce the selection pressure that leads to resistance and will normally include limitations imposed on how and when the plant protection product should be used. These limitations are termed modifiers and the risk of practical resistance in this case can be termed the modified risk.

From the above, it follows that, when it is required to assess the risk of practical resistance in a particular situation, the first stage is to

la possibilité de développement de la résistance). Si des éléments suggèrent que le développement de la résistance pourrait gêner la lutte contre l'organisme nuisible, une stratégie de gestion doit être proposée pour minimiser la possibilité d'apparition de la résistance. Ces exigences ne donnent aucune indication spécifique ni sur la nature et l'échelle des preuves qui doivent être soumises, ni sur l'évaluation de ces données ou de la stratégie de gestion proposée.

L'objectif de cette norme est donc d'indiquer aux autorités responsables de l'homologation et aux requérants leurs obligations vis-à-vis de l'évaluation et la gestion du risque de résistance pratique chez le ou les organismes visés. Ces éléments font partie de la procédure d'analyse du risque de résistance (c'est-à-dire l'évaluation du risque, suivie, le cas échéant, du choix des options de gestion). La norme donne des indications sur:

- les concepts de résistance;
- la manière d'évaluer le risque de résistance;
- la manière de gérer la résistance;
- les données qui doivent être fournies pour étayer les conclusions d'une analyse du risque de résistance;
- les autres données relatives à la résistance nécessaires dans le dossier d'homologation;
- la prise de décision vis-à-vis du risque de résistance.

La norme concerne tous les types de produits phytosanitaires. Elle ne concerne pas l'homologation des plantes génétiquement modifiées qui expriment une activité pesticide, mais elle tient compte de leur influence éventuelle sur le développement de la résistance chez les organismes nuisibles.

2. Concepts de résistance

La compréhension des facteurs liés à l'origine de la résistance, à son développement et à sa dissémination facilitent la prévention et la gestion efficaces de la résistance. Cette compréhension repose principalement sur l'appréciation des facteurs qui contribuent au risque de résistance pratique quelle que soit la situation. Le risque de résistance pratique résulte de la combinaison de facteurs inhérents et de facteurs liés aux conditions d'utilisation du produit. Le risque dû aux conditions d'usage (risque agronomique) peut être modifié par l'utilisateur du produit, tandis que le risque inhérent est dû à l'interaction entre certaines caractéristiques de l'organisme visé et du produit phytosanitaire et ne peut pas être modifié par la manière d'utiliser le produit.

Le risque de résistance pratique qui découle de l'application du produit phytosanitaire sans restriction sur ses conditions d'utilisation (usage sans restriction) peut être appelé risque non modifié. L'usage sans restriction est l'usage pour lequel le requérant peut demander l'homologation si la question de la résistance ne se pose pas. Il s'agit de l'usage qui permet un effet optimal sur l'organisme nuisible d'après les résultats des essais d'évaluation biologique. Si le risque non modifié est faible et acceptable, aucune restriction ne sera imposée à l'utilisation du produit.

Cependant, le risque non modifié est souvent trop fort pour être accepté car il pourrait entraîner le développement de résistance, parfois rapidement. Dans ce cas, l'expérience montre que l'application d'une stratégie de gestion de la résistance peut réduire le risque à un niveau acceptable. La stratégie de gestion vise à diminuer la pression de sélection qui entraîne la résistance, et elle impose généralement des limitations sur la manière et la période d'application du produit phytosanitaire. Ces limitations sont appelées modificateurs et le risque de résistance pratique est alors appelé risque modifié.

Il s'ensuit que pour évaluer le risque de résistance pratique dans une situation donnée, la première étape consiste à déterminer le risque non

establish the unmodified risk and, if this is too high, to progress to a consideration of how, and which, modifiers could be introduced to lower the risk to an acceptable level. The relationship between the terminology described here can be represented as follows:

- risk of practical resistance = inherent risk combined with agronomic risk;
- unmodified risk = risk of practical resistance with unrestricted use;
- modified risk = risk of practical resistance with modified use (i.e. with a resistance management strategy composed of modifiers).

It is therefore clear that the issue of relevance to decision-making for registration is not an evaluation of the inherent risk alone, but a consideration of the risk of practical resistance when the plant protection product concerned is used as proposed by the applicant – a combination of the inherent risk and the agronomic risk – and whether (or how) the agronomic risk should be modified.

3. Resistance risk analysis

Resistance risk analysis is a two-stage process, composed of resistance risk assessment, in which the probability of development of resistance and its likely impact are evaluated, and resistance risk management where, if necessary, possible strategies for avoiding or delaying the appearance of resistance are considered and suitable modifiers are chosen and implemented. In resistance risk assessment, the inherent risk is first assessed using the characteristics of the pest and the product; the unmodified risk is then evaluated from the inherent risk when the product is applied under unrestricted conditions of use. In resistance risk management, the decision is made whether the unmodified risk is acceptable; if it is, the process can stop. If the unmodified risk is not acceptable, possible modifiers are then analysed to determine whether they can be used to mitigate the risk. If suitable modifiers exist, the conclusion of the resistance risk analysis will be a resistance management strategy (comprising one or more modifiers) that can be applied when the product is used commercially.

A resistance risk analysis procedure is needed for the following reasons:

- for the manufacturer of plant protection products to assess the potential risk of the development of resistance if the product is used commercially under conditions of unrestricted use;
- for the manufacturer of plant protection products to decide which management options should be applied (i.e. in the proposed use pattern) if the assessed risk of resistance is considered to be unacceptable;
- for the registration authorities to evaluate any risk assessment submitted by the applicant concerning the development of resistance;
- for registration authorities to evaluate the proposed use pattern (including any management strategy suggested by the applicant).

The overall management of resistance is a continuous process, starting with the initial assessment of resistance risk, which must be made during product development, and continuing with the selection of appropriate measures before the start of sales, and with the implementation of the measures throughout the commercial use of the active substance. This overall process is summarized in Fig. 1 and Appendix I, which show the steps of resistance risk analysis, the continuation to registration, and monitoring of the resistance management strategy during use. Van Gemerden *et al.* (1999) have published an example of a more detailed and prescriptive decision-making scheme.

modifié; si celui-ci est trop fort, il faut alors envisager comment des modificateurs, et lesquels, peuvent être introduits pour réduire le risque à un niveau acceptable. Les relations entre les termes présentés ici peuvent être représentées ainsi:

- risque de résistance pratique = risque inhérent combiné au risque agronomique;
- risque non modifié = risque de résistance pratique avec usage sans restriction;
- risque modifié = risque de résistance pratique avec usage modifié (c'est-à-dire avec une stratégie de gestion du risque comprenant des modificateurs).

Il est donc clair que l'élément important pour une décision d'homologation n'est pas l'évaluation du seul risque inhérent, mais l'étude du risque de résistance pratique lorsque le produit phytosanitaire concerné est utilisé selon les indications du requérant, c'est-à-dire une combinaison du risque inhérent et du risque agronomique, et la nécessité (ou la manière) de modifier le risque agronomique.

3. Analyse du risque de résistance

L'analyse du risque de résistance comprend deux étapes successives. L'évaluation du risque de résistance estime la probabilité de développement de la résistance et son impact probable. La gestion du risque de résistance envisage les stratégies éventuelles pouvant être mises en œuvre pour empêcher ou retarder l'apparition de la résistance et sélectionne et applique des modificateurs adéquats. Dans l'évaluation du risque de résistance, le risque inhérent est évalué en premier en se servant des caractéristiques de l'organisme nuisible et du produit phytosanitaire. Le risque non modifié est ensuite évalué à partir du risque inhérent en considérant que le produit est appliqué dans des conditions d'usage sans restriction. Dans la gestion du risque phytosanitaire, on décide d'abord si le risque non modifié est acceptable. Si c'est le cas, la procédure s'arrête. Si le risque non modifié n'est pas acceptable, les modificateurs possibles sont analysés pour déterminer s'ils peuvent être utilisés pour limiter le risque. Si des modificateurs existent, la conclusion de l'analyse du risque de résistance sera une stratégie de gestion du risque (comprenant un modificateur ou plus) qui pourra être appliquée lors de l'utilisation commerciale du produit.

Une procédure d'analyse du risque de résistance est nécessaire pour les raisons suivantes:

- pour que les fabricants des produits phytosanitaires évaluent le risque potentiel de développement de résistance si le produit est utilisé commercialement dans des conditions d'usage sans restriction;
- pour que les fabricants des produits phytosanitaires définissent les options de gestion qui devront être appliquées (par ex. dans l'usage proposé) si le risque de résistance évalué n'est pas acceptable;
- pour que les autorités responsables de l'homologation examinent toute évaluation du risque soumise par le requérant sur le développement de la résistance;
- pour que les autorités responsables de l'homologation évaluent l'usage proposé (y compris toute stratégie de gestion proposée par le requérant).

La gestion de la résistance est une procédure continue, qui débute avec l'évaluation du risque de résistance (pendant le développement du produit) et se poursuit par la sélection de mesures appropriées (avant la mise sur le marché) et la mise en œuvre de mesures (pendant toute la durée de l'utilisation commerciale de la substance active). Cette procédure générale est résumée à la Fig. 1, qui présente les étapes de l'analyse du risque de résistance, sa poursuite jusqu'à l'homologation et la surveillance de la stratégie de gestion du risque pendant la durée d'utilisation. Van Gemerden *et al.* (1999) ont publié un exemple de système de décision plus détaillé et à plus forte portée réglementaire.

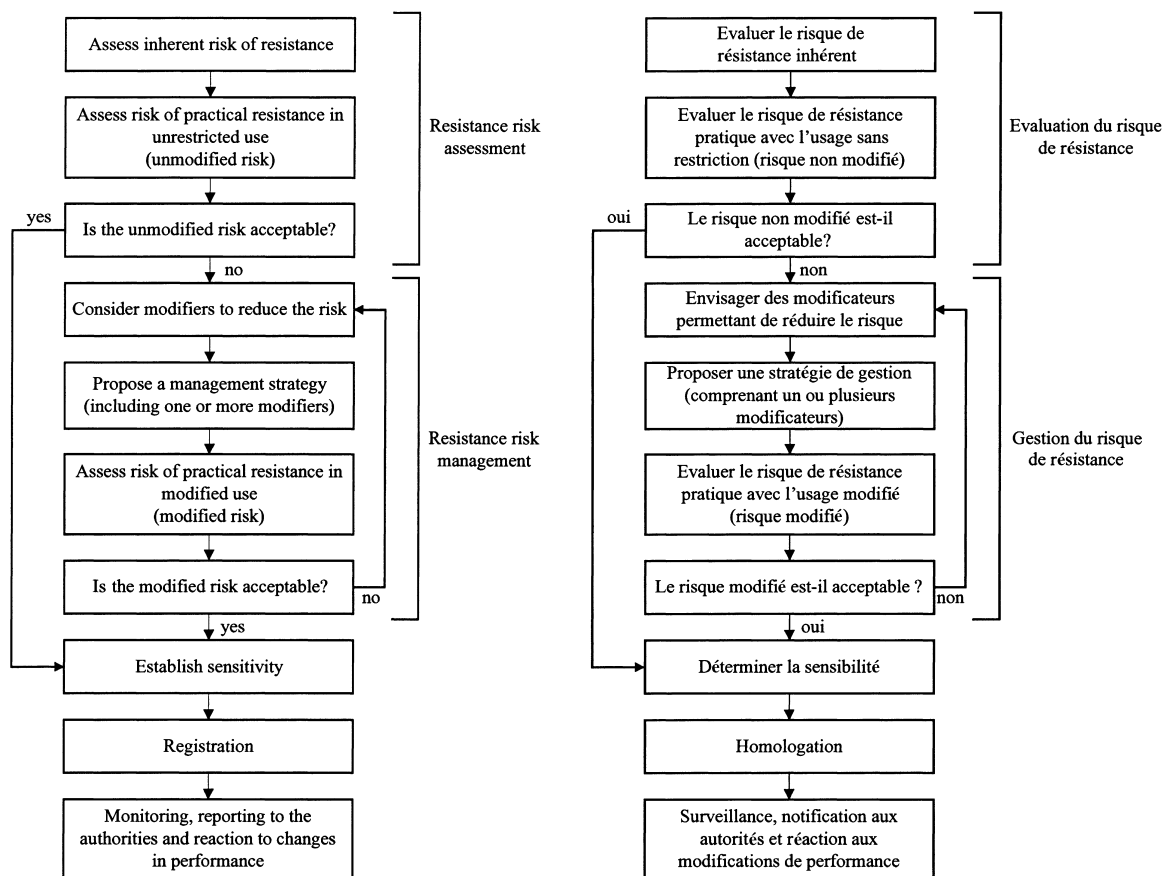


Fig. 1 Diagram of the process of resistance risk analysis and registration.
Diagramme de d'analyse du risque de résistance dans l'homologation.

4. Resistance risk assessment

4.1 Risk factors

In order to assess the risk of practical resistance in the target pest(s), it is necessary to evaluate the different factors contributing to the risk, i.e. those inherent in the compound and its effect on the pest and those that might result from a particular use pattern.

Inherent risk

The inherent risk depends on various factors, some of which are associated with the product and others with the pest. These factors do not necessarily operate in isolation and do not apply in all cases. The factors associated with the plant protection product that may favour the development of resistance can include:

- persistent activity;
- single-site mode of action;
- monogenic resistance;
- ease of metabolism.

Those associated with the characteristics of the target pest that may favour the development of resistance can include:

- short life cycle/many generations;
- high fecundity/widespread distribution of progeny;

4. Evaluation du risque de résistance

4.1 Facteurs de risque

Pour évaluer le risque de résistance pratique chez le ou les organismes visés, il est nécessaire d'évaluer les différents facteurs qui contribuent au risque, c'est-à-dire les facteurs inhérents au produit et à ses effets sur l'organisme nuisible, et ceux qui peuvent résulter d'un usage particulier.

Risque inhérent

Le risque inhérent dépend de divers facteurs, dont certains sont associés au produit et d'autres à l'organisme nuisible. Ces facteurs n'agissent pas forcément indépendamment et ne concernent pas forcément tous les cas. Les facteurs liés au produit phytosanitaire et qui peuvent favoriser le développement de la résistance incluent:

- une activité persistante;
- un mode d'action uni-site;
- une résistance monogénique;
- une facilité à être métabolisé.

Les facteurs liés aux caractéristiques de l'organisme visé qui peuvent favoriser le développement de la résistance incluent:

- un cycle de développement court/de nombreuses générations;
- une fécondité importante/une large dissémination de la descendance;

- high inherent genetic variability (including potential for spontaneous mutation);
- existence of a mechanism in the pest to metabolize a range of active substances;
- existence of cross resistance;
- high fitness of resistant strains.

Past experience may also provide a guide to resistance risk; higher risk could be indicated in situations where a target pest has already developed resistance to other active substances or where resistance to the active substance has already developed in other target pests.

Agronomic risk

The risk of resistance inherent in the plant protection product and the pest can be increased by certain conditions of use. This agronomic risk affects selection pressure on the development of resistance and is influenced by the particular characteristics of the crop, the geographic area in which the product is applied and the use pattern. The factors influencing the agronomic risk may include:

- widely grown crop with short rotations;
- monocropping or continuous cropping;
- application techniques;
- other cultural practices (e.g. fertilizers, cultivation);
- need for high numbers of applications or long exposure to obtain control, because of the features of the crop environment;
- use of transgenic plants with genes expressing pesticidal activity;
- use of cultivars susceptible to the pest(s);
- geographic isolation of populations preventing the re-entry of sensitive forms;
- environmental conditions favouring more frequent generations or higher population densities of the pest;
- exclusive reliance on a single active substance;
- lack of diversity of available control measures.

4.2 Components of risk assessment

It is beyond the scope of this Standard to give detailed guidance on individual pest species/chemical group combinations because of the very wide range of pests (weeds, insects, fungi, etc.) and chemical groups involved. Some important factors that may influence a resistance risk assessment are summarized below.

4.2.1 Type of compound

For the re-registration of a known compound, the risk of resistance can be assessed from experience with that compound in the field, which can demonstrate whether practical resistance has occurred, or the success (or failure) of management strategies already being applied. If it is a new compound belonging to an established group, then the resistance risk can be assumed to correspond to that of other compounds in the same group, unless demonstrated to be different. In the case of a completely new type of compound (new chemical group), a risk of resistance development should be assumed, unless demonstrated otherwise by consideration of other risk factors; this is particularly true for insecticides and fungicides. For herbicides, see Appendix II.

4.2.2 Mode of action/mechanism of resistance

A knowledge of the mode of action of a compound and, if known, the mechanism of resistance can be informative. For example, a mode of

- une forte variabilité génétique (y compris le potentiel de mutation spontanée);
- l'existence chez l'organisme nuisible d'un mécanisme lui permettant de métaboliser une gamme de substances actives;
- l'existence d'une résistance croisée;
- un fitness important des souches résistantes.

L'expérience passée peut également donner une idée du risque de résistance. On peut supposer un risque plus fort lorsque l'organisme visé a déjà développé une résistance à d'autres substances actives ou lorsque d'autres organismes nuisibles ont développé une résistance à la substance active étudiée.

Risque agronomique

Le risque de résistance dû au produit phytosanitaire et à l'organisme nuisible peut être accru par certaines conditions d'utilisation. Ce risque agronomique influence la pression de sélection sur le développement de la résistance et est influencé par les caractéristiques de la culture et de la zone géographique dans laquelle le produit est appliqué, ainsi que par les caractéristiques de l'utilisation. Les facteurs qui influencent le risque agronomique incluent:

- plante cultivée à grande échelle avec des rotations courtes;
- culture continue ou monoculture;
- techniques d'application;
- autres pratiques culturales (par ex. engrais, travail du sol);
- nécessité d'un nombre élevé d'applications ou d'expositions longues pour obtenir un contrôle en raison des caractéristiques de l'environnement culturel;
- utilisation de plantes transgéniques contenant des gènes exprimant une activité pesticide;
- utilisation de cultivars sensibles au(x) ravageur(s);
- isolement géographique de populations empêchant le renouvellement des formes sensibles;
- conditions climatiques favorisant chez l'organisme nuisible des générations plus fréquentes ou des densités de populations plus fortes;
- dépendance exclusive sur une seule substance active;
- manque de diversité des mesures de lutte disponibles.

4.2 Composantes de l'évaluation du risque

Cette norme ne peut pas donner d'indications détaillées sur les combinaisons spécifiques organisme nuisible/groupe chimique en raison de la très grande diversité des organismes (adventices, insectes, champignons, etc.) et des groupes chimiques concernés. Les facteurs importants qui peuvent influencer l'évaluation du risque de résistance sont résumés ci-dessous.

4.2.1 Type de molécule

Pour une nouvelle homologation d'une molécule connue, le risque de résistance peut être évalué grâce à l'expérience acquise au champ, qui peut démontrer si la résistance pratique est déjà apparue, ou le succès (ou l'échec) des stratégies de gestion déjà appliquées. Dans le cas d'une molécule nouvelle appartenant à une famille chimique connue, on considère que le risque de résistance correspond à celui des autres molécules du même groupe, sauf si on démontre qu'il est différent. Dans le cas d'un type de molécule entièrement nouveau (famille nouvelle), il faut supposer que le risque de résistance est fort, sauf si l'étude des autres facteurs de risque démontre le contraire. Ceci s'applique particulièrement aux insecticides et aux fongicides; pour les herbicides voir l'annexe II.

4.2.2 Mode d'action/mécanisme de la résistance

La connaissance du mode d'action d'un produit phytosanitaire et, éventuellement, du mécanisme de la résistance peut fournir des

action involving a single biochemical site may indicate a potential higher risk, whereas 'multisite' action may indicate a lower risk. Similarly, any mode of action which involves an existing mechanism to which resistance has already occurred would, in the absence of contrary evidence, be considered to indicate a high risk of resistance.

4.2.3 Cross resistance

The existence of cross resistance between a new compound and other compounds of the same or other chemical classes can have profound consequences on the commercial use of a plant protection product. It means, in effect, that resistance occurs already in the target organism even before the product is used. Bioassay tests are needed to detect the existence of cross resistance by attempting to control, with the new compound, the various populations of the pest that are known to have resistance to other compounds. It may be useful to explore the possibility of negative cross resistance, in which resistance to one compound results in sensitivity to another, as its existence will influence the types of management strategies that might be used.

4.2.4 Characterization of strains

An understanding of whether and how resistant strains might develop in populations of the target pest is not essential for risk assessment but may give useful indications of practical resistance. Data can be obtained from different types of laboratory and glasshouse tests. It should be noted that any experiments involving the use of resistant strains that are not already present in the area should not be conducted in the field because of the danger of escape of those strains.

Test methods for sensitivity Development of a test method to determine the sensitivity of the target pest(s) to the active substance is highly desirable because it provides the means of measuring the original level of sensitivity before the pest is subjected to the active substance (data generally needed for registration), of identifying resistant strains in laboratory studies, and of monitoring any shifts in response following widespread use. The method should be able to give realistic, quantitative, reproducible and readily understandable results. In general, standardization of test methods is important because it enables direct comparisons to be made between results from different studies. However, there may also be occasions when a particular situation requires the use of a test that differs in some respects from the standardized method and, for this reason, it is important that all such test methods be clearly described in the registration application.

Many of the test methods used to determine sensitivity are somewhat difficult to perform and caution should therefore be applied in comparing results from different testing centres. Furthermore, there are many pests for which suitable methods are not yet available.

Artificial selection of resistant strains Depending on the type of organism (e.g. fungus, insect, weed) and the mode of action, repeated exposure of successive pest generations to sublethal concentrations of active substances may indicate the potential for selection of resistance in the field. With fungal pathogens it is also possible to study the potential for mutation by treating a target pest with mutagenic compounds or ultraviolet light. Pests surviving the exposure are isolated and tested for resistance.

informations utiles. Par exemple, un mode d'action uni-site peut indiquer un risque potentiel plus élevé, alors qu'un mode d'action 'multisite' peut indiquer un risque plus faible. De même, tout mode d'action qui met en jeu un mécanisme pour lequel une résistance est déjà apparue doit être considéré, sauf preuve du contraire, comme indiquant un risque de résistance élevé.

4.2.3 Résistance croisée

L'existence d'une résistance croisée entre une molécule nouvelle et d'autres molécules de la même classe chimique ou d'une autre classe peut avoir des conséquences importantes sur l'utilisation commerciale d'un produit phytosanitaire. Cela signifie en effet qu'une résistance existe chez l'organisme visé avant que le produit ne soit utilisé. Des tests biologiques sont nécessaires pour détecter une résistance croisée: on essaie de contrôler, avec la nouvelle molécule, des populations de l'organisme nuisible dont on sait qu'elles sont résistantes à d'autres substances. Il peut être utile d'explorer la possibilité d'une résistance croisée négative, pour laquelle la résistance à une molécule entraîne une sensibilité à une autre, car elle influencera les types de stratégies de gestion qui peuvent être utilisées.

4.2.4 Caractérisation des souches

La compréhension de la possibilité d'apparition de souches résistantes dans les populations de l'organisme nuisible visé et des mécanismes mis en jeu n'est pas indispensable à l'évaluation du risque mais donne des indications utiles sur la résistance pratique. Des données peuvent être obtenues grâce à différents types de tests en laboratoire ou en serre. Aucune expérience utilisant des souches résistantes qui ne sont pas déjà présentes dans la zone d'expérimentation ne doit être conduite au champ en raison du danger de passage de ces souches dans l'environnement.

Méthodes de test pour déterminer la sensibilité La mise au point d'une méthode de test pour déterminer la sensibilité de l'organisme visé (ou des organismes visés) à la substance active est fortement souhaitable car elle donne un moyen de mesurer le niveau de sensibilité initial avant de soumettre l'organisme nuisible à la substance active (ces données sont généralement nécessaires à l'homologation), d'identifier des souches résistantes au cours d'études en laboratoire et de surveiller tout changement de réponse après utilisation à grande échelle. La méthode doit pouvoir donner des résultats réalistes, quantitatifs, reproductibles et facilement compréhensibles. En général, la normalisation des méthodes de test est importante car elle permet des comparaisons directes entre les résultats de différentes études. Cependant, il est parfois nécessaire d'utiliser un test qui diffère de la méthode normalisée et il est donc important que les méthodes de test utilisées soient décrites en détail dans la demande d'homologation.

Les méthodes de test utilisées pour déterminer la sensibilité sont souvent assez difficiles à appliquer et des résultats provenant de centres de test différents doivent donc être interprétés avec précaution. Par ailleurs, aucune méthode adéquate n'est encore disponible dans le cas de nombreux organismes nuisibles.

Sélection artificielle de souches résistantes Selon le type d'organisme (par ex. champignon, insecte, adventice) et le mode d'action, l'exposition répétée de générations successives de l'organisme nuisible à des concentrations de produit inférieures au niveau légal peut indiquer le potentiel de sélection de la résistance au champ. Le potentiel de mutation d'un champignon pathogène peut également être étudié en traitant l'organisme visé avec des produits chimiques mutagènes ou des ultra-violets. Les individus qui survivent à l'exposition sont isolés et testés pour déterminer leur résistance.

However, laboratory research concerned with induction of resistance is a notoriously unreliable predictor of the probability of resistance occurring in practice. A failure to induce resistance could result from inadequacies in the techniques used and could lead to a false sense of security. Successfully induced resistance could trigger a warning that resistance is possible and may present an opportunity to study its genetic control, but does not indicate unequivocally that it will occur in the field.

Fitness Artificial selection of resistant strains is not always a reliable indicator of practical resistance because these strains may lose a proportion of their 'fitness' so that, in practice, they would be unable to compete with fully fit, wild strains. For that reason, it can sometimes be useful to compare the fitness of sensitive wild-type strains and resistant strains in laboratory or glasshouse tests.

Dynamics of resistance build-up Mixtures of wild (sensitive) and resistant strains can be treated with repeated applications of the active substance, and changes in the frequency of strains can be measured. Such experiments can reveal the potential risk and speed of build-up of resistance in relation to the number of applications, the level of initial resistance and the competitive abilities of wild and resistant strains.

Potential for spread For some types of pest, the appearance of resistant strains in one geographical locality is quickly followed by their spread throughout the whole range of the species, because of the highly mobile nature of the organism. Resistant strains of other species have limited mobility (e.g. certain weed species) and remain localized at their site of origin. In assessing the risk, the mobility of the target pest(s) needs to be taken into account.

Genetics Classical and molecular analysis of genetics can be used to identify resistance genes and to study their interactions; the results can provide further useful indications for predicting resistance risk and can suggest monitoring tools.

4.2.5 Influence of unrestricted use on overall risk

The conditions under which the plant protection product will be used should be considered in order to assess the degree of selection pressure that will result. This will involve an analysis of the cropping system(s) where the product will be used and should consider the use pattern that would be proposed if resistance were not considered to be a risk. In this 'unrestricted use' pattern, there may be several factors (modifiers) already acting that will help to minimize the risk of practical resistance (e.g. rotation, the availability of several other chemical groups). Other factors that could influence selection pressure are listed in section 4.1 as elements of the agronomic risk.

4.2.6 Magnitude of resistance risk

The risk of resistance is composed of the probability of the resistance occurring and the possible consequences if it does occur. Since both the probability and the consequences may range from high to medium to low, the overall risk from different product/pest combinations can show different characteristics (e.g. high probability with low consequences, high consequences with low probability, etc.). At the moment, there is no accepted method to

Tootefois, recherches en laboratoire sur l'induction de la résistance prévoient de manière peu fiable la probabilité d'apparition de résistance pratique. Un échec dans l'induction de résistance peut résulter de déficiences des techniques utilisées et peut donner une fausse impression de sécurité. Par contre, un succès dans l'induction de la résistance est un avertissement que la résistance est possible et donne la possibilité d'étudier son contrôle génétique, mais cela ne signifie pas forcément que la résistance apparaîtra au champ.

Fitness La sélection artificielle de souches résistantes n'est pas toujours un indicateur fiable de résistance au champ car ces souches peuvent perdre une partie de leur 'fitness'; en pratique, elles deviennent peu compétitives par rapport aux souches sauvages non diminuées. Pour cette raison, il est parfois utile de comparer le fitness de souches sauvages sensibles et de souches résistantes, dans des tests au laboratoire ou en serre.

Dynamique du développement de la résistance Des mélanges de souches sauvages (sensibles) et de souches résistantes peuvent être traités par des applications répétées de la substance active, et l'évolution de la fréquence des souches peut être mesurée. Ces expériences peuvent mettre en évidence le risque potentiel de résistance et la vitesse de développement de celle-ci en fonction du nombre d'applications, du niveau de résistance initial et de la compétitivité des souches sauvages et des souches résistantes.

Capacité de dissémination des souches Pour certains types d'organismes nuisibles très mobiles, l'apparition de souches résistantes à un endroit donné est rapidement suivie de leur dissémination à l'ensemble de la zone de présence de l'espèce concernée. En revanche, les souches résistantes de certaines autres espèces à mobilité limitée (par ex. certaines espèces d'adventices) restent localisées à leur site d'origine. La mobilité du ou des organismes visés doit par conséquent être prise en compte dans l'évaluation du risque.

Génétique La génétique classique ou moléculaire peut être utilisée pour identifier les gènes de résistance et pour étudier leurs interactions; les résultats peuvent donner des indications utiles pour la prévision du risque de résistance et peut suggérer des outils de surveillance.

4.2.5 Influence de l'usage sans restriction sur le risque général

Les conditions dans lesquelles le produit phytosanitaire sera utilisé doivent être envisagées afin d'évaluer le niveau de la pression de sélection correspondante. Il faut pour cela analyser le(les) système(s) de culture dans le(s)quel(s) le produit sera utilisé et tenir compte de l'usage qui serait proposé en l'absence d'un risque de résistance. Dans ces conditions 'd'usage sans restriction', plusieurs facteurs ('modificateurs') peuvent déjà agir pour minimiser le risque de résistance pratique (par ex. rotation, disponibilité d'autres groupes chimiques). D'autres facteurs pouvant influencer la pression de sélection sont listés à la section 4.1 dans la section sur le risque agronomique.

4.2.6 Amplitude du risque de résistance

Le risque de résistance se compose de la probabilité d'apparition de la résistance et des conséquences éventuelles qui en découlent. La probabilité et les conséquences peuvent être fortes, moyennes ou faibles, et le risque général pour différentes combinaisons produit/organisme nuisible a donc des composantes différentes (par ex. forte probabilité et faibles conséquences, fortes conséquences et faible probabilité). Pour le moment, il n'existe aucune méthode acceptée de

quantify the overall risk, apart from the simple categorization into low, medium or high.

Probability An estimate of the probability of the occurrence of practical resistance can sometimes be gained from a consideration of existing cases of resistance. If resistance to the chemical group to which the new plant protection product belongs or resistance to other plant protection products has been observed in the target species, the relevance of these cases to the situation being assessed should be considered. For example:

- where a product group has been used for many years with only isolated cases of resistance, this may indicate a rather low probability of resistance development, but where resistance is widespread, the probability is higher;
- if resistance has been observed only in species other than the target pest(s), the probability is lower than if resistance has been observed in the target pest(s);
- the cropping system in which resistance has been identified may favour the development of resistance and may be entirely different from the proposed use in which the probability of resistance development is low.

Consequences The consequence of resistance will be a reduction in the level of effectiveness of the product, which may ultimately limit the usefulness of the product or of its chemical group. The importance of this will depend on the target pest(s) and crop(s), and on the relevance of the product among the available control measures. In addition, the potential consequences are strongly influenced by the level of resistance in the target pest(s) (i.e. the frequency of resistant strains) and, in particular, by the speed at which the resistance develops.

5. Resistance risk management

5.1 General principles

Resistance risk management refers to the process whereby, first, the decision is taken whether the risk of resistance is acceptable and then, if necessary, conditions of commercial use that have the specific purpose of minimizing or delaying the appearance of resistance in the field are selected and applied. These specific conditions of use are termed 'modifiers'. If it is accepted that the risk of resistance developing to a plant protection product is proportional to the exposure of the pest to the product, then any modifier which reduces that exposure will reduce the risk of resistance developing.

To have any chance of success, resistance management should be the collective responsibility of manufacturers, regulatory authorities, advisers and growers. Strategies should be reached by agreement, should as far as possible be implemented uniformly for all members of the same type of active substance and should be understandable and acceptable to the growers.

Information on the resistance management strategy can be given to growers/advisers in a number of ways: recommendations and restrictions on use may be included on product labels; advisory literature or use campaigns may also be used.

5.2 Acceptability of the resistance risk

Having determined the magnitude of the risk of resistance (see section 4.2.6), it is then necessary to decide whether this risk is 'acceptable' or 'unacceptable' – in other words, to decide whether the use pattern should be modified to avoid or slow the appearance of resistance. An

quantification du risque général, à part une catégorisation simple en risque faible, moyen ou fort.

Probabilité Une estimation de la probabilité d'apparition de résistance pratique peut parfois être obtenue en tenant compte des cas de résistance avérés. Si une résistance a déjà été observée chez l'organisme visé pour le groupe chimique du nouveau produit ou pour d'autres produits phytosanitaires, il faut évaluer comment ces cas influencent la situation étudiée. Par exemple:

- quelques cas de résistance isolés pour un groupe de produits utilisés pendant de nombreuses années peuvent indiquer une probabilité assez faible de développement de la résistance, tandis que cette probabilité est plus forte si la résistance est commune;
- si la résistance a été observée seulement chez une espèce autre que les organismes nuisibles visés, la probabilité est plus faible que si la résistance a été observée chez le ou les organismes nuisibles visés;
- le système de culture dans lequel la résistance a été identifiée peut favoriser le développement de la résistance et peut être complètement différent de l'usage proposé, pour lequel la probabilité de développement de la résistance est faible.

Conséquences Les conséquences de la résistance sont une réduction du niveau d'efficacité pouvant limiter à terme l'utilité du produit ou de sa classe chimique. L'importance de cette réduction dépendra des organismes et des cultures visés, et de la place du produit parmi les mesures de lutte disponibles. En outre, les conséquences potentielles sont fortement influencées par le niveau de résistance chez le ou les organismes visés (c'est-à-dire la fréquence de souches résistantes) et, en particulier, par la vitesse à laquelle la résistance se développe.

5. Gestion du risque de résistance

5.1 Principes généraux

La gestion du risque de résistance concerne la procédure par laquelle une décision est d'abord prise sur l'acceptabilité du risque de résistance puis, le cas échéant, les conditions d'usage commercial permettant de minimiser ou de retarder l'apparition de la résistance au champ sont choisies et appliquées. Ces conditions d'usage spécifiques sont appelées 'modificateurs'. Si on accepte que le risque de développement de la résistance à un produit phytosanitaire est proportionnel à l'exposition de l'organisme nuisible au produit, alors tout modificateur qui réduit cette exposition réduira aussi le risque de développement de la résistance.

Pour avoir une chance de réussir, la gestion de la résistance doit être la responsabilité collective des fabricants, des autorités responsables de l'homologation, des conseillers agricoles et des producteurs. Les stratégies doivent résulter d'un accord, être autant que possible appliquées uniformément à tous les membres d'un même type de substance active, et être compréhensibles et acceptables pour les agriculteurs.

Les informations sur la stratégie de gestion du risque peuvent être fournies aux agriculteurs/conseillers agricoles de diverses manières. Les recommandations et les restrictions concernant l'utilisation peuvent figurer sur l'étiquette des produits. Des informations écrites ou des campagnes d'utilisations peuvent également être utilisées.

5.2 Acceptabilité du risque de résistance

Ayant déterminé l'amplitude du risque de résistance (voir section 4.2.6), il est nécessaire de décider si le risque est 'acceptable' ou 'non acceptable' – en d'autres termes, de décider si l'usage proposé devra être modifié pour éviter ou ralentir l'apparition de la résistance. Un

acceptable risk is one where the magnitude of the unmodified risk of resistance is considered to be so low, when using the proposed use pattern, that there is no need to apply a resistance avoidance strategy. On the other hand, if it is considered that the unmodified use of the product will probably lead to undesirable consequences due to the development of resistance, this will be considered to be unacceptable and the product will generally be subject to resistance avoidance measures.

Whether a resistance risk is considered to be unacceptable can have important consequences for all sellers and users of a plant protection product, since this decision determines whether modifiers need to be applied. If the decision about acceptability of risk is wrong, it will lead either to the imposition of unnecessary modifiers or the development of resistance in the target population(s) sooner than could have been hoped.

The acceptability of the risk does not only depend on the magnitude of the risk (the combination of the probability of resistance occurring and the consequences if it does) but should also take account of the benefits to be obtained from the use of the plant protection product. For example, a higher level of resistance risk may be accepted if:

- there is a limited availability of suitable alternative means of control of the target pest(s). (There may be few practical or sufficiently effective products. In any crop, this could make pest control difficult and may mean that there is an insufficient range of alternatives available to manage resistance risks. It is of particular importance for minor crops where, often, fewer plant protection products are registered.)

or

- the plant protection product has advantages over other available products. (The product may have certain particular advantages over other available products, such as lower impact on the environment, lower toxicity to beneficial organisms or ability to overcome resistance problems associated with other target pests in the crop.)

5.3 Specific strategies

There is a range of modifiers that can be used in a resistance management strategy. The integrated use of combinations of different modifiers is likely to be most beneficial. The characteristics of the particular pest/product combination that affect resistance development and have been identified in the assessment of resistance risk should be taken into account when deciding on the exact strategy. In addition, the strategy should take account of the overall pest management in the crop concerned.

5.3.1 Use of good plant protection practice

By using the general principles of good plant protection practice (OEPP/EPPO, 1993) and the specific recommendations for individual crops (OEPP/EPPO, 2001), the amount of plant protection product used can be reduced to what is really necessary. Included in good plant protection practice are such measures as the use of resistant crop cultivars, non-chemical control methods and efficient application methods. Agronomic systems such as crop rotations, husbandry systems or tillage systems can also have a large influence on the development of a particular pest, and hence on resistance. Modification of agronomic systems may be used in a resistance strategy but major changes are often difficult for economic reasons.

risque acceptable est un risque pour lequel l'amplitude du risque de résistance non modifié est tellement faible, si on se conforme à l'usage proposé, qu'il n'est pas nécessaire d'appliquer une stratégie visant à éviter le développement de résistance. Par contre, si on estime que l'usage non modifié du produit est susceptible d'avoir des conséquences indésirables en raison du développement de résistance, cela n'est pas acceptable et le produit sera généralement sujet à des mesures permettant d'éviter l'apparition de la résistance.

Juger inacceptable un risque de résistance peut avoir des conséquences importantes pour les fabricants et utilisateurs d'un produit phytosanitaire, car cette décision détermine si des modificateurs doivent être appliqués. Une mauvaise décision sur l'acceptabilité du risque conduit soit à la mise en oeuvre de modificateurs inutiles, soit au développement de résistance dans la ou les populations visées, plus tôt que ce qui aurait pu être espéré.

L'acceptabilité du risque ne dépend pas seulement de l'amplitude du risque (la combinaison de la probabilité de l'apparition de la résistance et des conséquences qui en découlent) mais doit aussi tenir compte des avantages tirés de l'utilisation du produit phytosanitaire. Par exemple, un niveau de résistance plus fort peut être accepté si:

- la disponibilité de mesures de lutte alternatives contre le ou les organismes visés est limitée. (Le nombre de produits pouvant être utilisés en pratique ou suffisamment efficaces est parfois limité. Pour toute culture, cela rend la lutte contre l'organisme nuisible difficile et peut signifier que la gamme d'alternatives disponibles pour gérer le risque de résistance est insuffisante. Cela est particulièrement important pour les cultures mineures pour lesquelles le nombre de produits phytosanitaires homologués est souvent moindre.)

ou

- le produit phytosanitaire a des avantages par rapport à d'autres produits disponibles. (Le produit évalué peut avoir certains avantages spécifiques par rapport à d'autres produits disponibles, comme par exemple un impact plus faible sur l'environnement, une toxicité moindre sur les auxiliaires ou une possibilité de l'utiliser pour surmonter les problèmes de résistance associés à d'autres organismes nuisibles visés de la culture.)

5.3 Stratégies spécifiques

Divers modificateurs peuvent être utilisées dans une stratégie de gestion de la résistance. L'utilisation intégrée de combinaisons de différents modificateurs est souvent la plus bénéfique. Les caractéristiques d'une combinaison donnée organisme nuisible/produit phytosanitaire, qui influent sur le développement de la résistance et qui ont été déterminées lors de l'évaluation du risque de résistance, doivent être prises en compte lorsqu'on définit la stratégie. En outre, la stratégie doit tenir compte de la gestion phytosanitaire générale de la culture concernée.

5.3.1 Utilisation de la bonne pratique phytosanitaire

L'utilisation des principes généraux de la bonne pratique phytosanitaire (OEPP/EPPO, 1993) et des recommandations spécifiques pour chaque culture (OEPP/EPPO, 2001) permet de limiter la quantité de produits phytosanitaires utilisés à ce qui est nécessaire. La bonne pratique phytosanitaire comporte également des mesures comme l'utilisation de cultivars résistants, de méthodes de lutte non chimiques et de méthodes d'application efficaces. Des systèmes agronomiques, tels que les rotations culturales, les façons culturales ou le travail du sol ont parfois aussi une grande influence sur le développement d'un organisme nuisible particulier, et donc sur la résistance. La modification des systèmes agronomiques peut être utilisée dans une stratégie contre la résistance, mais des modifications majeures sont souvent difficiles pour des raisons économiques.

5.3.2 Measures related to the application of the product

Frequency Limiting the numbers of applications of a plant protection product against a pest in a season will reduce the selection pressure, and so reduce the risk of practical resistance. This strategy relies on the fact that resistant biotypes that are selected by use of the plant protection product can be less fit than the original biotypes and will tend to disappear from the population when the selection pressure is removed. To be most effective, limiting the number of applications (in cases where multiple applications are otherwise thought to be necessary) should be used in combination with other modifiers, such as a programme of alternation or mixture of products (see 5.3.3 and 5.3.4).

Timing Applications should be made at times of the year, crop growth stage or pest stage critical to optimum pest control. Pest warning systems can be used to predict the development of pest populations and hence optimum application timing. In some situations, it may be appropriate to impose a closed season, during which application of the product is prohibited, in order to limit use to the most vulnerable stage of the crop only.

Dose rate Increasing the dose rate has limited value as a modifier (and should not, of course, be considered after the product has been put on the market). When dose rate can be lowered without reducing efficacy (e.g. through optimal timing), it may be of value in trying to avoid target site resistance. But, if lowering the dose rate results in larger surviving pest populations, this may allow the necessary recombination opportunities for polygenic resistances. Increasing the dose rate may appear to be a first practical and effective reaction to emerging metabolic resistance but the effect is likely to be short-lived and may trigger selection for target site resistance.

5.3.3 Mixtures

The active substance can be applied as a mixture with one or more active substances with similar or complementary properties but with different modes of action. The mixing partner may be able to eliminate the resistant forms as they develop. Compounds for which resistance to the target pest is unknown are often selected as partners. The use of mixtures, especially those that act synergistically, may allow doses to be reduced compared with those used alone, but the components should each make a significant contribution to the control of the target pest(s), in both efficacy and, if relevant, pest spectrum.

Mixtures may be used in the form of tank mixes or as formulated products. The strategy of mixtures may sometimes be enforced by the fact that the active substance with a resistance risk is not available to growers other than in a formulated mixture.

5.3.4 Alternations

Alternations are only effective if the alternating partner or partners are known to control the target pest(s) and to be from different cross resistance groups. They work by reducing the exposure and thus reducing the selection pressure. At the same time, they allow any resistant biotypes that may develop to be controlled by the alternating partner. The alternating partner may or may not be a product with risk of resistance. The pattern of alternation can take many forms, with the

5.3.2 Mesures liées à l'application du produit

Fréquence La réduction du nombre d'applications d'un produit phytosanitaire contre un organisme nuisible pendant une période de végétation limitera la pression de sélection et par conséquent le risque de résistance pratique. Cette stratégie repose sur le fait que les biotypes résistants sélectionnés par l'utilisation du produit phytosanitaire ont parfois un fitness moindre que les biotypes initiaux et tendront à disparaître de la population lorsque la pression de sélection disparaîtra. Pour être plus efficace, la réduction du nombre d'applications (dans le cas où des applications multiples sont jugées nécessaires) doit être utilisée en combinaison avec d'autres modificateurs, tels qu'un programme d'alternance ou de mélange de produits (voir 5.3.3 et 5.3.4).

Moment Les applications doivent être faites à des moments de l'année, stade de développement de la culture ou stade de l'organisme nuisible critiques pour une lutte optimale. Des systèmes d'avertissement peuvent être utilisés pour prévoir le développement des populations d'organismes nuisibles et donc le moment d'application optimal. Dans certaines situations, il peut être approprié d'imposer une période d'interdiction de l'application du produit afin de restreindre son utilisation au stade le plus vulnérable de la culture.

Dose L'augmentation de la dose a une valeur limitée en tant que modificateur (et, bien sûr, ne doit pas être utilisée après la mise sur le marché). Lorsque la dose peut être diminuée sans réduire l'efficacité (par ex. par un positionnement optimal dans le temps), ceci peut permettre d'éviter la résistance du site visé. Par contre, si la réduction de la dose entraîne une plus grande survie des populations d'organismes nuisibles, cela peut favoriser les occasions de recombinaison nécessaires à une résistance polygénique. L'augmentation de la dose peut sembler une réaction pratique et efficace à l'apparition d'une résistance métabolique émergente, mais l'effet sera sûrement de courte durée et peut induire la sélection d'une résistance du site visé.

5.3.3 Mélanges

La substance active peut être appliquée sous forme d'un mélange d'une ou plusieurs substances actives ayant des propriétés similaires ou complémentaires mais des modes d'action différents. L'autre produit du mélange peut éliminer les formes résistantes au fur et à mesure de leur apparition. Le partenaire est souvent choisi parmi les molécules contre lesquels l'organisme visé n'a jamais développé de résistance. L'utilisation de mélanges, surtout ceux qui agissent par synergie, peut permettre de réduire les doses par rapport aux doses recommandées si le produit est utilisé seul, mais chaque composant doit contribuer de manière significative à la lutte contre le ou les organismes nuisibles visés, à la fois pour l'efficacité et, le cas échéant, le spectre d'organismes nuisibles.

Les mélanges peuvent être utilisés sous la forme de mélanges extemporanés ou de produits formulés. La stratégie des mélanges peut parfois être mise en œuvre grâce au fait que la substance active qui présente un risque de résistance n'est pas disponible aux agriculteurs autrement que sous forme de mélange formulé.

5.3.4 Alternances

Les alternances sont efficaces seulement si le(s) partenaire(s) appartient(en)t à des groupes de résistance croisée différents et contrôlent l'organisme visé. Elles fonctionnent en réduisant l'exposition et, par conséquent, la pression de sélection. Elles assurent en même temps le contrôle, par le partenaire, de tout biotype résistant susceptible de se développer. Le partenaire peut présenter, ou non, un risque de résistance. Les caractéristiques de l'alternance peuvent prendre des formes variées,

product in question used at a frequency of 1:2, 1:3 or less. In general, the risk declines as the proportion of applications with the product declines. Where the product is used to control a pest in a crop over a number of seasons, then the application sequence over seasons should be considered to avoid excess exposure.

5.3.5 Negative cross resistance

Negative cross resistance occurs where the presence in a pest of a resistance mechanism to one active substance automatically increases its sensitivity to another. Although uncommon, the phenomenon has occasionally been of practical importance. An example is the control of *Botryotinia fuckeliana* on grapevine, where benzimidazole fungicides and diethofencarb exhibit negative cross resistance. However, in this example, certain strains of *B. fuckeliana* developed double resistance, indicating that the phenomenon of negative cross resistance may only be of value if it applies to all resistant genotypes (a fact that may not be verifiable until after wide-scale use of the product).

5.3.6 Recommendations on the product label

When the risk of development of practical resistance is assessed to be low, but it is nevertheless believed that, in certain rare circumstances, use of the product may still lead to the appearance of an undesirable level of resistance, it may be considered unnecessary to require the implementation of modifiers. In that case, the product label can carry a warning to the user that resistance could occur under certain circumstances and the label could offer general advice, such as that the product should not be used too frequently or should be used in combination with other products.

6. Registration requirements

To enable the registration authority to assess the risk of resistance, the basic information in this section should be submitted by the applicant to meet the registration requirements, and should preferably be presented in the general order given in this section. In general, information should be provided for all the pests included in the intended use. However, for plant protection products with activity against a wide range of pests, initial studies could be focused on those pests which are considered to be at particular risk of developing resistance (see Appendix II for sources of information on high-risk pest species). The applicant should also consider the impact of the product on non-target pests which may be present in the crop at the time of application and which may be high-risk pests.

Additional information may be requested on the occurrence of resistance in other pests, other crops and related active substances; such information may derive from public domain data, such as published scientific reports.

The specific information required will depend on the individual pest/product combination and the use pattern. If the applicant for registration does not provide all the information specified here, considering that part or parts are not relevant or practical, the reasons for this opinion should be reported.

6.1 Mode of action

The mode of action of the active substance, if known, should be given. If not known, the modes of action that can be excluded should be listed.

et le produit concerné est utilisé à une fréquence de 1:2, 1:3 ou moins. En général, la diminution du risque est proportionnelle à celle du nombre d'applications faites avec le produit. Lorsque le produit est utilisé pour lutter contre un organisme nuisible dans une culture pendant plusieurs périodes de végétation, la séquence d'application au cours des périodes de végétations doit être étudiée pour éviter une exposition excessive.

5.3.5 Résistance croisée négative

Une résistance croisée négative apparaît lorsque la présence d'un mécanisme de résistance à une substance active chez un organisme nuisible augmente automatiquement la sensibilité à une autre substance active. Ce phénomène n'est pas courant mais il a occasionnellement eu une importance pratique. Un exemple en est la lutte contre *Botryotinia fuckeliana* sur vigne, pour laquelle les fongicides du groupe des benzimidazoles et le diéthofencarbe présentent une résistance croisée négative. En revanche, avec cette combinaison, certaines souches de *B. fuckeliana* ont développé une résistance double, indiquant que le phénomène de résistance croisée négative a un intérêt seulement si elle s'applique à tous les génotypes résistants (un fait qui peut ne pas être vérifié avant que le produit soit utilisé à grande échelle).

5.3.6 Recommandations sur l'étiquette du produit

Lorsque le risque de développement d'une résistance pratique est jugé faible, mais qu'on estime néanmoins que, dans certaines circonstances rares, l'utilisation du produit pourrait entraîner l'apparition d'un niveau de résistance indésirable, on peut considérer qu'il n'est pas nécessaire d'exiger la mise en oeuvre de modificateurs. L'étiquette du produit peut alors comporter un avertissement destiné à l'utilisateur sur l'apparition possible d'une résistance dans certaines circonstances, et peut faire des recommandations générales, par exemple, celles de ne pas utiliser le produit trop fréquemment ou de l'utiliser en combinaison avec d'autres produits.

6. Exigences pour l'homologation

Les informations listées dans cette section doivent être présentées par le requérant pour permettre à l'autorité responsable de l'homologation d'évaluer le risque de résistance, en suivant de préférence l'ordre général de cette section. En général, des informations doivent être fournies pour tous les organismes nuisibles spécifiés pour l'usage proposé. Cependant, pour les produits phytosanitaires agissant contre une vaste gamme d'organismes nuisibles, les études initiales doivent se concentrer sur les organismes nuisibles qui sont considérés comme étant particulièrement susceptibles de développer une résistance (voir l'annexe II pour les sources d'information sur les organismes nuisibles à haut risque). Le demandeur doit envisager l'impact du produit sur les organismes non visés pouvant aussi être présents dans la culture au moment de l'application et pouvant présenter un fort risque de résistance.

Des informations supplémentaires peuvent être exigées sur la présence de résistance chez d'autres organismes nuisibles, dans d'autres cultures et pour d'autres substances actives; ces informations peuvent être issues de données du domaine public, par ex. de rapports scientifiques publiés.

Les informations spécifiques exigées dépendront de la combinaison particulière organisme nuisible/produit phytosanitaire et de l'usage. Si le requérant ne présente pas toutes les informations indiquées ici car il estime qu'une partie n'est pas pertinente ou pas utilisable en pratique, les raisons de cette opinion doivent être présentées.

6.1 Mode d'action

Le mode d'action de la substance active doit être précisé, s'il est connu. Dans le cas contraire, les modes d'action qui peuvent être écartés doivent être listés.

6.2 Mechanism of resistance

The mechanism(s) of resistance in the target pest(s), if any, should be given, and their relevance to the plant protection product under discussion should be noted. In addition, information on other mechanisms of resistance in other related pests to this group of compounds should be given, with arguments provided to illustrate their relevance to the current application.

6.3 Evidence of resistance

The dossier should include relevant evidence of practical resistance, or the absence of such resistance. For established types of substances that have previously been used in practice and whose resistance status is known, the evidence may comprise or include data (published or otherwise, databases, etc.) of past history of the type of active substance and of the pest(s), and could include evidence that efficacy has not changed during commercial use. For new types of active substances, any indications of the occurrence of resistant strains should be provided, with an evaluation of their relevance to practical resistance.

6.4 Cross resistance

Any knowledge of cross resistance to compounds of a known chemical type should be declared. Where no cross resistance is present, applicants should make a positive statement to this effect and name the tests completed. Evidence of cross resistance may indicate the same risk concern as the cross-resistant compound and should be addressed by the applicant.

6.5 Sensitivity data

Pests vary in their sensitivity both between and within populations, and this natural variation should be understood before shifts in sensitivity can be assessed. Although not necessary for the performance of resistance risk analysis, field samples of major target pests which have been identified as having a medium or high risk of practical resistance should be tested before the product is used commercially, in order to provide an understanding of the initial variation in sensitivity and to establish the mean sensitivity. This data on sensitivity is critical for use in future monitoring and provides the means to detect any shifts in sensitivity during product use. See Appendix III for more detailed guidance on the presentation and use of sensitivity data.

6.6 Use pattern

A use pattern should be suggested for optimum effect or pest control that would be used in the absence of resistance. This could be considered to be the unrestricted use pattern before any management strategy has been applied.

6.7 Resistance risk assessment of unrestricted use pattern

Details of the resistance risk assessment performed on the unrestricted use pattern should be provided, with the major steps indicated and the decision points explained.

6.2 Mécanisme de résistance

Le(s) mécanisme(s) de résistance chez le(s) organisme(s) nuisible(s) doi(ven)t être donné(s), le cas échéant, et leur pertinence pour le produit phytosanitaire étudié doit être précisée. Par ailleurs, des informations doivent être fournies sur les autres mécanismes de résistance envers cette classe chimique chez d'autres organismes nuisibles apparentés, accompagnées d'arguments illustrant leur relation au cas considéré.

6.3 Preuves de résistance

Le dossier doit comporter des preuves pertinentes de la résistance pratique, ou de son absence. Pour les types de substances établis qui ont déjà été utilisés en pratique et dont le statut de résistance est connu, les preuves peuvent consister en, ou comprendre, des données (publiées ou non, bases de données, etc.) sur l'histoire de ce type de composé et de cet(ces) organisme(s) nuisible(s) et peuvent comporter des preuves que l'efficacité n'a pas changé pendant l'utilisation commerciale. Pour les nouveaux types de substances actives, toute indication de l'existence de souches résistantes doit être fournie, ainsi qu'une évaluation de leur pertinence pour la résistance pratique.

6.4 Résistance croisée

Toute résistance croisée à une classe chimique connue doit être déclarée. En l'absence de résistance croisée, le requérant doit déclarer cette absence et nommer les tests effectués. Une résistance croisée peut indiquer le même risque de résistance que pour le composé de résistance croisée et le requérant doit en tenir compte.

6.5 Données sur la sensibilité

La sensibilité des organismes nuisibles varie, que ce soit entre ou dans les populations, et cette variation naturelle doit être appréhendée pour pouvoir évaluer des changements de sensibilité. Bien que ce ne soit pas nécessaire dans le cadre d'une analyse du risque de résistance, des échantillons obtenus au champ pour les principaux organismes nuisibles visés identifiés comme présentant un risque de résistance pratique moyen ou fort doivent être testés avant que le produit ne soit commercialisé, afin de fournir une évaluation de la variation initiale de la sensibilité et de déterminer la sensibilité moyenne. Ces données sur la sensibilité sont essentielles aux surveillances ultérieures et donnent le moyen de détecter des variations de sensibilité pendant l'utilisation du produit. Voir l'annexe III pour des indications plus détaillées sur la présentation et l'utilisation des données sur la sensibilité.

6.6 Usage

L'usage qui permet un effet/contrôle optimal sur l'organisme nuisible et qui serait proposé en l'absence de résistance doit être détaillé. Il représente l'usage sans restriction avant l'application éventuelle d'une stratégie de gestion.

6.7 Évaluation du risque de résistance pour l'usage sans restriction

Des détails doivent être fournis sur l'évaluation du risque de résistance effectuée sur l'usage sans restriction, avec une indication des principales étapes et une explication des points de décision.

6.8 Test methods

A brief summary of the main studies used to assess the resistance risk and a complete description of the test methods used should be provided.

6.9 Acceptability of the resistance risk

The applicant should comment on the resistance risk that has been evaluated (in 6.7) and argue whether this level of risk should be considered to be acceptable or not.

6.10 Management strategy

Where there is information to suggest that, in commercial use, there is a risk of the development of resistance and that this risk is considered unacceptable, a management strategy (which may include monitoring; see section 6.12) designed to minimize the likelihood of resistance developing in the target organism should be provided. In proposing the strategy, the applicant should provide a justification based on all the factors considered in its production so that an understanding of the reasoning and expected results are clear to those with an appreciation of resistance management but who are not experts in the subject.

In situations where established resistance management strategies are already being used, it will be sufficient to refer to these and provide efficacy data from published or unpublished sources to illustrate their success in reducing resistance risks to an acceptable level so that product effectiveness is maintained. If other products with the same mode of action or selecting for the same type of resistance are used against the same target pest(s) in the same crop(s), the applicant should provide a justification of any proposed deviation from the established resistance management strategies.

If the applicant becomes aware that substances which could select for the same resistance mechanism are being developed by other potential applicants, it is advisable for them to develop compatible resistance management strategies. The Resistance Action Committees (RACs) of CropLife International (formerly Global Crop Protection Federation) could have a coordinating role in this respect.

6.11 Implementation of the management strategy

Resistance management guidelines have little or no impact unless they are effectively communicated to the user, and a plan should be proposed on how this will be achieved. This may include label statements, leaflets or training courses. It is not necessary to give full details of the resistance management strategy on the product label because resistance management options may be related to the individual farm situation, but the applicant should demonstrate how he intends to provide information on resistance management to the user.

If resistance management guidelines are proposed, the applicant should indicate how they will be communicated and promoted. Any relevant guidelines (developed by the RACs or other appropriate bodies) should be promoted.

6.12 Monitoring, reporting and reaction to changes in performance

Sensitivity monitoring, i.e. the continuing observation of field performance and/or evaluation of the sensitivity of target organisms, is

6.8 Méthodes de test

Un bref résumé des principales études utilisées pour évaluer le risque de résistance et une description complète des méthodes de test utilisées doivent être fournis.

6.9 Acceptabilité du risque de résistance

Le requérant doit commenter le risque de résistance évalué (au point 6.7) et expliquer si ce niveau de résistance peut être considéré comme acceptable ou non.

6.10 Stratégie de gestion

Lorsque des informations suggèrent qu'il existe un risque de développement de la résistance en conditions d'utilisation commerciale et que ce risque n'est pas acceptable, une stratégie de gestion visant à minimiser la probabilité que la résistance se développe chez l'organisme nuisible visé doit être fournie (elle peut comporter l'utilisation d'une surveillance voir 6.12). En proposant une stratégie, le requérant doit fournir une justification basée sur tous les facteurs utilisés de manière à présenter clairement le raisonnement suivi et les résultats attendus à des personnes qui ont des notions sur la gestion de la résistance mais qui ne sont pas des experts de ce sujet.

Lorsque des stratégies de gestion de la résistance sont déjà appliquées, il est suffisant d'y faire référence et de fournir des données, provenant de sources publiées ou non, sur l'efficacité du produit pour illustrer leur succès dans la réduction des risques de résistance à un niveau acceptable tout en maintenant l'efficacité du produit. Si d'autres produits ayant le même mode d'action ou sélectionnant le même type de résistance sont utilisés contre le (les) même(s) organisme(s) visé(s), sur la (les) même(s) culture(s), le demandeur doit fournir une justification de toute déviation proposée par rapport aux stratégies fixées pour la gestion de la résistance.

Si le demandeur sait qu'une ou plusieurs autres demandeurs potentiels développent des molécules susceptibles de sélectionner le même type de mécanisme de résistance, il est conseillé aux demandeurs en question de développer des stratégies de gestion de la résistance qui soient compatibles. Les comités d'action sur la résistance (RACs) de CropLife International (précédemment Global Crop Protection Federation) peuvent alors jouer un rôle de coordination.

6.11 Mise en œuvre de la stratégie de gestion

Les directives de gestion de la résistance ont peu ou pas d'impact si elles ne sont pas communiquées efficacement à l'utilisateur; des propositions doivent être faites à ce propos, par ex. déclarations sur l'étiquette, brochures d'information ou sessions de formation. Il n'est pas nécessaire de mentionner sur l'étiquette tous les détails de la stratégie de gestion de la résistance car les options de gestion peuvent dépendre de la situation de chaque exploitation agricole; en revanche, le requérant doit démontrer comment il prévoit de diffuser aux utilisateurs des informations sur la gestion de la résistance.

Si des directives de gestion de la résistance sont proposées, le requérant doit indiquer comment elles seront communiquées et mises en œuvre. L'utilisation des directives pertinentes (développées par les comités d'action sur la résistance (RAC) ou autres organismes) doit être encouragée.

6.12 Surveillance, signalement et réaction aux modifications de performance

Une surveillance portant sur la sensibilité, par ex. l'observation continue de la performance au champ et/ou l'évaluation de la

imperative to the management of resistance. Monitoring before the commercial introduction of an active substance establishes the 'baseline' sensitivity of the target organism. Thereafter, monitoring can be undertaken to check that management strategies are working and/or to investigate complaints from growers of an apparent loss of field performance.

As part of a management strategy for products whose unmodified risk of resistance has been evaluated as being unacceptable, a programme should be designed before release of the product onto the market to monitor the continuing efficacy of the plant protection product on the target pest(s). This programme normally comprises observations of field performance, with reporting to the registration authority of significant changes in efficacy and, depending on the resistance risk and the availability of appropriate test methods, may also include testing of sensitivity by bioassay. The monitoring should be a continuous process, conducted in representative commercial crops with different cultural conditions and in areas of intensive use of the product. A sufficient number of populations should be sampled in order to be able to determine the distribution of practical resistance.

The results of the monitoring should indicate whether the management strategies are effective, or whether resistance is developing and management strategies may need to be introduced or modified. The monitoring programme should also note any possible development of resistance in non-target pests. In particular, attention should be paid to non-target pests with a known high risk of resistance.

Regulatory authorities should be informed at an early stage about all cases of field failure known to be due to resistance.

7. Registration decision

7.1 Elements needed for a decision

In order to reach a decision on whether the plant protection product proposed should be registered, the registration authority should satisfy itself that the information on resistance supplied by the applicant is adequate to ensure that appropriate measures can be taken, when the product is released for commercial use, to limit or delay the appearance of resistance. For this purpose, the authority should establish that:

- an assessment of risk of resistance has been performed;
- the method of assessment is appropriate, i.e. that this EPPO Standard or an acceptable equivalent has been followed;
- the data needed for the risk assessment was correctly obtained and adequate;
- the conclusion of the resistance risk assessment is realistic.

If the conclusion of the resistance risk assessment is that the risk of practical resistance is unacceptable with unrestricted use, the authority should establish that:

- sensitivity data is provided (or assurance that a sensitive biotype will be available) so that development of resistance can be assessed in the future;
- a resistance risk management analysis has been performed;
- the method of resistance risk management is appropriate, i.e. that this EPPO Standard or an acceptable equivalent has been followed;
- the management strategy proposed is practical, likely to be effective and will be properly communicated.

Finally, an evaluation should be made to determine whether the proposed or modified use pattern is consistent with that of other

sensibilité des organismes visés, est fondamentale pour la gestion de la résistance. La surveillance préalable à la mise sur le marché d'une substance active permet d'établir la sensibilité de base de l'organisme visé. Par la suite, un programme de surveillance peut être mis en place pour vérifier que les stratégies de gestion fonctionnent et/ou pour étudier les plaintes des agriculteurs sur une perte apparente de performance au champ.

Dans le cadre d'une stratégie de gestion pour les produits dont le risque de résistance non modifié n'a pas été jugé acceptable au cours de l'évaluation, un programme de surveillance de l'efficacité d'un produit phytosanitaire sur le ou les organismes nuisibles doit être mis en place avant sa mise sur le marché. Ce programme comporte généralement des observations sur la performance au champ, avec le signalement des baisses d'efficacité aux autorités responsables de l'homologation. Selon le risque de résistance et la disponibilité de méthodes appropriées, il peut également comporter des tests de sensibilité par test biologique. La surveillance est une procédure continue, qui doit être conduite dans des cultures commerciales représentatives dans différentes conditions de culture et dans des zones d'utilisation intensive du produit. Il faut échantillonner un nombre suffisant de populations pour pouvoir déterminer la distribution de la résistance.

Les résultats de la surveillance doivent indiquer si les stratégies de gestion sont efficaces, ou si la résistance est en train de se développer et que des stratégies de gestion doivent être introduites ou modifiées. Le programme de surveillance doit également noter tout développement éventuel de résistance dans des organismes nuisibles non visés. Il faut en particulier accorder une attention particulière aux organismes nuisibles non visés ayant un risque de résistance fort, déjà connu. Les autorités responsables de l'homologation doivent être informées à un stade précoce de tous les cas d'échec au champ attribués à la résistance.

7. Décision d'homologation

7.1 Eléments nécessaires pour une décision

Pour prendre une décision sur l'homologation du produit phytosanitaire proposé, l'autorité responsable de l'homologation doit être satisfaite par les informations sur la résistance fournies par le requérant pour assurer que les mesures appropriées pourront être prises lorsque le produit est mis sur le marché afin de limiter ou de retarder l'apparition de la résistance. Dans ce but, l'autorité doit établir que:

- une évaluation du risque de résistance a été conduite;
- la méthode d'évaluation convient, c'est-à-dire que cette norme OEPP, ou un équivalent pertinent, a été suivi;
- les données nécessaires pour l'évaluation du risque ont été correctement obtenues et sont pertinentes;
- la conclusion de l'évaluation du risque de résistance est réaliste.

Si la conclusion de l'évaluation du risque de résistance est que le risque de résistance pratique n'est pas acceptable avec un usage sans restriction, l'autorité doit établir que:

- des données sur la sensibilité sont fournies (ou l'assurance qu'un biotype sensible sera disponible) afin que le développement de la résistance puisse être évalué à l'avenir;
 - une analyse de la gestion du risque de résistance a été effectuée;
 - la méthode de gestion du risque de résistance convient, c'est à dire que cette norme OEPP, ou un équivalent pertinent, a été suivi;
 - la stratégie de gestion proposée pourra être utilisée en pratique, sera probablement efficace et fera l'objet d'une communication adéquate.
- Enfin, une évaluation doit être réalisée pour déterminer si l'usage proposé ou modifié est cohérent avec celui des autres produits

commercially available products that could select for the same resistance mechanism. If not consistent, the registration authority, perhaps in consultation with the applicant and/or other registration holders, should consider how best to resolve this issue.

7.2 In case of disagreement

Because resistance risk analysis differs from other more established areas of risk analysis in that there are no accepted trigger values or acceptable quality criteria, there may be disagreement between the applicant and the registration authority regarding the conclusions of the analysis. There are three possible areas of disagreement: level of risk, acceptability of risk and suitability of strategy. If such situations arise and it is not possible for applicant and regulator to reach agreement, the following inputs may be useful before a final regulatory decision is reached:

- mutually acceptable expert opinions, such as independent experts or Resistance Action Committees;
- opinions of other regulatory authorities;
- decisions already taken in other countries.

Appendix I

Summary of process of resistance risk analysis and registration (see also Fig. 1)

Stage 1: Resistance risk assessment

The risk assessed by resistance risk assessment is the unmodified risk and results from the inherent risk when the product is applied under unrestricted use conditions.

Assessment of the inherent risk

- (1) Does the active substance belong to:
 - ‘new chemical group’? Depending on the type of product, the risk may be considered to be potentially high, unless experimental evidence exists to show that the risk is low.
 - ‘old chemical group’, new compound? The risk can be assumed to be similar to that of other compounds in the same chemical group.
 - ‘old chemical group’, old compound? Evidence for risk should be considered from previous practical use of the compound.
- (2) Answer the following questions about the characteristics of the pest:

Does the pest have:

 - short life cycle/many generations?
 - high fecundity/widespread distribution of progeny?
 - high inherent genetic variability?
 - isolation of populations preventing the entry of sensitive forms?
 - existence of a mechanism in the pest to metabolize a range of active substances?
 - existence of cross resistance?
 - high fitness of resistant strains?

Has the pest already developed resistance to other active substances?
- (3) Answer the following questions about the characteristics of the plant protection product:

Does the product have:

commercialisés qui peuvent donner lieu au même mécanisme de résistance. Si ce n'est pas le cas, les autorités responsables de l'homologation doivent envisager la meilleure façon de résoudre ce problème, en consultation avec le requérant et/ou les autres détenteurs d'une homologation.

7.2 En cas de désaccord

L'analyse du risque de résistance diffère d'autres secteurs mieux établis de l'analyse du risque, dans la mesure où il n'existe aucune valeur seuil acceptée ou critère de qualité acceptable. Ainsi, les conclusions de l'analyse peuvent faire l'objet de désaccords entre le demandeur et les autorités responsables de l'homologation. Les désaccords peuvent porter sur le niveau de risque, l'acceptabilité du risque et l'adéquation de la stratégie. Si ces situations se présentent, et que le demandeur et l'autorité n'arrivent pas à trouver un accord, les éléments suivants peuvent être utiles avant que la décision réglementaire finale soit prise.

- opinions d'experts mutuellement acceptables, comme celles d'experts indépendants ou des comités d'action sur la résistance;
- opinions d'autres autorités réglementaires;
- décisions déjà prises dans d'autres pays.

Annexe I

Résumé de la procédure d'analyse du risque de résistance dans l'homologation (voir aussi Fig. 1)

Etape 1: Evaluation du risque de résistance

L'évaluation du risque de résistance permet de déterminer le risque non modifié qui résulte du risque inhérent lorsque le produit est appliqué en conditions d'usage sans restriction.

Evaluation du risque inhérent

- (1) La substance active appartient-elle:
 - à une famille chimique nouvelle? Selon le type de produit, le risque peut être considéré comme étant fort, sauf s'il existe des données expérimentales montrant que le risque est faible;
 - à une famille chimique existante, molécule nouvelle? Le risque est supposé le même que pour les autres molécules du même groupe chimique;
 - à une famille chimique existante, molécule existante? Etudier les preuves de risque provenant d'une utilisation pratique antérieure de cette molécule.
- (2) Répondre aux questions suivantes sur les caractéristiques de l'organisme nuisible

L'organisme nuisible présente-t-il:

 - un cycle de développement court/de nombreuses générations?
 - une fécondité importante/une large dissémination de la descendance?
 - une forte variabilité génétique?
 - un isolement des populations empêchant l'entrée de formes sensibles?
 - un mécanisme lui permettant de métaboliser une gamme de substances actives?
 - une résistance croisée?
 - un fitness élevé des souches résistantes?

L'organisme nuisible a-t-il déjà développé une résistance à d'autres substances actives?
- (3) Répondre aux questions suivantes sur les caractéristiques du produit phytosanitaire.

Le produit a-t-il:

- persistent activity?
 - single-site mode of action?
 - monogenic resistance?
 - ease of metabolism?
- (4) To obtain an assessment of inherent risk, consider the answers to steps 1–3. In general, the greater the number of positive answers to these questions, the higher the inherent risk of resistance.

Unrestricted use

(5) Define a pattern of use that will provide optimum yield improvement resulting from control of the pest. The chosen pattern of use will aim to minimize undesirable effects (e.g. phytotoxicity, side-effects on the environment, etc.) but, at this stage, will not consider the avoidance of resistance. This is the unrestricted use.

Unmodified risk

(6) Does the unrestricted use influence the risk of practical resistance? Does it cause an increase or decrease?

Factors to be considered include:

- widely grown crop with short rotations;
 - monocropping or continuous cropping;
 - application techniques;
 - other cultural practices (e.g. fertilizers);
 - need for high numbers of applications or long exposure to obtain control, because of the features of the crop environment;
 - use of transgenic plants with genes expressing pesticidal activity;
 - geographic isolation of populations preventing the re-entry of sensitive forms;
 - climatic conditions favouring more frequent generations or higher population densities of the pest.
- (7) The conclusion of the resistance risk assessment is an assessment of the level of unmodified risk.

Stage 2: Resistance risk management

(1) Is the unmodified risk acceptable?

The acceptability of the risk will depend on a balance between the benefits to be obtained from the use of the plant protection product and the disadvantages if resistance develops or, in other words, whether the use without restriction would justify the risk of resistance. For example, the use of a 'risky' product might threaten the sustainability of other products or the development of resistance to a product may not be serious if sufficient suitable alternatives already exist.

If the unmodified risk is considered to be acceptable, the unrestricted use pattern could be proposed for registration.

(2) Is the unmodified risk unacceptable?

If the unmodified risk is not acceptable, specific strategies should be considered for applying modifiers in order to change the unrestricted use. Select the most appropriate that can be used alone or in combination to reduce the resistance risk to an acceptable level. Such modifiers may include:

- use of good plant protection practice;
- mixtures;
- alternations;
- application frequency, timing and dose rate;
- negative cross resistance;
- monitoring, reporting to the authorities and reaction to changes in performance.

- une activité persistante?
- un mode d'action uni-site?
- une résistance monogénique?
- une facilité à être métabolisé?

(4) Examiner les réponses aux questions 1–3 pour obtenir une évaluation du risque inhérent. En général, plus le nombre de réponses positives à ces questions est grand, plus le risque inhérent est fort.

Usage sans restriction

(5) Définir d'après les essais d'évaluation biologique, les caractéristiques d'utilisation qui permettront une augmentation optimale du rendement par la lutte contre l'organisme nuisible. L'utilisation définie à ce stade aura pour but de minimiser les effets indésirables (par ex. phytotoxicité, effets secondaires sur l'environnement, etc.) sans chercher à éviter la résistance. Il s'agit de l'usage sans restriction.

Risque non modifié

(6) L'usage sans restriction influence-t-il le risque de résistance pratique? Entraîne-t-il une augmentation ou une diminution? Les facteurs à prendre en compte incluent:

- une culture largement cultivée avec des rotations courtes;
 - une culture continue ou une monoculture;
 - les techniques d'application;
 - les autres pratiques culturales (par ex. engrais);
 - la nécessité d'un nombre élevé d'applications ou d'une exposition prolongée pour obtenir un contrôle (en raison des caractéristiques de l'environnement de la culture);
 - l'utilisation de plantes transgéniques contenant des gènes exprimant une activité pesticide;
 - l'isolement géographique des populations empêchant la réapparition de formes sensibles;
 - des conditions climatiques favorisant des générations plus fréquentes ou des densités de population plus importantes de l'organisme nuisible.
- (7) La conclusion de l'évaluation du risque de résistance est une évaluation du niveau de risque non modifié.

Etape 2: Gestion du risque de résistance

(1) Le risque non modifié est-il acceptable?

L'acceptabilité du risque dépendra d'un équilibre entre les avantages tirés de l'utilisation du produit et les inconvénients en cas de développement de la résistance ou, en d'autres termes, si les avantages de l'usage sans restriction justifient le risque de résistance. Par exemple, l'utilisation d'un produit 'à risque' peut menacer les possibilités d'utilisation d'autres produits, ou le développement d'une résistance à un produit peut être sans importance si des alternatives existent.

Si le risque non modifié est acceptable, l'usage sans restriction peut être proposé dans le cadre de l'homologation.

(2) Le risque non modifié est-il inacceptable?

Si le risque non modifié n'est pas acceptable, il faudra envisager les des stratégies utilisant des modificateurs pouvant être appliquées pour modifier l'usage sans restriction. Choisir la plus appropriée qui peut être utilisée seule ou en combinaison pour ramener le risque de résistance à un niveau acceptable. Ces modificateurs peuvent concerner:

- l'utilisation des bonnes pratiques phytosanitaires;
- les mélanges;
- les alternances;
- la fréquence d'application, le moment d'application et la dose;
- la résistance croisée négative;
- la surveillance, la notification aux autorités et la réaction à des modifications de performance.

The modified use pattern can be proposed for registration.

Stage 3: Sensitivity data

Sensitivity data is obtained and provided for registration.

Stage 4: Preparation of dossier

The elements in the dossier relating to resistance risk should be presented in the order of Section 6 of this standard.

Stage 5: Evaluation by registration authority

The registration authority re-evaluates the proposed use pattern using similar steps of resistance risk analysis; it considers the data presented, the methods used and the evaluation made by the applicant. The registration authority also takes account of the use pattern of other similar products already on the market. It decides whether the resistance risk resulting from the proposed use pattern is acceptable.

Stage 6: Monitoring

Continued efficacy of the plant protection product is monitored. Any changes are reported to the registration authority and appropriate action is taken.

Appendix II

Specific details on different types of plant protection products

(1) Fungicides

1.1 Inherent risk factors

Fungi Much can be learnt from the history of development of resistance in fungi. The pathogens shown as examples in Table 1 are believed to pose a high risk factor, inasmuch that they have shown themselves to have the capacity to become resistant to particular fungicides in a short time. The targeting of any new compounds to control any one or more of these fungi should thus automatically trigger concerns and stimulate more stringent examination of the data provided

L'usage modifié peut être proposé pour l'homologation.

Etape 3: Données de sensibilité

Les données de sensibilité doivent être fournies pour l'homologation.

Etape 4: Préparation du dossier

Les éléments du dossier relatifs au risque de résistance doivent être présentés dans l'ordre de la section 6 de cette norme.

Etape 5: Evaluation par l'autorité responsable de l'homologation

L'autorité responsable de l'homologation réévalue l'usage proposé en utilisant les mêmes étapes de l'analyse du risque de résistance. Elle étudie les données présentées, les méthodes utilisées et l'évaluation faite par le requérant. Elle tient également compte de l'usage homologué pour les produits similaires déjà commercialisés. Elle décide si le risque de résistance de l'usage proposé est acceptable.

Etape 6: Surveillance

L'efficacité du produit phytosanitaire est maintenue sous surveillance. Toute modification de performance est notifiée à l'autorité responsable de l'homologation et les actions nécessaires sont engagées.

Annexe II

Détails spécifiques sur les différents types de produits phytosanitaires

(1) Fongicides

1.1 Facteurs du risque inhérent

Champignons L'historique du développement de résistance chez un champignon donné peut être utile. On considère que les pathogènes présentés comme exemples au Tableau 1 sont ceux qui présentent un facteur de risque important dans la mesure où ils sont déjà, en peu de temps, devenus résistants à des fongicides donnés. Toute nouvelle famille chimique ayant pour cible un ou plusieurs de ces champignons doit automatiquement susciter des inquiétudes et stimuler un examen plus

Table 1 Examples of important plant pathogens considered to present a high risk of resistance development
Exemples de champignons phytopathogènes considérés comme présentant un risque fort de développement de résistance

Pathogen/Pathogène	Crop/Culture
<i>Phytophthora infestans</i>	Potato/Pomme de terre
<i>Plasmopara viticola</i>	Grapevine/Vigne
<i>Erysiphe graminis</i>	Wheat and barley/Blé et orge
<i>Uncinula necator</i>	Grapevine/Vigne
<i>Sphaerotheca</i> spp.	Various/Divers
<i>Mycosphaerella fijiensis</i>	Banana/Banancier
<i>Pyricularia oryzae</i>	Rice/Riz
<i>Gibberella fujikuroi</i>	Rice/Riz
<i>Botryotinia fuckeliana</i>	Various, especially grapevine/Divers, principalement vigne
<i>Venturia</i> spp.	Apple and pear/Pommier et poirier

on the compound and its recommendations for use.

These fungi possess a combination or all of the following factors:

- short life cycle with many life cycles during the growing season;
- prolific spore production;
- means of achieving widespread dispersal of spores or other propagules in space and time;
- high genetic variability;
- extensively grown host crop with short crop rotations, monocropping and continuous cropping;
- ability to infect at all crop growth stages.

This does not mean, however, that fungi not included in Table 1 have no risk of developing resistance. It means only that, so far, resistance has not developed rapidly or has not been a limiting factor in disease control. Fungicide resistance is a dynamic phenomenon and other fungi may be added to Table 1 in future versions of this Standard.

Fungicide Risk factors relating to the fungicide are very difficult to define for a new compound but more easily accepted for an established compound. Within the established compound groups, known compounds can be clearly categorized as having: (1) a high risk of resistance development if used without any restrictions; (2) a risk of shifts to lower efficacy; (3) a very low risk of loss of efficacy; or (4) a negligible risk, because they have been used over many years with no evidence of resistance development. For new compounds, unless data is presented to prove the risk is low, a significant risk of potential resistance development should be assumed.

For the fungicide groups described above as having either a high risk of resistance development or a risk of shifts to lower efficacy, these phenomena have been demonstrated in practice in certain pathogens. Experience has shown, however, that such phenomena can be managed and their effects minimized by the adoption of appropriate resistance management strategies. Only in very few cases has resistance led to the withdrawal of any of these compounds from specific uses.

Further information on resistance to fungicides can be found, for example, on the FRAC web page (www.frac.info).

Visualizing the inherent risk When considering the risk posed by a fungicide product being used as recommended by a registration applicant, these simple questions should be asked:

- is the pathogen of known high risk (from Table 1)?
- does the fungicide pose a significant risk?

Logically, there are four combinations of these parameters which determine the inherent risk:

- (1) High-risk pathogen + high-risk fungicide;
- (2) High-risk pathogen + low-risk fungicide;
- (3) Low-risk pathogen + high-risk fungicide;
- (4) Low-risk pathogen + low-risk fungicide.

In practice, only the categories including a known and proven low-risk fungicide equate to a situation of little chance of resistance developing. For the other cases, modifiers should be introduced to reduce the resistance risk.

However, it is impossible, in practice, to put all situations into neat 'high-risk', 'low-risk' categories. Experience has shown that, even in situations that could generate a need for resistance management strategies,

strict des données fournies sur le produit et sur ses recommandations d'usage.

Ces champignons combinent certains ou tous les facteurs suivants:

- cycle de développement court avec de nombreuses générations pendant la période de végétation;
- production de spores prolifique;
- moyen de disséminer largement les spores ou autres propagules dans l'espace et dans le temps;
- forte variabilité génétique;
- plantes hôtes cultivées à grande échelle avec des rotations culturales courtes, en monoculture ou en culture continue;
- capacité de contamination à tous les stades de développement de la culture.

Par contre, cela ne signifie pas que les champignons qui ne figurent pas au Tableau 1 ne présentent aucun risque de résistance, mais seulement que, jusqu'à présent, la résistance ne s'est pas développée rapidement ou qu'elle n'a pas été un facteur limitant dans la lutte contre la maladie. La résistance aux fongicides est un phénomène dynamique et d'autres champignons pourraient être ajoutés au Tableau 1 dans les versions suivantes de cette Norme.

Le fongicide Les facteurs de risque liés au fongicide sont très difficiles à définir pour une molécule nouvelle, mais sont mieux définis pour un composé établi. Les composés existants des familles de produits connues peuvent être clairement classés dans une des catégories suivantes: (1) risque de développement de résistance important si on les utilise sans restriction; (2) risque de diminution de l'efficacité; (3) risque très faible de perte d'efficacité; ou (4) risque négligeable, en raison de l'utilisation depuis de nombreuses années sans indication de développement de résistance. Pour une molécule d'une nouvelle famille chimique, un risque significatif de développement de résistance doit être supposé, sauf dans le cas où des données sont présentées pour prouver que le risque est faible.

Pour les groupes de fongicides décrits ci-dessus comme ayant soit un risque fort de perte d'efficacité, soit un risque de diminution de celle-ci, ces phénomènes ont été démontrés dans la pratique chez certains pathogènes. L'expérience a toutefois montré que ces phénomènes peuvent être maîtrisés et que leurs effets peuvent être minimisés par des stratégies appropriées de gestion de la résistance. Les cas de retrait d'un de ces composés d'usages spécifiques à cause de la résistance sont très rares.

Des informations supplémentaires sur la résistance aux fongicides peuvent être trouvées, par exemple, sur la page web du FRAC (www.frac.info).

Visualisation du risque inhérent L'étude du risque présenté par un fongicide utilisé selon les recommandations du demandeur de l'homologation soulève deux questions très simples:

- le pathogène présente-t-il un risque fort déjà connu (Tableau 1)?
- le fongicide pose-t-il un risque significatif?

Logiquement, ces paramètres permettent 4 combinaisons qui déterminent le risque inhérent:

- (1) Pathogène à risque fort + fongicide à risque fort.
- (2) Pathogène à risque fort + fongicide à risque faible.
- (3) Pathogène à risque faible + fongicide à risque fort.
- (4) Pathogène à risque faible + fongicide à risque faible.

En pratique, seules les catégories qui comportent un fongicide à risque faible connu et avéré correspondent à une faible chance de développement de résistance. Dans les autres cas, des modificateurs doivent être introduits pour réduire le risque de résistance.

Cependant, il est impossible en pratique de classer toutes les situations clairement dans des catégories de risque fort ou faible. L'expérience montre que la vitesse de développement de la résistance

there have been differences in the rate at which resistance could develop. These differences have been influenced by the pathogen epidemiology and the properties of the fungicide. In order to appreciate these differences, it is convenient to visualize the issues as shown in Fig. 2.

The various combinations of risk factors are shown as the axes of the graph, each factor increasing in importance the further away from the origin it lies. Superimposed on the picture are some pathogen/fungicide combinations representing the risk given by unrestricted use of the fungicide on that fungus. The influence of pathogen biology and fungicide are clearly shown. The *P. infestans*/phenylamides and *B. cinerea*/dicarboximides (or MBC) combinations thus appear at the top right as very high-risk combinations. The *P. herpotrichoides*/MBC combination appears towards the upper left because the pathogen presents a relatively low risk (as signified by the time taken for resistance to appear) but is combined with a high-risk fungicide.

By use of this visual representation, it is possible to place a proposed fungicide/fungus combination on the picture according to the unmodified risk factors presented. An expert in the art of fungicide resistance and its management should reasonably be able to place a particular fungus attacking a particular crop at its correct position on the 'disease risk' axis. A judgement is then needed whether the resultant position within Fig. 2 represents an acceptable risk or not. In this situation it helps to draw on experiences with similar combinations of factors, if appropriate.

If the conclusion from the assessment of the unmodified risk is that it is acceptably low, there is no need for further assessment. If, however, the conclusion is that the risk is unacceptable, then modifiers should be introduced to reduce the risk to an acceptable level. Application of modifiers such as alternations, mixtures, programmes and timing will all move the risk vertically downwards on the 'fungicide' axis as they reduce the exposure and hence selection pressure on the pathogen. Factors including crop hygiene, resistant cultivars and cropping sequences will move the disease risk factor to the left. The ideal minimum risk position is at the lower left axis intersection. As an example, introduction of phenylamide/mancozeb mixtures for potato blight control has effectively moved the resistance risk for phenylamides vertically downwards into the lower right quartile.

1.2 Cultural practices and forecasting

The user is expected to make full use of any practice designed to generate better crop hygiene, which results in a lower primary inoculum pressure and the lowering of the ability of plant pathogen epidemics to develop. However, such 'agronomic' and 'cultural' practices can only be suggestions and cannot be enforced as label recommendations. Such methods include:

- sanitation, e.g. stubble burial, straw removal;
- use of host plant resistance;
- good agronomic practice, e.g. avoiding excess fertilizer, ensuring effective crop rotation;
- appropriate diagnostic techniques to guide and optimize application timings.

(2) Herbicides

2.1 Inherent risk factors

Weed Unlike insects and pathogens, weeds usually only produce one generation per year and development of resistance is usually a relatively slow process. In addition, until now, the phenomenon is not as widespread as resistance in insects and pathogens. It is therefore

peut différer même dans les situations qui nécessitent clairement des stratégies de gestion. Ces différences sont influencées par l'épidémiologie du pathogène et par les propriétés du fongicide. Elles sont représentées à la Fig. 2.

Les axes de ce graphique correspondent aux diverses combinaisons de facteurs de risque; l'importance de chaque facteur augmente lorsqu'on s'éloigne de l'origine. Des combinaisons pathogène/fongicide sont surimposées sur le graphique et représentent le risque dérivant de l'utilisation sans restriction du fongicide sur ce champignon. L'influence du fongicide et de la biologie du pathogène ont clairement été montrées. Les combinaisons *Phytophthora infestans*/phénylamides et *Botrytis cinerea*/dicarboximides (ou benzimidazoles) figurent en haut à droite (combinaisons présentant un risque très élevé). La combinaison *P. herpotrichoides*/MBC figure dans la partie gauche en haut car le risque dû au pathogène est relativement faible (comme le montre le laps de temps nécessaire à l'apparition de la résistance) mais est combiné à un risque fort dû au fongicide.

Ce graphique permet de placer une combinaison champignon/fongicide selon les facteurs indiqués pour le risque non modifié. Un expert de la résistance aux fongicides et de sa gestion devrait pouvoir placer un champignon sur une culture donnée au bon endroit sur l'axe de 'risque dû à la maladie'. Il faut ensuite juger si la position résultante sur la Fig. 2 représente un risque acceptable ou non. Pour cela, la comparaison avec des cas antérieurs présentant une combinaison de facteurs similaire peut être utile.

Si la conclusion de l'évaluation du risque non modifié est qu'il est raisonnablement bas, aucune autre évaluation n'est nécessaire. Par contre, des modificateurs doivent être introduits pour réduire le risque à un niveau acceptable si la conclusion est que le risque n'est pas acceptable. L'application de modificateurs, par ex. alternances, mélanges, programmes et périodes d'application, déplacent tous le risque verticalement vers le bas sur l'axe 'fongicides' en réduisant l'exposition et donc la pression de sélection sur le pathogène. Les facteurs comprenant les pratiques sanitaires, les cultivars résistants et la rotation culturale déplacent le risque de maladie vers la gauche. La position idéale de risque minimum se situe à l'origine des axes. Par exemple, l'introduction des mélanges phénylamides/mancozèbe pour la lutte contre le mildiou de la pomme de terre a permis de déplacer le risque de résistance aux phénylamides verticalement vers le quart inférieur droit.

1.2 Pratiques culturales et prévision

L'utilisateur doit utiliser pleinement toute pratique assurant un meilleur état sanitaire de la culture qui entraîne une diminution de la pression d'inoculum primaire et de la possibilité de développement d'épidémies. Cependant, ces pratiques 'culturales' et 'agronomiques' ne peuvent être que suggérées et ne peuvent pas être imposées par des indications sur l'étiquette. Ces méthodes incluent:

- méthodes sanitaires par ex. enfouissement des chaumes, élimination de la paille;
- utilisation de la résistance des plantes hôtes;
- bonne pratique agronomique par ex. éviter une fumure excessive, assurer une rotation culturale efficace;
- techniques de diagnostic permettant d'orienter le choix de la période d'application optimale.

(2) Herbicides

2.1 Facteurs du risque inhérent

Adventices Contrairement aux insectes et aux pathogènes, les adventices ne produisent généralement qu'une génération par an et le développement de la résistance est normalement un processus relativement lent. Par ailleurs, le phénomène n'est pour le moment pas aussi largement

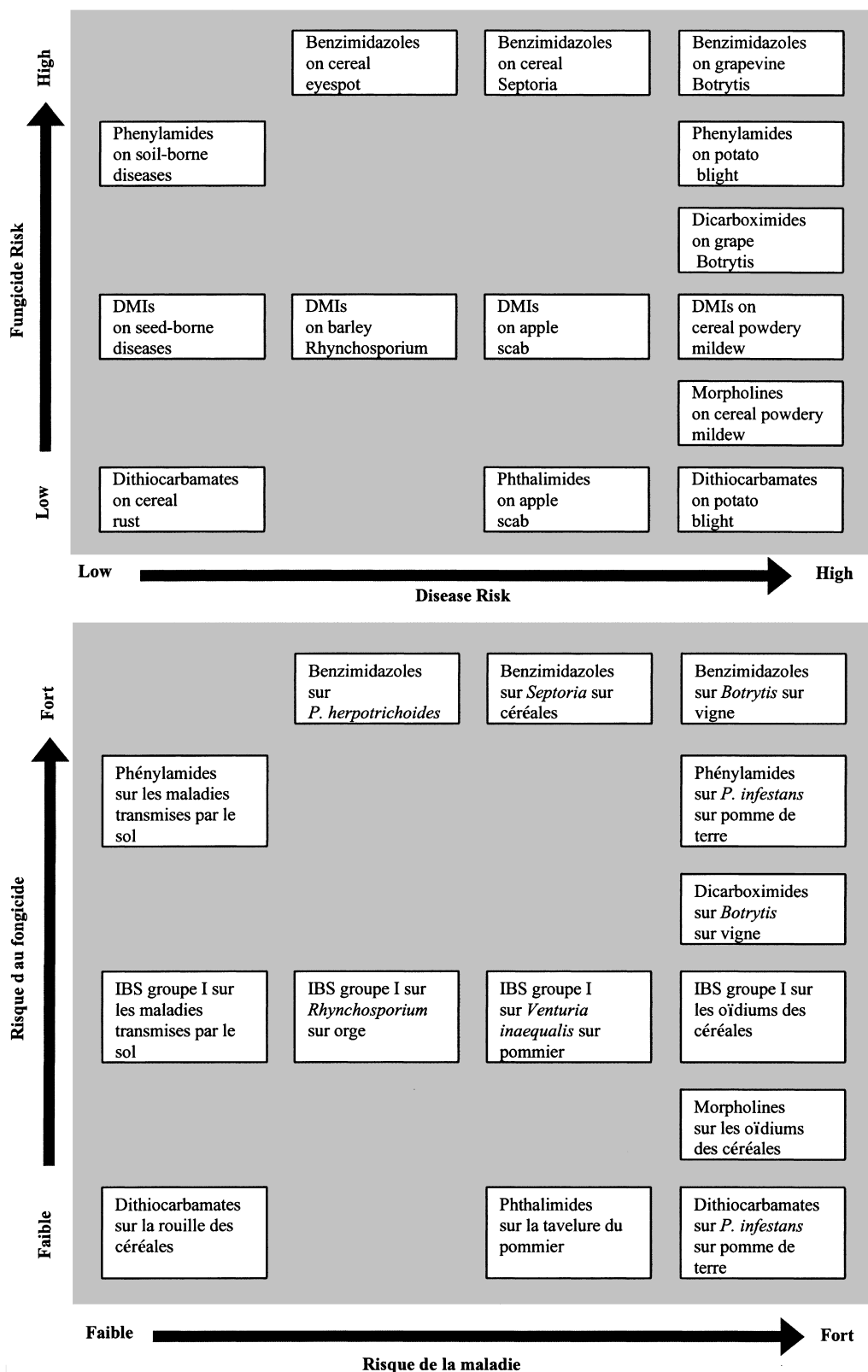


Fig. 2 A scheme for visualizing the inherent risk presented by the combination of a fungus and an established fungicide (Note that the examples presented here are those existing in 1999).

Schéma permettant de visualiser le risque inhérent présenté par une combinaison champignon/fongicide établi (noter que les exemples présentés ici sont ceux de la version de 1999).

difficult to class any weed species as inherently more or less likely to develop resistance to a particular herbicide.

To assess the risk of a particular species developing resistance to a particular herbicide, the only information available is the past history of the development (or not) of resistance to other herbicides. Historical databases with such information exist and may be used as key references. HRAC, for example, funds the maintenance of such a database (Heap, 1997; <http://www.plantprotection.org/HRAC/>).

Herbicide For an established compound or new compounds within a known chemical class (mode of action group), a historical analysis of resistance cases can show groups where there is a risk of resistance occurring. As this is a dynamic situation, current surveys should be consulted; for example, the HRAC database (Heap, 1997) maintains a classification of all herbicides by mode of action (see <http://plantprotection.org/HRAC/moa2002.htm>).

In cases of new compounds, testing against biotypes of target species showing resistance to other herbicides should be carried out. For the chemical groups for which they are known to be valid, such tests can be a useful means of understanding the overall risk of the active substance and for determining the 'robustness' of the product with regard to resistance.

Where no cross resistance is evident and no cases of resistance have been recorded, it is considered reasonable that no specific resistance management strategy will be required. The applicant should, however, demonstrate that general herbicide resistance avoidance strategies are being recommended to the user and should provide a contingency plan for the steps to be taken if resistance does develop. This differs from pathogen and insect control, in which resistance can develop and spread very rapidly, and unknown compounds are considered as a high risk. However, once resistance has been confirmed (by, for example, a specific resistance test on seedlings), it will be necessary to develop a more detailed resistance management strategy.

2.2 Cultural practices

In many cases, the use of cultural practices can reduce weed density and therefore selection pressure. Such practices should be encouraged and should form part of any resistance management strategy wherever possible. Such practices can include cultivation (ploughing), stale seedbed techniques (using non-selective herbicides to control weeds germinating before crop sowing), mechanical weeding (manual or machinery), crop rotation and cleaning machinery. However, such 'agronomic' and 'cultural' practices can only be suggestions and cannot be enforced as label recommendations.

(3) Insecticides/acaricides

3.1 Inherent risk factors

Target pest Insect and mite pests have varying rates of reproduction, which have an impact on the possibility of developing resistance. In general, the greater the number of generations per cropping season, the greater the inherent capacity of that pest to develop resistance. To assess the capacity of a particular species to develop resistance, historical development of resistance to other products should be reviewed. The Insecticide Resistance Action Committee (IRAC) maintains a

répandu que la résistance chez les insectes et les pathogènes. Il est donc difficile de classer une espèce d'adventice comme étant plus ou moins susceptible de développer une résistance à un herbicide donné.

Les seules informations disponibles pour évaluer le risque de développement de résistance chez une espèce donnée sont les cas précédents de développement de la résistance à d'autres herbicides, ou l'absence de développement de résistance. Des bases de données historiques contenant ce type d'information existent et peuvent être utilisées comme référence; par exemple, le comité d'action sur la résistance aux herbicides (HRAC) finance le maintien d'une base de données de ce type (Heap, 1997) (voir <http://www.plantprotection.org/HRAC/>).

Herbicide Pour les molécules établies ou pour les composés nouveaux appartenant à une classe chimique connue (groupe de mode d'action), une analyse historique des cas de résistance peut désigner les groupes pour lesquels un risque de développement de résistance existe. Il s'agit d'une situation dynamique et les prospections actuelles doivent être consultées; par ex. la base de données du HRAC (Heap, 1997) maintient une classification de tous les herbicides par mode d'action (voir <http://plantprotection.org/HRAC/moa2002.htm>).

Dans le cas de nouvelles molécules, des tests doivent être effectués sur les biotypes des espèces visées qui présentent une résistance à d'autres herbicides. Dans le cas des familles chimiques pour lesquelles on les sait valides, ces tests peuvent être un moyen utile d'appréhender le risque général d'une substance active, et de déterminer la robustesse du produit vis-à-vis de la résistance.

Lorsqu'aucune résistance croisée n'apparaît clairement et qu'aucun cas de résistance n'a été signalé, il est raisonnable de ne pas exiger de stratégie spécifique de gestion de la résistance. Le requérant doit toutefois démontrer que des stratégies générales d'évitement de la résistance aux herbicides sont recommandées aux utilisateurs. Il doit également prévoir un plan d'urgence décrivant les étapes à suivre en cas de développement de résistance. Cela diffère de la lutte contre les ravageurs et les maladies où la résistance peut se développer et se disséminer très rapidement et où les molécules inconnues sont considérées comme présentant un risque élevé. Par contre, une fois que la résistance est confirmée (par exemple par un test de résistance spécifique sur des plantules), une stratégie de gestion plus détaillée doit être mise au point.

2.2 Pratiques culturales

L'utilisation de pratiques culturales permet souvent de réduire la densité des adventices et donc la pression de sélection. Ces pratiques doivent être encouragées et être incorporées dans la mesure du possible aux stratégies de gestion de la résistance. Elles concernent le travail du sol (labour), les techniques d'utilisation d'herbicides non sélectifs pour lutter contre les adventices qui germent avant le semis de la culture, le désherbage mécanique (manuel ou mécanique), la rotation culturale, le nettoyage des machines. Cependant, ces pratiques 'agronomiques' ou 'culturales' ne peuvent être que suggérées et ne peuvent pas être imposées par des recommandations sur l'étiquette.

(3) Insecticides/acaricides

3.1 Facteurs du risque inhérent

Organisme nuisible visé Les taux de reproduction des insectes et acariens ravageurs varient, ce qui a une influence sur les possibilités de développer une résistance. En général, plus le nombre de générations par période de végétation est important, plus la capacité de l'organisme nuisible à développer une résistance est grande. Pour évaluer la capacité d'une espèce donnée à développer de la résistance, l'historique du développement de la résistance à d'autres produits doit

global resistance database (Tomlin, 1998) and web sites (<http://plantprotection.org/IRAC/>). This and other relevant databases may be referred to.

Pests exhibiting resistance as a result of a modified target site can be cross resistant to other products acting at the same site of action. However, where cross resistance develops, it is not necessarily brought about by this type of mechanism. Where a pest species is known to show modified target site resistance to other insecticides or acaricides, new compounds sharing the same mode of action will be assumed to be subject to cross resistance, unless proved otherwise. Where modified target site cross resistance is proved or suspected, use of modifiers should be proposed as part of a resistance management strategy.

Arthropod resistance is most commonly brought about by enhanced metabolism. This enhanced metabolic capacity is not normally compound-specific but can affect various product types. Resistance can also develop as a result of other non-specific mechanisms such as behavioural avoidance or reduced uptake. Like enhanced metabolism, these types of resistance can affect several modes of action and chemical types. However, it is possible for some, but not all, compounds from any one chemical class to be affected. Where target species are known to exhibit these types of non-specific resistance, evidence should be presented to establish whether or not cross resistance affects performance of the product in question. If performance is affected, modifiers should be developed as part of a resistance management strategy.

Insecticide or acaricide For an established compound or new compounds belonging to a known chemical class, a historical analysis of resistance can highlight high-risk use patterns. As this is a dynamic situation, current surveys, such as IRAC's database (Tomlin, 1998) or web sites (<http://plantprotection.org/IRAC/> or <http://www.croplife.org>) can provide useful information.

3.2 Natural enemies and IPM

Pest populations can be moderated by maintaining the beneficial capacity of introduced or naturally occurring predators and parasites. Under certain circumstances, normally as part of established integrated pest management (IPM) programmes, these beneficial organisms can be used to reduce selection pressure to insecticides and acaricides. Care should be taken to avoid dependence on too few product types in IPM programmes, as this can ultimately accelerate resistance development and result in use of non-IPM-compatible products. Selection pressure can be further reduced by use of agronomic practices, such as crop rotation, and planting times to avoid pest infestations.

Appendix III

Guidance on the presentation and use of sensitivity data

Introduction

Sensitivity data gives information about the level of resistance to a particular plant protection product in a pest population, as well as

être étudiée. Le comité d'action sur la résistance aux insecticides (IRAC) maintient une base de données globale sur la résistance (Tomlin, 1998) et des sites Web (<http://www.plantprotection.org/IRAC/>). Cette base de données ou d'autres bases de données pertinentes peuvent être utilisées comme référence.

Les organismes nuisibles qui présentent une résistance suite à la modification d'un site visé peuvent développer une résistance croisée à d'autres produits agissant sur le même site d'action. Cependant, le développement d'une résistance croisée n'est pas forcément déclenché par ce type de mécanisme. Lorsqu'une espèce a déjà manifesté une résistance à d'autres insecticides ou acaricides par modification du site d'action, on doit supposer que les nouveaux composés qui ont le même mode d'action sont soumis à une résistance croisée, sauf si le contraire peut être démontré. Lorsque qu'une résistance croisée par modification du site d'action est avérée ou suspectée, l'utilisation de modificateurs doit être proposée dans le cadre de la stratégie de gestion de la résistance.

La résistance des arthropodes est le plus souvent déclenchée par un métabolisme accru. Cette capacité n'est généralement pas spécifique à un composé mais peut concerner différents types de produits. La résistance peut également se développer à cause d'autres mécanismes non spécifiques, comme un évitement comportemental ou une absorption réduite. Comme pour l'accroissement du métabolisme, ces types de résistance peuvent toucher plusieurs modes d'action et plusieurs familles chimiques. Par contre, il est possible que certains composés d'une classe donnée soient affectés et pas d'autres. Lorsque les espèces visées ont déjà manifesté ce type de résistance non spécifique, des preuves doivent être présentées pour établir si la résistance croisée diminue la performance du produit en question. Si c'est le cas, des modificateurs doivent être incorporés à la stratégie de gestion de la résistance.

Insecticide ou acaricide Pour les composés établis ou pour les composés nouveaux appartenant à une famille chimique connue, une analyse historique de la résistance peut mettre en évidence les types d'utilisation présentant un risque. Il s'agit d'une situation dynamique et les données mises à jour, comme la base de données de l'IRAC (Tomlin, 1998) ou des sites Web (<http://plantprotection.org/IRAC/> or <http://www.croplife.org>) peuvent fournir des informations utiles.

3.2 Auxiliaires et lutte intégrée

Les populations d'organismes nuisibles peuvent être limitées en exploitant les capacités des prédateurs ou des parasites, introduits ou présents naturellement. Ces auxiliaires sont utilisés dans certaines circonstances, généralement dans le cadre de programmes de lutte intégrée, pour réduire la pression de sélection des insecticides et des acaricides. Il faut éviter de dépendre d'un nombre trop faible de types de produits dans les programmes de lutte intégrée car cela peut accélérer le développement de la résistance et conduire à l'utilisation de produits qui ne sont pas compatibles avec la lutte intégrée. La pression de sélection peut être encore réduite en utilisant des pratiques agronomiques telles que la rotation culturale, et des dates de plantation permettant d'éviter la contamination par les organismes nuisibles.

Appendix III

Indications sur la présentation et l'utilisation des données sur la sensibilité

Introduction

Les données sur la sensibilité donnent des informations sur le niveau de résistance d'une population d'organismes nuisibles à un produit

often providing a profile of the distribution of such resistance among individuals in that population. Sensitivity data allows for comparison between different populations and, in particular, between the same population at different times. It thus allows evaluation of changes in sensitivity to the plant protection product. In the context of the registration procedure, sensitivity data presented at the time of application for registration can be used to determine whether and how much resistance later develops during the commercial use of the product.

Sensitivity data may be considered as 'baseline' if it is obtained from pest population(s) that have not been exposed to the plant protection product or to related active substances of the same cross-resistance group and so have never been subjected to any relevant selection pressures, and if the pest population(s) concerned show no metabolic resistance to the product.

Sensitivity data for registration

Ideally, baseline sensitivity data should be presented in the registration dossier. However, it is not always possible to obtain baseline sensitivity data from field populations, for example due to widespread commercial use of established products containing the active substance (in the case of a re-registration of a product containing an established active substance) or containing another active substance from the same cross-resistance group (in the case of registration of a product containing a new active substance of a known chemical group). In that case, it may be possible to obtain 'historical' baseline sensitivity data (that is, data obtained from the original registration) produced from populations showing no resistance. Such data should be presented, even if gathered after the initial product launch. Baseline sensitivity data could also be derived from a reference population consisting of individuals kept in 'organism stores' (seed banks, fungal collections, or insect/mite cultures). However, in this case, the number of data points is likely to be less than desirable (see later in this text). Data for other cross-resistant compounds, if available, may also be relevant to the new compound. If neither of these possibilities exists, then data should be produced from typical field populations, even if these have been exposed to selection pressure.

If sensitivity data other than baseline sensitivity data from field populations is presented in the registration dossier, the justification should be provided.

Sources of sensitivity data

Where data on potential resistance is required for registration, it is desirable that sensitivity data should be derived from specific bioassays in glasshouse or laboratory (or from molecular biological techniques). The advantage of the specific bioassay methods is that they provide quantitative results, making it possible to measure the frequency of resistant individuals within a given sample or population and to determine how resistant these individuals are to the product in question. Since bioassay data is generated in controlled environments, this avoids the inevitable variations caused by other (uncontrollable) factors in field experiments.

However, in many cases, the generation of specific bioassay data is impractical, either because of the difficulty of handling the target pest

phytosanitaire donné, et indiquent souvent un profil de la distribution de cette résistance parmi les individus de cette population. Les données sur la sensibilité permettent des comparaisons entre plusieurs populations et entre différentes dates pour une même population, et donc une évaluation des changements de sensibilité au produit phytosanitaire. Dans le contexte de la procédure d'homologation, les données sur la sensibilité présentées au moment de la demande d'homologation peuvent être utilisées pour déterminer le développement ultérieur de la résistance et son importance pendant l'utilisation commerciale du produit.

Les données sur la sensibilité sont considérées comme 'de base' lorsqu'elles sont obtenues à partir d'une ou plusieurs populations qui n'ont pas été exposées au produit phytosanitaire ou à des substances actives du même groupe de résistance croisée (et qui n'ont donc jamais été soumises à des pressions de sélection significatives), et qui ne montrent d'ailleurs pas de résistance métabolique au produit.

Données sur la sensibilité pour l'homologation

Des données sur la sensibilité de base doivent idéalement être présentées dans le dossier d'homologation. Cependant, il n'est pas toujours possible d'obtenir ces données pour des populations au champ, par exemple à cause de l'utilisation commerciale à grande échelle de produits commercialisés contenant la même substance active (dans le cas d'une re-homologation d'un produit contenant une substance active autorisée) ou une autre substance active du même groupe de résistance croisée (dans le cas de l'homologation d'un produit contenant une nouvelle substance active d'une famille chimique connue). Dans ce cas, il est parfois possible d'obtenir des données 'historiques' sur la sensibilité de base (c'est-à-dire des données obtenues au cours de la première homologation), concernant des populations ne présentant pas de résistance. Ces données doivent être présentées, même si elles sont rassemblées après le lancement du produit. Les données sur la sensibilité de base peuvent également provenir d'une population de référence composée d'individus conservés dans des 'stocks d'organismes' (banques de semences, collections de champignons, ou cultures d'insectes/acariens). Cependant, dans ce cas, on disposera souvent d'un nombre trop faible de points de données (voir plus bas). Les données relatives à d'autres molécules présentant une résistance croisée, si elles sont disponibles, peuvent également convenir pour la nouvelle molécule. Si aucune de ces possibilités n'existe, les données doivent être produites à partir de populations typiques au champ, même si celles-ci ont été exposées à une pression de sélection.

Si les données de sensibilité présentées dans le dossier d'homologation sont autres que la sensibilité de base de populations au champ, le demandeur doit en fournir la justification.

Sources de données sur la sensibilité

Lorsque des données sur la résistance potentielle sont exigées pour l'homologation, il est souhaitable que les données sur la sensibilité soient issues de tests biologiques spécifiques sous serre ou au laboratoire (ou de techniques de biologie moléculaire). L'avantage des tests biologiques spécifiques est qu'ils donnent des résultats quantitatifs; il est donc possible de mesurer la fréquence d'individus résistants dans un échantillon ou une population donnée, et de déterminer le niveau de résistance de ces individus au produit étudié. Les données obtenues dans des tests biologiques sont générées dans des environnements contrôlés, ce qui évite les variations inévitables dues aux (autres) facteurs incontrôlables dans les essais au champ.

Cependant, dans de nombreux cas, il n'est pas facile en pratique de générer des données par des tests biologiques, soit en raison des difficultés

or because specific reliable and reproducible bioassay methods are not available for the pest concerned. This is often the case, for example, with weeds. In these situations, field efficacy data, such as that gathered during the preregistration phase of the product for demonstrating the efficacy of the product under near-practical conditions, is a suitable alternative as future reference. Field-collected data has the advantage of being a measure of the response of naturally occurring organisms under realistic conditions. It can also measure the impact on a much larger sample size than would be possible under laboratory conditions.

If bioassay sensitivity data is not presented in the registration dossier, the applicant should justify why field trial data is used, and explain how this information should be interpreted as a measure of sensitivity.

Pests for which sensitivity data is needed

In order to decide for which pests to generate sensitivity data, the risk of the development of resistance should be assessed for each target pest (using the criteria for risk assessment in this standard) and sensitivity data should be presented for those species which are considered to be other than low risk.

Since many product labels have a large number of target pests, and these vary from country to country, it may be difficult and expensive to produce sensitivity data for all the target pests on the label. In these cases, sensitivity data should be required only for the major pests on the label. However, it should be noted that the development of resistance in a minor pest of one crop may have serious consequences in another crop for which this same pest is a major pest.

Several important pests are recognized to present a high risk of development of resistance to plant protection products. Examples of those that occur in the EPPO region are shown in Table 2. In general, sensitivity data is always expected for these pests. However, if an applicant believes that sensitivity data should not be required for a high-risk species, a reasoned case should be made to justify the absence.

de manipulation de l'organisme nuisible visé, soit parce qu'il n'existe pas de test biologique fiable et reproductible pour l'organisme concerné. Ceci est fréquent, par exemple, pour les adventices. Dans ce cas, des données sur l'efficacité au champ, comme celles obtenues pendant la phase de pré-homologation du produit pour démontrer son efficacité dans des conditions proches de la pratique, constituent des références futures pertinentes. Les données collectées au champ ont l'avantage de fournir une mesure de la réponse d'organismes présents naturellement, dans des conditions réalistes. Elles peuvent aussi mesurer l'impact sur une échelle beaucoup plus large que ce qui serait possible au laboratoire.

Si des données sur la sensibilité obtenues par des tests biologiques ne sont pas présentées dans le dossier d'homologation, le demandeur doit justifier l'utilisation de données obtenues au champ et expliquer comment ces informations doivent être interprétées en tant que mesure de la sensibilité.

Organismes nuisibles pour lesquels des données sur la sensibilité sont nécessaires

Pour pouvoir décider de la nécessité de générer des données sur la sensibilité, il faut évaluer le risque de développement de la résistance pour chaque organisme nuisible visé (en utilisant les critères d'évaluation du risque présentés dans cette norme) et des données sur la sensibilité doivent être présentées pour les espèces présentant un risque autre que faible.

Les étiquettes des produits mentionnent souvent de nombreux organismes nuisibles visés et ces derniers varient selon les pays. Il serait alors difficile et coûteux de produire des données de sensibilité pour tous les organismes visés de l'étiquette. Dans ce cas, les données sur la sensibilité sont exigées uniquement pour les organismes nuisibles majeurs figurant sur l'étiquette. Cependant, il faut noter que le développement de résistance chez un organisme nuisible mineur d'une culture peut avoir des conséquences graves dans une autre culture pour laquelle le même organisme a une plus grande importance.

Certains organismes nuisibles importants sont reconnus présenter un fort risque de développement de résistance aux produits phytosanitaires. Le Tableau 2 présente des exemples d'organismes de ce type qui sont présents dans la région OEPP. En général, des données sur la sensibilité doivent toujours être fournies pour ces organismes. Si un demandeur pense néanmoins que les données sur la sensibilité ne sont pas nécessaires pour une espèce à risque fort, des arguments doivent être présentés pour justifier leur absence.

Table 2 Examples of species in the EPPO region which have developed resistance and for which sensitivity data should normally be provided. Depending on the crop and region, other species might be more relevant than the examples given here

Exemples d'espèces de la région OEPP ayant développé une résistance et pour lesquels des données sur la sensibilité de base doivent normalement être fournies. Selon la culture et la région, d'autres espèces peuvent être plus pertinentes que les exemples donnés ici

I Pathogens/Pathogènes	II Invertebrates/Invertébrés	III Weeds/Adventices
<i>Botryotinia fuckeliana</i>	<i>Aphis gossypii</i>	<i>Alopecurus myosuroides</i>
<i>Erysiphe graminis</i>	<i>Bemisia</i> spp.	<i>Amaranthus retroflexus</i>
<i>Phytophthora infestans</i>	<i>Cydia pomonella</i>	<i>Avena</i> spp.
<i>Plasmopora viticola</i>	<i>Frankliniella occidentalis</i>	<i>Chenopodium album</i>
<i>Sphaerotheca</i> spp.	<i>Leptinotarsa decemlineata</i>	<i>Conyza canadensis</i>
<i>Uncinula necator</i>	<i>Myzus persicae</i>	<i>Echinochloa crus-galli</i>
<i>Venturia</i> spp.	<i>Panonychus ulmi</i>	<i>Lolium</i> spp.
	<i>Phorodon humuli</i>	<i>Phalaris minor</i>
	<i>Spodoptera exigua</i>	<i>Senecio vulgaris</i>
	<i>Tetranychus urticae</i>	<i>Solanum nigrum</i>
	<i>Trialeurodes vaporariorum</i>	<i>Stellaria media</i>

Specific sensitivity testing

Specific sensitivity testing is normally done by bioassay testing under laboratory conditions. Great advances are currently being made in the development of molecular biological tools for the determination of pesticide resistance in certain target species. Such tools may determine, for example, the frequency of individual genes leading to resistance in a population. But these methods have so far been developed for only a limited number of pest species.

The method used in bioassay should be appropriate for the pest species and the type of plant protection product, especially in relation to exposure and method of application. It should be reliable and reproducible to allow a realistic estimation of the inherent population variation in response to the test substance and to ensure that any variability observed is due to variation in the pest population rather than to variation caused by the method itself. Test methods have been published for a number of pests and types of plant protection products (see, for example, methods published by the Resistance Action Committees). For a new type of plant protection product or an additional species, there may be no published methods available and new test methods are needed. As a general principle, if the method used is not already a known and widely accepted method, the applicant should explain the need for a new method and comment on its appropriateness and reliability for the present situation.

In a bioassay, the test material may be the active substance or the commercially formulated product. If the product exists only as a coformulated mixture, only the single active substance under investigation should be used. This is because the changes in the sensitivity range of an active substance may be masked, when used in a coformulated mixture, by the effectiveness of the partner active substance. For the testing of coformulated product in field trials, see later in this text.

It is essential to test a dose range capable of including, as far as practicable, the full range of sensitivity in the population. In addition, it may be useful for the sensitivity data to include data from at least two seasons/years in order to cover variability over time.

Presentation of sensitivity data

The sensitivity profile should present the distribution of sensitivity values according to an established criterion. This may be, for instance, an EC_{50} (or LC_{50}) or EC_{90} (or LC_{90}) value or a MIC value (minimum inhibitory concentration) for the test population(s). The profile may then be presented as a basic curve (or histogram) showing the proportions of populations having, for instance, an EC_{50} within a certain class, or as a cumulative frequency distribution curve.

The sensitivity data are used as a reference point against which future assessments of sensitivity are compared to establish whether or not sensitivity values have changed. This can be done by visually comparing graphic representations of the sensitivity distributions. Appropriate statistical techniques may also be used to form straight-line data plots, or curvilinear or cumulative frequency distributions, to allow comparison.

The shape of a sensitivity distribution curve can sometimes give an indication of the risk of resistance. If, for example, even before the release of the product onto the market, there is a large variation between the sensitivity of the populations tested, or if there is a discontinuous or bimodal distribution, this could indicate that there are distinct sensitive and less sensitive/resistant components in the natural population

Tests sur la sensibilité spécifique

La sensibilité spécifique est généralement déterminée au cours de tests biologiques au laboratoire. Le développement d'outils de biologie moléculaire permettant de déterminer la résistance aux pesticides chez certaines espèces visées fait actuellement des progrès importants. Ces outils peuvent servir à déterminer, par exemple, la fréquence des gènes individuels entraînant la résistance dans une population. Pour le moment, ces méthodes concernent un nombre limité d'espèces.

La méthode utilisée dans les tests biologiques doit convenir pour l'espèce de l'organisme nuisible et le type de produit phytosanitaire, en particulier en ce qui concerne l'exposition et la méthode d'application. Elle doit être fiable et reproductible pour permettre une estimation réaliste de la variation inhérente de la population en réponse au test chimique et pour assurer que la variabilité observée est due à une variation à l'intérieur d'une population de l'organisme plutôt qu'à une variation due à la méthode elle-même. Des méthodes de tests ont été publiées pour plusieurs organismes nuisibles et types de produits phytosanitaires (voir, par exemple, les méthodes publiées par les Comités d'action sur la résistance). Il est possible qu'aucune méthode n'ait été publiée pour un nouveau type de produit phytosanitaire ou une espèce précise, et de nouvelles méthodes de tests doivent alors être mises au point. En général, si la méthode utilisée n'est pas déjà connue et largement acceptée, le demandeur doit expliquer la nécessité d'une nouvelle méthode et faire des commentaires sur sa pertinence et sa fiabilité dans la situation concernée.

Dans un test biologique, le produit chimique testé peut être la substance active ou la formulation commerciale. Si le produit existe uniquement sous forme de mélange coformulé, il faut utiliser uniquement la substance active à étudier, pour éviter que les modifications de la sensibilité de la substance active étudiée soient masquées par l'efficacité de la substance active partenaire dans le mélange. Voir plus bas les tests au champ des produits coformulés.

Il est essentiel de tester une gamme de doses capable d'inclure, dans la mesure du possible, la gamme entière de sensibilité dans la population. En outre, il peut être utile que les données sur la sensibilité comprennent des données sur au moins deux périodes de végétation/années afin de tenir compte de la variabilité dans le temps.

Présentation des données sur la sensibilité

Le profil de sensibilité doit présenter la distribution des valeurs de la sensibilité en fonction d'un critère fixé, qui peut être, par exemple, une valeur de CE_{50} (ou CL_{50}) ou de CE_{90} (ou CL_{90}), ou de concentration minimale d'inhibition pour la (les) population(s) testée(s). Le profil peut être présenté sous forme d'une simple courbe (ou d'un histogramme) montrant les proportions de populations ayant, par exemple, une CE_{50} comprise dans une certaine fourchette, ou sous forme d'une courbe de distribution des fréquences cumulées.

Les données sur la sensibilité doivent être utilisées comme point de comparaison pour les évaluations futures de la sensibilité afin de déterminer si les valeurs de sensibilité ont changé. Cela peut être fait en comparant visuellement les représentations graphiques des distributions de la sensibilité. Des techniques statistiques appropriées peuvent aussi être appliquées à des distributions linéaires ou curvilinéaires, ou à des fréquences cumulées.

La forme d'une courbe de distribution de la sensibilité donne parfois une indication du risque de résistance. Par exemple, si la sensibilité des populations testées varie beaucoup avant même la mise sur le marché du produit, ou si la distribution est discontinue ou bimodale, cela peut indiquer l'existence de composantes clairement sensibles et moins sensibles/résistantes dans la population naturelle (par ex. la présence

(e.g. the presence of cross resistance or the existence of strains of different sensitivity).

It may be possible to determine a 'discriminating dose' from the sensitivity distribution so that individuals in a population controlled below the discriminating dose are considered as 'sensitive' and that any growth, development or survival of the organism at that dose should be investigated further. The use of a discriminating dose can reduce the labour involved in conducting large-scale monitoring after product launch, but the discriminating dose should be selected with care. If the dose is set too high, there is a danger of missing low levels of resistance, whereas if the dose is too low, there will be too many false positives.

Number of samples needed

For any population, the sensitivity data should represent an adequate measure of the population variability in response to the test compound and should therefore be constructed from an adequate sample size. It is not, however, possible to be prescriptive about how many data points are required for all possible situations. The more variable the response, the greater the number of points that will be required to establish a statistically reliable dose/response curve. The variability of the response can depend not only on the genetic variability within the population but on the characteristics of the test product and on the method used. In general, expert judgement will be needed to determine the level of investigation required to achieve the desired objective.

Sources of data

It is recognized that it is generally not scientifically justified to present a general sensitivity profile based on samples from only a limited area (for example, from one field) as all samples may come from one fairly homogeneous population. It is preferable to construct the sensitivity profile from test samples from a diverse range of populations from different locations in order to gain a broader view of the genetic composition of the species, to determine variation in response due to location, and to avoid focusing on isolated or unrepresentative strains. Locations could include different geographical areas within a country or even different countries.

As a general principle, the origin of samples should reflect the major areas of intended use of the compound as well as major areas of occurrence of the target pest. However, it is also useful to have data points from regions with low intensity of product use. Such data can give information on whether there is a general shift in sensitivity due to other aspects than the product use (e.g. climate) or whether there are differences in sensitivity even before the product is used on the market (e.g. metabolic resistance).

Similarly, sensitivity data may consist solely of populations taken from a single country if the importance of that species is greater than in any other country, especially if it has exhibited differential responses to existing plant protection products in the past. Where samples come from diverse locations within one country, it should be possible for the resulting data to be relevant also for neighbouring countries. If this is claimed, the applicant should provide a reasoned argument to support the claim.

The population for testing should, in general, come from the crop on which the product will be used, since there may be differences between

de résistance croisée ou l'existence de souches de sensibilités différentes).

Il peut être possible de déterminer une 'dose discriminante' à partir de la distribution de la sensibilité de manière à ce que les individus d'une population qui sont contrôlés à une dose inférieure à la dose discriminante soient considérés comme 'sensibles', et que toute croissance, développement ou survie de l'organisme à cette dose fasse l'objet d'études supplémentaires. L'utilisation d'une dose discriminante peut réduire la quantité de travail nécessaire à la surveillance à grande échelle après la mise sur le marché du produit, mais il faut choisir soigneusement la dose discriminante; si elle est trop élevée, on risque de ne pas détecter des niveaux de résistance faibles, alors que si elle est trop faible, il y aura trop de faux positifs.

Nombre d'échantillons nécessaires

Pour toute population, les données sur la sensibilité doivent représenter une mesure adéquate de la variabilité de la population en réponse au composé testé et doivent donc être élaborées avec une taille d'échantillon adéquate. Il n'est cependant pas possible de spécifier strictement le nombre de points de données nécessaires dans toutes les situations possibles. Plus la réponse est variable, plus le nombre de points doit être important pour établir une courbe dose/réponse statistiquement fiable. En outre, la variabilité de la réponse peut dépendre non seulement de la variabilité génétique au sein de la population, mais aussi des caractéristiques du produit étudié et de la méthode utilisée. En général, un jugement d'expert sera nécessaire pour déterminer le niveau d'investigation nécessaire pour atteindre l'objectif recherché.

Sources de données

Il est reconnu qu'il n'est généralement pas scientifiquement justifié de présenter un profil de sensibilité général basé sur des échantillons provenant d'une zone limitée (par exemple, d'une seule parcelle) car tous les échantillons peuvent alors provenir d'une seule population relativement homogène. Il est préférable de construire le profil de sensibilité à partir d'échantillons provenant de plusieurs populations de divers endroits pour avoir une vue d'ensemble de la composition génétique de l'espèce, pour déterminer la variation de la réponse en fonction du lieu, et pour éviter de se concentrer sur des souches isolées ou non représentatives. Les localisations doivent comprendre des zones géographiques différentes dans un, ou même plusieurs, pays.

En principe, l'origine des échantillons doit être représentative des principales zones d'usage proposé du composé, ainsi que des zones majeures de présence de l'organisme nuisible visé. En revanche, il y a un certain intérêt à disposer de points de données pour des régions ayant une intensité faible d'utilisation de produit. Ces données peuvent apporter des informations sur une modification éventuelle de la sensibilité due à des aspects autres que l'utilisation du produit (par ex. le climat) ou sur des différences de sensibilité avant même que le produit soit utilisé commercialement (par ex. résistance métabolique).

De même, les données sur la sensibilité peuvent consister uniquement de populations prises dans un seul pays si cette espèce est plus importante dans ce pays que dans tout autre, et en particulier si elle a déjà montré des réponses différentielles vis-à-vis de produits phytosanitaires existants. Lorsque les échantillons proviennent de différentes localisations d'un même pays, il est possible que les données obtenues soient pertinentes pour les pays voisins. Si le demandeur souhaite utiliser cet argument, il doit expliquer son raisonnement.

La population testée doit en général provenir de la culture sur laquelle le produit sera utilisé, car il peut y avoir des différences entre

the strains in different crops. However, it is also possible that a sensitivity profile constructed for a particular pest on one crop may be valid for the same pest on another crop. This is of particular relevance for registration for a minor crop, when the sensitivity data may come from a major crop. Whenever the sensitivity data come from a crop other than the intended use, the applicant should provide arguments to support the relevance of the data.

The samples should be taken over a period of more than one cropping season. The sampling method should be described in the application for registration and, where possible, should comply with existing guidelines.

The use of efficacy data

As mentioned previously, specific (bioassay) sensitivity data is preferred for registration purposes. However, where there may be problems in obtaining such data, field efficacy data can be used to demonstrate the sensitivity of populations of the target pest(s). The data can be derived from efficacy evaluations produced under field conditions during product development (and as such, may have been the efficacy data submitted as part of the registration application) before resistance could reasonably be expected to have influenced performance. If efficacy data on current field populations is provided for registration, it should be obtained from an area where the product gives adequate performance (thus indicating that resistance is absent or low in the field).

Efficacy data for coformulated products should be produced only from the commercially coformulated product, as it is the performance of the product as marketed that will be the first indicator of lack of efficacy and therefore of a possible resistance problem. In order to determine whether resistance is the true cause of lack of field performance, the applicant can usefully provide initial glasshouse or field data to demonstrate the efficacy of the component which has a risk of resistance when used alone. Such data can then be used as a 'second line' reference point when investigating reports of field failure.

References/Références

EU (1991) Council Directive 91/414/EEC of 15 July 1991 concerning the placing of plant protection products on the market. *Official Journal of the European Communities* **L230**, 1–32.

Heap IM (1997) The occurrence of herbicide resistant weeds worldwide. *Pesticide Science* **51**, 235–243 (updated internet web site <http://www.weedscience.com>).

OEPP/EPPO (1988) Fungicide resistance: definitions and use of terms. *Bulletin OEPP/EPPO Bulletin* **18**, 569–574.

les souches sur des cultures différentes. Cependant, il est aussi possible que le profil de sensibilité construit pour un organisme donné sur une culture soit valide pour le même organisme sur une autre culture. Ceci est particulièrement pertinent pour l'homologation d'une culture mineure, pour laquelle les données sur la sensibilité doivent provenir d'une culture majeure. Lorsque les données sur la sensibilité proviennent d'une culture autre que celles prévues par l'usage proposé, le demandeur doit fournir des arguments justifiant la pertinence des données.

Les échantillons doivent être prélevés pendant plus d'une période de végétation. La méthode d'échantillonnage doit être décrite dans la demande d'homologation et doit, si possible, être conforme aux directives existantes.

Utilisation des données d'efficacité

Comme mentionné précédemment, les données sur la sensibilité spécifiques (par test biologique) sont préférées aux fins de l'homologation; néanmoins, si l'obtention de ces données pose problème, des données d'efficacité au champ peuvent être utilisées pour démontrer la sensibilité des populations de ou des organismes visés. Les données peuvent être issues d'essais d'évaluation biologique au champ conduits au cours du développement du produit (et peuvent être les données d'efficacité fournies avec la demande d'homologation), avant qu'une résistance soit susceptible d'avoir influencé la performance. Si les données d'efficacité sur les populations actuelles au champ sont fournies pour l'homologation, elles doivent être obtenues dans une zone où le produit a une performance adéquate, indiquant ainsi que la résistance est absente ou faible au champ.

Les données d'efficacité pour les produits coformulés doivent être produites seulement avec le produit coformulé commercialisé, car c'est la performance du produit commercialisé qui est le premier indicateur du manque d'efficacité et donc d'un éventuel problème de résistance. Pour déterminer si une résistance est à l'origine de la mauvaise performance au champ, le demandeur peut fournir les données originales obtenues sous serre ou au champ, pour démontrer l'efficacité du composant qui présente un risque de résistance si il est utilisé seul. Ces données peuvent ensuite être utilisées comme point de référence secondaire dans l'étude des rapports d'échec au champ.

OEPP/EPPO (1993) EPPO Standards PP 2/1 Principles of good plant protection practice. *Bulletin OEPP/EPPO Bulletin* **24**, 233–240.

OEPP/EPPO (2001) EPPO Standards PP 2/2-26. *Good Plant Protection Practice*, OEPP/EPPO, Paris (FR).

Tomlin C (1998) Insecticide Resistance Action Committee (IRAC). In *Pesticide Manual*, 11th edn. pp. xxxiv–xli. BCPC, Farnham (GB).

Van Gernerden JF, De Goey JWFM & Rotteveel AJW (1999) Guidance on resistance risk evaluation. *Bulletin OEPP/EPPO Bulletin* **29**, 111–116.