

Maisons-Alfort, le 13 août 2009

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation
KOCIDE OPTI à base de cuivre (hydroxyde de cuivre),
de la société DuPont Solutions France**

DIRECTION GENERALE

Dans le cadre de la convention-cadre relative au transfert par le Ministère de l'Agriculture et de la Pêche à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) des demandes antérieures à la date d'entrée en vigueur du décret n° 2006-1177 du 22 septembre 2006, l'Afssa a pris en compte un dossier, déposé initialement à la Direction Générale de l'Alimentation par la société DuPont Solutions France, d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation KOCIDE OPTI, pour laquelle l'avis de l'Afssa relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité est requis.

Le présent avis porte sur une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation KOCIDE OPTI, destinée au traitement fongicide de la vigne contre le mildiou.

Il est fondé sur l'examen du dossier déposé pour cette préparation, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE¹.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques", réuni le 23 juin 2009, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

CONSIDERANT L'IDENTITE DE LA PREPARATION

La préparation KOCIDE OPTI est un fongicide composé de 300 g/kg de cuivre sous forme d'hydroxyde de cuivre (pureté minimale en cuivre de 58 %), se présentant sous la forme de granulés dispersables dans l'eau (WG), appliqué en pulvérisation foliaire. L'usage revendiqué (culture et dose d'emploi annuelle) est mentionné à l'annexe 1.

Le cuivre (composés du cuivre) est une substance active inscrite² à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Conformément à cette directive d'inscription, des données confirmatoires seront demandées à sa date d'entrée en vigueur en décembre 2009.

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

Les spécifications de la substance active entrant dans la composition de la préparation KOCIDE OPTI permettent de caractériser cette substance active et sont conformes aux exigences réglementaires.

La préparation KOCIDE OPTI ne présente pas de propriété explosive ou comburante. Elle n'est pas hautement inflammable, ni auto-inflammable. Le pH d'une solution à 1 % est d'environ 8. Les études de stabilité au stockage à 54 °C pendant 14 jours montrent que la préparation est stable. Aucune étude de stabilité au stockage dans l'emballage et pendant 2 ans à température ambiante n'a été fournie. Il conviendra de fournir ces données en post-autorisation.

¹ Directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991, transposée en droit français par l'arrêté du 6 septembre 1994 portant application du décret 94/359 du 5 mai 1994 relatif au contrôle des produits phytopharmaceutiques.

² Directive 2009/37/CE de la Commission du 23 avril 2009 modifiant la directive 91.414/CEE du Conseil pour y inclure le chlorméquat, les composés du cuivre, le propaquizafop, le quizalofop-p, le téflusulfuron et la zéta-cyperméthrine comme substances actives.

Aucun résidu de préparation ne reste sur un tamis de 75 µm après le test au tamis humide. La suspensibilité de la préparation est de 93 – 94 % (poids/poids) selon la dilution de la préparation. La mouillabilité de la préparation est de quelques secondes. Les tests de persistance de la mousse indiquent que la préparation forme de la mousse dans les limites acceptables.

Concernant les caractéristiques techniques de la préparation, les données fournies permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées (0.25-2.5 %). Les études ont montré que l'emballage était compatible avec la préparation.

Les méthodes d'analyse de la substance active et des impuretés dans la préparation ainsi que les méthodes d'analyse de la substance active dans les différents milieux et substrats (eau, air, sol, végétaux et produits d'origine animale) sont conformes aux exigences réglementaires.

Les limites de quantification (LQ) des résidus, issues de l'évaluation européenne, dans les différents milieux sont les suivantes :

Matrices	Cuivre (teneur totale)
Denrées végétales riches en eau	5 mg/kg (raisin) 2 mg/kg (tomate)
Denrées d'origine animale	Non requise
Sol	5 mg/kg
Eau	0,1 µg/L (eau de surface, eau de boisson et eau souterraine)
Air	0,3 ng/m ³
Fluides biologiques et tissus	0,02 mg/L

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible³ (DJA) du cuivre, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,15 mg/kg p.c.⁴/j. Elle a été déterminée à partir de la valeur tolérable chez l'enfant (OMS, 1996) et en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet obtenue dans une étude de toxicité d'un an par voie orale chez le chien.

Aucune dose de référence aiguë⁵ (ARfD) pour le cuivre et ses composés n'a été fixée lors de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

Les études réalisées sur la préparation KOCIDE OPTI donnent les résultats suivants :

- DL₅₀⁶ par voie orale chez le rat égale à 1847 mg/kg p.c. ;
- DL₅₀⁷ par voie cutanée chez le rat supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- CL₅₀⁷ par inhalation chez le rat supérieure à 2,08 mg/L ;
- Non irritant pour la peau chez le lapin ;
- Non irritant pour les yeux chez le lapin ;
- Non sensibilisant par voie cutanée chez le cobaye.

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

³ La dose journalière admissible (DJA) d'un produit chimique est une estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

⁴ p.c. : poids corporel

⁵ La dose de référence aiguë (ARfD) d'un produit chimique est la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une brève période, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

⁶ DL₅₀ : la dose létale 50 est une valeur statistique de la dose d'une substance/préparation dont l'administration unique par voie orale provoque la mort de 50% des animaux traités.

⁷ CL₅₀ : concentration entraînant 50 % de mortalité.

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

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur⁸ (AOEL) du cuivre, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,072 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 30 à la dose sans effet, obtenue dans une étude de toxicité de 90 jours chez le rat, corrigée par l'absorption intestinale de 50 %.

Aucune étude d'absorption cutanée n'ayant été fournie pour la préparation KOCIDE OPTI, une valeur d'absorption cutanée de 10 % par défaut a été retenue pour la préparation non diluée et diluée.

Estimation de l'exposition des opérateurs

L'exposition systémique des applicateurs est estimée à l'aide du modèle allemand BBA (German Operator Exposure Model), en considérant les conditions d'application suivantes pour la préparation KOCIDE OPTI.

Cultures	Dose d'emploi kg sa/ha	Dose d'application (L ppp/ha)	Vol (l/ha)	Application Equipment	Temps de travail (h/j)	Surface traitées
Vigne	0,750	2,5 L/ha	100 – 400 L /ha	Pulvérisateur pneumatique	6 h	8 ha

L'exposition estimée avec port de protections individuelles représente 55 % de l'AOEL du cuivre.

Au regard de ces résultats et des propriétés toxicologiques de la préparation, le risque sanitaire des applicateurs est considéré comme acceptable avec port de protections individuelles pendant toutes les phases d'utilisation de la préparation.

Estimation de l'exposition des personnes présentes

L'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation est estimée à partir des données présentées dans le rapport EUROPOEM II⁹, pour un taux maximal d'application de cuivre de 750 g/ha. L'exposition représente 9,2 % de l'AOEL pour une personne de 60 kg située à 5 mètres de la pulvérisation. Le risque sanitaire pour ces personnes est considéré comme acceptable.

Estimation de l'exposition des travailleurs

En utilisant des paramètres correspondant à des cas défavorables de transfert du produit du végétal vers l'homme, l'exposition représente 62,5 % de l'AOEL avec équipement de protection. Le risque sanitaire pour les travailleurs est acceptable.

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

Les données résidus fournies dans le cadre de ce dossier de la préparation KOCIDE OPTI sont les mêmes que celles soumises pour l'inscription du cuivre (hydroxyde de cuivre) à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. En complément de ces données, le dossier fourni contient de nouvelles études de résidus sur vigne.

Définition du résidu

La nature même du cuivre exclut toute dégradation dans les denrées. Le cuivre étant stable et non susceptible de générer des métabolites, aucune étude de métabolisme n'est requise et n'a été fournie au niveau européen.

⁸ AOEL : (Acceptable Operator Exposure Level ou niveaux acceptables d'exposition pour l'opérateur) est la quantité maximum de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

⁹ EURO-POEM II- Bystander Working group Report

La définition du résidu, à la fois dans les plantes et les animaux, proposée au niveau européen est le cuivre total pour la surveillance et le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur. Il est à noter qu'un commentaire de l'EFSA¹⁰ dans la table d'évaluation propose de retenir Cu²⁺ comme définition du résidu.

Essais résidus

31 essais résidus respectant les Bonnes Pratiques Agricoles (BPA) sur vigne ont été évalués et pris en compte pour l'inscription du cuivre à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Un délai d'emploi avant récolte (DAR) a été proposé à 21 jours pour le raisin dans le rapport d'évaluation européen.

Les niveaux de résidus mesurés dans les essais confirment que les BPA revendiquées permettront de respecter les limites maximales de résidus (LMR) européenne en vigueur. L'usage sur vigne est donc acceptable.

Alimentation animale

Les études d'alimentation animale ne sont pas nécessaires car les produits de la vigne n'entrent pas dans le régime alimentaire animal.

Rotations culturales

La vigne étant une culture pérenne, il n'est pas envisagé de cultures de rotation.

Effets des transformations industrielles et des préparations domestiques

Lors de l'inscription du cuivre à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, des essais de transformations industrielles ont été réalisés sur raisin. Ces essais ont permis de définir des facteurs de transfert de 0,1 à 0,2 du raisin vers le vin et de 2,8 à 3,5 vers les lies.

Evaluation du risque pour le consommateur

Au regard des données résidus évaluées dans le cadre de ce dossier, le risque chronique et aigu pour les consommateurs français et européen est acceptable.

CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES AU DEVENIR ET AU COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

Conformément aux exigences de la directive 91/414/CEE, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent la substance active et ses produits de dégradation. Pour le cuivre, les données ci-dessous ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire de la substance active. Elles correspondent aux valeurs de référence utilisées dans les modèles permettant d'estimer les niveaux d'exposition attendus dans les différents milieux (sol, eaux souterraines et eaux de surface) suite à l'utilisation du cuivre avec la préparation KOCIDE OPTI et pour l'usage revendiqué.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

Le cuivre est un composé inorganique qui ne peut être dégradé dans le sol. Il n'est donc pas possible de définir une voie et un taux de dégradation dans le sol comme il est fait habituellement pour les composés organiques.

Le cuivre peut toutefois être présent dans le sol sous différentes formes. Une grande partie sera fortement liée à différents constituants du sol, tandis que certaines espèces, représentant une fraction marginale, pourront être présentes en solution dans le sol. Le devenir et le comportement du cuivre dans le sol, ainsi que sa bio-disponibilité, dépendront fortement de la répartition de ces différentes formes.

La répartition et l'équilibre entre les différentes formes du cuivre dans le sol dépend de nombreux facteurs tels que le pH, la texture et la teneur en matière organique du sol. Si la forme potentiellement la plus mobile et la plus significative d'un point de vue toxicologique est constitué par les ions Cu²⁺ présents dans l'eau du sol, il est cependant impossible de prédire

¹⁰ European food safety authority

avec certitude quelle proportion de la quantité totale de cuivre appliquée cette forme pourra représenter.

En conditions anaérobies, la différence de potentiel d'oxydoréduction peut modifier la spéciation du cuivre dans le sol. Dans ces conditions, des ions Cu^{2+} peuvent être relargués, augmentant ainsi la quantité de cuivre en solution. Cet effet peut être contrebalancé par la formation de sels cuivriques et cuivreux.

Vitesses de dissipation et concentrations prévisibles dans le sol (PEC¹¹ sol)

Les concentrations prévisibles dans le sol (PECsol) calculées correspondent uniquement à l'apport annuel de cuivre associé à l'usage du produit phytopharmaceutique. Comme le cuivre déposé sur les feuilles peut être lessivé et atteindre le sol, aucune interception foliaire n'est prise en compte.

La valeur de PECsol maximale pour l'usage revendiqué est de 5,0 mg/kg de sol.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

Bien qu'aucune information quantitative précise ne puisse être retenue pour l'évaluation des risques, le cuivre peut être considéré comme très faiblement mobile dans les sols.

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECeso)

En l'absence de valeurs acceptables pour les paramètres permettant de décrire la mobilité du cuivre dans le sol et faute de modèles validés pour ce type de composé inorganique, il n'est pas possible de donner une estimation fiable des concentrations prévisibles dans les eaux souterraines.

Cependant, le seuil réglementaire pour la concentration en cuivre dans les eaux de boisson est de 2 mg/L (directive 98/83/CE¹²). En considérant cette limite, le fond naturel de cuivre présent dans l'eau et les informations sur la mobilité du cuivre dans le sol, il n'est pas attendu que les usages agricoles du cuivre aboutissent à un risque inacceptable pour la contamination des eaux souterraines.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

Voies de dégradation dans l'eau et/ou les systèmes eau-sédiment

Bien que ne se dégradant pas, le cuivre peut réagir avec de nombreux autres éléments de sorte que la majeure partie du cuivre présent dans les systèmes aquatiques sera rapidement liée à des particules minérales et à la matière organique, ou précipitée sous la forme de sels insolubles.

Dans de l'eau pure, les ions Cu^{2+} ne sont présents qu'à des niveaux faibles. La concentration en ions Cu^{2+} sera plus importante à des pH faibles. Toutefois, cette concentration va fortement dépendre de la concentration et du type d'éléments présents dans l'eau avec lesquels ils peuvent se lier.

Dans des études en microcosmes avec sédiment, le cuivre se dissipe de la phase aqueuse par un transfert vers le sédiment avec une DT50¹³ maximum de 30,5 jours. Dans les sédiments, le cuivre est majoritairement lié à la phase solide. La concentration dans l'eau interstitielle est faible.

Vitesse de dissipation et concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PECesu)

Les PECesu sont calculées pour une contamination par dérive de pulvérisation en considérant les paramètres suivants : DT50 = 30,5 jours (valeur maximum dans l'eau en microcosme, SFO¹⁴).

¹¹ Concentration prévisible dans l'environnement (predicted environmental concentration)

¹² Directive n° 98/83/CE du Conseil 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (JOCE n° L 330 du 5 décembre 1998 et rectific. JOCE n° L 111 du 20 avril 2001).

¹³ DT50 : Durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de la substance.

¹⁴ SFO : déterminée selon une cinétique de 1^{er} ordre simple (Simple First Order)

Les PECesu fortes, moyennes et faibles calculées pour des dérives de pulvérisation de 10, 30 et 100 m sont respectivement de 11,47 – 2,05 – 0,28 µg/L pour l'usage revendiqué.

Le cuivre sera fortement lié à différents constituants du sol. Pour cette raison la contamination des eaux de surface par les eaux de ruissellement et de drainage n'est pas considérée comme une voie de contamination importante.

Cependant, un transfert du cuivre associé à un mouvement de matériaux solides, à l'érosion et au transport particulaire par ruissellement peut être une voie d'entrée importante du cuivre vers les eaux de surface. Il n'est pas possible de quantifier de manière précise ces apports et donc de calculer les PECesu correspondantes. Néanmoins, il serait souhaitable que soient mises en place des mesures de gestion permettant de limiter le risque de contamination des eaux de surface par cette voie.

Comportement dans l'air

Une transformation photochimique dans l'air ou un transfert du cuivre vers l'air depuis la surface des plantes ou du sol ne sont pas attendus.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Effets sur les oiseaux

Risques aigus, à court terme et à long terme pour des oiseaux herbivores et insectivores

Le risque pour les oiseaux a été évalué sur la base des données sur la substance active issues du dossier européen, et est évalué selon les recommandations du document SANCO/4145/2000. En première approche, les TER¹⁵ obtenus étant inférieurs aux valeurs seuils, des risques aigu, à court terme et à long terme ne peuvent être exclus pour l'usage revendiqué.

La proposition présentée dans le dossier européen pour les risques aigus affinis liés aux usages sur vigne, basée sur des espèces focales en utilisant des régimes alimentaires variés, a été refusée lors de la revue du dossier par les états membres et de la réunion des experts européens (PRAPeR¹⁶ de mai 2008). Pour l'évaluation des risques aigus, un régime alimentaire unique doit être pris en compte. Pour affiner le risque, l'approche d'utiliser la moyenne des DL50 obtenues sur l'hydroxyde de cuivre est proposée par le notifiant. Cette approche n'est pas acceptée, l'évaluation devant être basée sur la plus faible DL50 obtenue. L'Afssa a donc retenu comme espèce focale le bruant jaune, conformément au manuel de l'EFSA. La valeur de TER obtenue étant supérieure à la valeur seuil proposée par l'annexe VI de la directive 91/414, les risques aigus pour les oiseaux insectivores sont donc acceptables.

Pour le risque à court terme, l'approche proposée dans le dossier pour les usages sur vigne, fondée sur trois espèces focales (perdreix, alouette et étourneau) est acceptable. Le TER étant supérieur à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, les risques à court terme pour les oiseaux pour l'usage revendiqué sont donc acceptables.

Pour le risque à long terme, l'approche présentée dans le dossier européen basée sur des groupes d'oiseaux n'a pas été jugée acceptable au niveau européen. L'évaluation du risque affinée doit être basée sur des espèces focales réelles. De plus, compte tenu des applications multiples de la préparation KOCIDE OPTI, les résidus dans les différents aliments devraient être mesurés. Le notifiant a proposé d'utiliser la moyenne des 4 NOEL¹⁷ obtenues dans les études de toxicité pour la reproduction, menées sur deux espèces différentes. Cette approche n'a pas été acceptée et la valeur la plus faible, correspondant à une NOEC¹⁸ de 100 ppm¹⁹, a été retenue.

¹⁵ Le TER est le rapport entre la valeur toxicologique (DL50, CL50, dose sans effet, dose la plus faible présentant un effet) et l'exposition estimée, exprimées dans la même unité. Ce rapport est comparé à un seuil défini à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE en deçà duquel la marge de sécurité n'est pas considérée comme suffisante pour que le risque soit acceptable.

¹⁶ PRAPeR : Pesticide risk assessment peer review

¹⁷ NOEL : No observed effect level (dose sans effet)

¹⁸ NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).

¹⁹ ppm : partie par million

Une évaluation affinée, basée sur l'espèce focale le bruant jaune, conduit à une valeur de TER inférieure à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414.

En prenant néanmoins en compte une dose appliquée annuellement à l'hectare réduite conformément à l'avis de l'Afssa n° 2008-SA-0335 du 10 novembre 2008, les risques à long terme pour les oiseaux insectivores peuvent être considérés comme acceptables pour une dose maximale de 500 g Cu/ha par application, sur la base de 8 applications par an. Par ailleurs, les données obtenues dans les études de toxicité pour la reproduction montrent que la NOEC peut en réalité être comprise entre 100 et 500 ppm. Le notifiant s'est engagé à mener dans un délai de 1 an une étude complémentaire permettant de préciser cette valeur. Dans l'attente de ces résultats, une dose maximale d'application de 750 g Cu/ha, sur la base de 5 applications par an, peut être jugée recevable. Une nouvelle évaluation des risques à long terme pour les oiseaux insectivores sera réalisée dès disponibilité du rapport final de l'étude.

Risques d'empoisonnement secondaire et risques aigus liés à la consommation de l'eau de boisson

L'évaluation des risques par empoisonnement secondaire des oiseaux vermivores est basée sur une étude en champ dédiée au suivi des populations de vers de terre. Les concentrations en cuivre ont été mesurées dans le sol et dans les vers de terre. De l'hydroxyde de cuivre a été appliqué aux doses annuelles de 4 kg/ha, 8 kg/ha et 40 kg Cu/ha, pendant quatre ans. La préparation KOCIDE OPTI étant appliquée plusieurs années de suite sur des cultures permanentes, la concentration moyenne de cuivre mesurée dans les vers de terre peut être considérée comme représentative des usages revendiqués.

Les vers de terre étant intégralement ingérés par les oiseaux, les risques pour les oiseaux vermivores sont basés sur les concentrations en cuivre total mesurées dans les vers de terre. L'évaluation du risque d'empoisonnement secondaire se fonde habituellement sur une exposition liée à une application annuelle, assortie du facteur de bioconcentration, qui est comparée à la toxicité chronique pour les oiseaux. Dans le présent dossier, la concentration dans les vers de terre est basée sur une accumulation dans le sol pendant quatre ans.

Deux approches ont été conduites en parallèle :

- la contamination aiguë des oiseaux vermivores ;
- la contamination chronique pour des espèces omnivores, dont les vers de terre représentent la partie la plus importante du régime alimentaire.

Le régime alimentaire du merle, espèce aviaire dont la proportion de vers de terre dans le régime peut représenter jusqu'à 42 %, a été pris en compte.

Pour la contamination aiguë, l'approche est basée sur le fait que des oiseaux vermivores peuvent être contaminés par ingestion de vers de terre présents dans des sols traités avec du cuivre pendant plusieurs années. Cette situation est considérée comme étant réaliste pour des cultures permanentes telles que la vigne. L'évaluation ainsi réalisée, sur la base de la valeur retenue au niveau européen pour la DL50 de l'hydroxyde de cuivre chez le colin de Virginie (223 mg/kg p.c.), conclut à des risques acceptables pour les oiseaux uniquement pour la dose de 4 kg Cu/ha/an, supérieure à la dose annuelle apportée par la préparation KOCIDE OPTI.

Pour la contamination chronique, en considérant que l'animal ne passe en moyenne que 50 % de son temps sur la zone traitée, le TER obtenu est inférieur à la valeur seuil de 5 définie dans l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, pour une dose d'application de 750 g Cu/ha avec 5 applications par an, soit un total de 3,75 kg Cu/ha/an. La fréquentation des vignes par les oiseaux vermivores étant toutefois peu documentée, la prise en compte de ce risque conduit à proposer la mise en place d'un suivi pour les populations inféodées aux parcelles viticoles.

Les risques pour les oiseaux piscivores sont considérés non pertinents du fait des mécanismes d'homéostasie dans les poissons, et donc de l'absence d'accumulation dans ces organismes.

Risques aigus liés à la consommation de l'eau de boisson

Les risques aigus pour les oiseaux, liés à la consommation d'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués et sont acceptables pour l'usage revendiqué.

Effets sur les mammifères***Risques aigus et à long terme pour des mammifères herbivores et insectivores***

Le risque pour les mammifères a été évalué sur la base des données sur la substance active présentées dans le dossier européen, selon les recommandations du document SANCO/4145/2000. En première approche, les TER étant inférieurs aux valeurs seuils, l'évaluation ne permet pas d'exclure des risques aigus et à long terme pour l'usage revendiqué.

La proposition présentée dans le dossier européen pour les risques affinis liés aux usages sur vigne et tomate, basée sur des données publiées, a été refusée lors de la revue du dossier par les états membres et de la réunion des experts européens (PRAPeR de mai 2008), en raison du mode de calcul des TER insuffisamment justifié. Il conviendra de fournir un calcul détaillé et une justification des calculs de TER proposés.

Les mécanismes d'homéostasie sur lesquels le dossier se fonde pour justifier de l'absence de risque à long terme pour les mammifères, ont également été discutés au niveau européen. Ces mécanismes pouvant intervenir lors des études long-terme, ils ne peuvent être pris en compte une seconde fois lors de l'évaluation des risques.

Les résultats d'essais sur résidus mesurés sur des laitues ont été utilisés. Huit essais ont été réalisés en Espagne, Grèce, Italie et France. Ces études ont permis d'affiner les valeurs de RUD²⁰, MAF²¹ et ftwa²². Après affinement à partir des données citées ci-dessus, le TER aigu reste inférieur à la valeur seuil, et le TER long-terme est légèrement inférieur à la valeur seuil de la directive. Cependant, l'évaluation fondée sur une deuxième espèce focale, le lapin, et un régime alimentaire unique strictement herbivore, conduit à des valeurs de TER aigu et long-terme supérieures aux valeurs seuils. Les risques aigu et à long-terme pour les mammifères herbivores sont donc considérés comme acceptables.

Risques d'empoisonnement secondaire et risques aigus liés à la consommation de l'eau de boisson

L'évaluation des risques par empoisonnement secondaire des mammifères vermivores est basée sur une étude en champ dédiée au suivi des populations de vers de terre. Les concentrations en cuivre ont été mesurées dans le sol et dans les vers de terre. De l'hydroxyde de cuivre a été appliqué aux doses annuelles de 4 kg/ha, 8 kg/ha et 40 kg Cu/ha, pendant quatre ans. La préparation KOCIDE OPTI étant appliquée plusieurs années de suite sur des cultures permanentes, la concentration moyenne de cuivre mesurée dans les vers de terre peut être considérée comme représentative des usages.

Les vers de terre étant intégralement ingérés par les mammifères, les risques pour les mammifères vermivores sont basés sur les concentrations en cuivre total mesurées dans les vers de terre. L'évaluation du risque d'empoisonnement secondaire se fonde habituellement sur une exposition liée à une application annuelle, assortie du facteur de bioconcentration, qui est comparée à la toxicité chronique pour les mammifères. Dans le présent dossier, la concentration dans les vers de terre est basée sur une accumulation dans le sol pendant quatre ans.

Deux approches ont été conduites en parallèle :

- la contamination aiguë des mammifères vermivores ;
- la contamination chronique pour des espèces omnivores, dont les vers de terre représentent la partie la plus importante du régime alimentaire.

Le régime alimentaire du hérisson, espèce dont la proportion de vers de terre représente jusqu'à 13 % du régime, a été pris en compte.

Pour la contamination aiguë, l'approche est basée sur le fait que des mammifères vermivores peuvent être contaminés par ingestion de vers de terre présents sur des sols traités avec du cuivre pendant plusieurs années. Cette situation est considérée comme étant réaliste pour des cultures permanentes telles que la vigne. L'évaluation ainsi réalisée permet de conclure à des risques acceptables pour les mammifères pour les doses de 4 et 8 kg Cu/ha/an.

²⁰ RUD : Residus per unit dose (résidus par dose unitaire)

²¹ MAF : Multiple accumulation factor (coefficient d'application multiple)

²² Ftwa : time weighted average factor

Pour la contamination chronique, même en considérant que l'animal passe l'intégralité de son temps sur la zone traitée, le TER obtenu est supérieur à la valeur seuil de 5 proposée dans l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, pour une dose d'application de 750 g Cu/ha avec 5 applications par an, soit un total de 3,75 kg Cu/ha/an.

Les risques pour les mammifères piscivores sont considérés comme non pertinents du fait des mécanismes d'homéostasie dans les poissons, et donc de l'absence d'accumulation dans ces organismes.

Risques aigus liés à la consommation de l'eau de boisson

Les risques aigus pour les mammifères liés à la consommation d'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués et sont acceptables pour l'usage revendiqué.

Effets sur les organismes aquatiques

Les données de toxicité de l'hydroxyde de cuivre sont issues du dossier européen. Il est très toxique pour les organismes aquatiques.

L'évaluation des risques liés à la dérive de pulvérisation, basée sur une PNEC²³ de 4 µg/L (essai en microcosme contenant des invertébrés et du plancton, NOEC²⁴ = 0,012 mg/L, facteur de sécurité de 3 permettant de couvrir les risques pour les poissons) conduit à recommander une zone non traitée de 20 m.

Les risques liés au drainage sont considérés comme non pertinents du fait de la forte capacité d'adsorption du cuivre dans le sol.

Effets sur les abeilles

Le risque pour les abeilles a été évalué sur la base des données sur la substance active du dossier européen et des données fournies avec la préparation KOCIDE OPTI.

La valeur de HQ²⁵ par contact, basée sur les données avec la préparation, est inférieure à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE pour l'usage revendiqué. La valeur de HQ par voie orale étant supérieure à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE pour l'usage revendiqué, un risque pour les abeilles par voie orale ne peut donc être exclu.

Cependant, un essai en cage, issu du dossier européen, n'a montré aucun effet sur des colonies d'abeilles après l'application de bouillie bordelaise à la dose de 1250 g Cu/ha sur *Phacelia* en fleur. Les résultats de cette étude peuvent être considérés comme pertinents pour l'usage revendiqué, la dose d'application étant inférieure à celle utilisée dans cet essai. Les risques pour les abeilles pour l'usage revendiqué sont donc acceptables.

Effets sur les arthropodes non cibles

L'évaluation du risque pour les arthropodes non cibles est basée sur des tests de laboratoire réalisés sur les deux espèces standard (*Aphidius rhopalosiphi* et *Typhlodromus pyri*), soumis dans le présent dossier. Les valeurs de HQ en champ sont inférieures à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Les risques en champ pour les arthropodes non cibles sont donc acceptables et les risques hors champ ne sont pas évalués.

Effets sur les vers de terre et autres macro-organismes non cibles du sol supposés être exposés à un risque

Les données de toxicité aiguë et à long terme pour les vers de terre, avec l'hydroxyde de cuivre et l'oxychlorure de cuivre respectivement, sont disponibles dans le dossier européen. Un essai de toxicité aiguë a été soumis dans le présent dossier. La valeur de TER aiguë est supérieure à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Les risques aigus pour les vers de terre sont donc acceptables pour l'usage revendiqué.

²³ PNEC : Concentration sans effet prévisible dans l'environnement

²⁴ NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).

²⁵ HQ : Hazard quotient

Sur la base des études de laboratoire, la valeur de TER long terme étant inférieure à la valeur seuil, des risques à long terme ne peuvent être exclus pour l'usage revendiqué. Une étude en champ est en cours afin d'étudier l'évolution des populations de vers de terre à la suite d'applications d'hydroxyde de cuivre successives aux doses annuelles de 4 kg/ha, 8 kg/ha et 40 kg Cu/ha. Les résultats préliminaires après quatre années d'application aboutissent à une NOAEC²⁶ champ provisoire de 4 kg Cu/ha/an. Cette valeur conduit à considérer les risques pour l'usage revendiqué comme acceptables, la dose annuelle de KOCIDE OPTI étant inférieure à 4 kg Cu/ha/an.

L'évaluation des risques pour les autres macro-organismes du sol est basée sur les données de toxicité issues du dossier européen. Les espèces les plus sensibles (*Plectus acuminatus* et *Folsomia fimetaria*) ont été utilisées pour l'évaluation des risques. Conformément à la directive 91/414/CEE pour les composés persistants, l'évaluation des risques pour les autres macro-organismes du sol doit être basée sur une PECsol plateau. Aucune valeur n'est disponible pour le cuivre, du fait du manque de méthode de calcul pour les composés inorganiques.

Une première approche a été effectuée en utilisant les résultats de l'essai en champ sur le suivi des populations de vers de terre, les concentrations en cuivre total semblant se stabiliser pendant les dernières années d'application. Les valeurs de TER, basées sur la concentration maximale obtenue à la dose d'application de 4 kg Cu/ha/an, sont inférieures à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. En se fondant sur cette première approche, des risques pour les autres macro-organismes du sol ne peuvent être exclus pour l'usage revendiqué. Cependant, une étude en sacs à litière en champ est disponible dans le rapport d'évaluation européen, montrant une absence d'effets jusqu'à la dose de 16 kg Cu/ha. Par ailleurs, les données disponibles dans la littérature présentées dans le rapport indiquent que les autres macro-organismes du sol semblent être plus tolérants au cuivre que les vers de terre. Les risques pour les autres macro-organismes du sol peuvent donc être considérés comme étant couverts par ceux pour des vers de terre, et sont donc acceptables pour une dose annuelle de cuivre de 4 kg/ha.

Effets sur les microorganismes non cibles du sol

Des effets inférieurs au seuil de 25 % ont été observés sur la minéralisation de l'azote et du carbone dans le sol suite à l'apport avec la préparation KOCIDE OPTI, à une dose d'application supérieure à la dose maximale d'application revendiquée. Aucun effet néfaste sur les microorganismes du sol n'est donc attendu suite à l'application de la préparation KOCIDE OPTI pour l'usage revendiqué.

Effet sur d'autres organismes non cibles (flore et faune) supposés être exposés à un risque

Aucune étude sur les plantes non cibles n'a été soumise, le cuivre étant un élément essentiel à la croissance des plantes. Cependant, conformément aux conclusions de la revue du dossier européen par les états membres et de la réunion des experts européens (PRAPeR de mai 2008), les effets sur les plantes non cibles à la suite de l'accumulation du cuivre dans le sol doivent être étudiés dans le cas des cultures pérennes. Il conviendra de respecter une zone non traitée de 5 mètres par défaut pour l'usage sur vigne.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

L'hydroxyde de cuivre cristallise sous forme de très fines particules assurant un pouvoir couvrant élevé. L'activité fongicide et bactériostatique de la préparation à base de cuivre est due aux ions cuivreux (Cu^{2+}) libérés dans l'eau. Ils se combinent avec divers groupements chimiques des protéines des cellules ou de la membrane de l'agent pathogène et induisent des dénaturations de protéines et systèmes enzymatiques. Il s'agit d'une activité multi-sites.

Les ions cuivre présents sur les cultures traitées sont absorbés passivement par les spores des champignons et bactéries et s'y accumulent jusqu'au moment où leur concentration devient létale pour les cellules. Le cuivre est plus actif contre les spores que contre les mycéliums des champignons : il doit être appliqué avant ou au tout début du développement de la maladie.

²⁶ NOAEC : No observed adverse effect concentration (concentration sans effet néfaste observé)

Le cuivre est un fongicide de contact. Il présente une bonne persistance car l'ion cuivreux ne peut être altéré ou dégradé par la chaleur ou la lumière.

Essais préliminaires

Les essais préliminaires basés sur l'étude des CE_{50} ²⁷ sur des microorganismes cibles montrent que la préparation KOCIDE OPTI a la même activité que la préparation KOCIDE 2000 avec une dose de cuivre deux fois moindre.

Essais d'efficacité

22 essais d'efficacité et 3 essais de valeur pratique permettant de juger de l'efficacité de KOCIDE OPTI ont été fournis. La préparation KOCIDE OPTI à la dose de 2,5 kg/ha (750 kg Cu/ha) procure un niveau d'efficacité acceptable contre le mildiou de la vigne, bien que dans certains cas la préparation soit moins efficace que la préparation de référence. Incluse dans un programme de traitement, la préparation KOCIDE OPTI à la dose de 2,5 kg/ha assure une protection correcte des feuilles tout en apportant des quantités réduites de cuivre par hectare.

Essais de phytotoxicité

La préparation KOCIDE OPTI à la dose de 2,5 kg/ha ne présente pas de risque de phytotoxicité inacceptable pour la vigne.

Effets sur le rendement, la qualité des plantes et des produits transformés

La préparation KOCIDE OPTI à la dose de 2,5 kg/ha ne présente pas d'effet négatif sur les procédés de vinification. Les tests de dégustation ne montrent pas non plus d'impact négatif de cette préparation sur la qualité des eaux de vie obtenues à partir des raisins traités.

Par ailleurs, en ce qui concerne les raisins de table, aucune donnée de marquage n'a été soumise. Les préparations cupriques sont connues pour provoquer des marquages sur les baies après le stade nouaison (BBCH 71). Il conviendra de préciser ce risque de marquage sur l'étiquette.

Effets secondaires non recherchés

Les préparations à base de cuivre sont connues et utilisées depuis de nombreuses années. La préparation KOCIDE OPTI peut être considérée comme ne présentant pas de risque inacceptable en ce qui concerne les effets indésirables ou non intentionnels sur les cultures.

Résistance

Le cuivre est un produit de contact au mode d'action multi-sites, classé dans le groupe M1 par le Fungicide Resistance Action Committee (FRAC). Le risque de développement de résistance des micro-organismes pathogènes cibles vis-à-vis de la préparation KOCIDE OPTI peut donc être considéré comme faible.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que :

- A. Les propriétés physico-chimiques de la préparation KOCIDE OPTI ont été décrites et les méthodes d'analyse sont considérées comme acceptables. Cependant, il conviendra de fournir en post-autorisation le rapport de l'étude de stockage à 2 ans à température ambiante.

Les risques sanitaires pour l'opérateur et le travailleur, liés à l'utilisation de la préparation KOCIDE OPTI, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous. Le risque pour les personnes présentes est considéré comme acceptable.

Les risques pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation KOCIDE OPTI pour l'usage revendiqué sont considérés comme acceptables.

²⁷ CE50 : concentration entraînant 50% d'effets.

Les risques pour l'environnement, liés à l'utilisation de la préparation KOCIDE OPTI, notamment les risques de contamination des eaux souterraines, sont considérés comme acceptables.

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques, liés à l'utilisation de la préparation KOCIDE OPTI, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous. Néanmoins, la fréquentation des vignes par les oiseaux vermivores étant peu documentée, la prise en compte du risque de contamination chronique conduit à proposer la mise en place d'un suivi pour les populations inféodées aux parcelles viticoles.

- B.** Le niveau d'efficacité de la préparation KOCIDE OPTI contre le mildiou de la vigne aux modalités d'application revendiquées est jugé satisfaisant.

Aucun effet de phytotoxicité n'est attendu avec l'utilisation de la préparation KOCIDE OPTI. Aucun impact négatif sur le rendement n'est attendu. Cependant, en raison d'un marquage possible des grains de raisin avec une application après le stade nouaison, il conviendra d'indiquer ce risque de marquage sur l'étiquette.

Classification de la substance active

Hydroxyde de cuivre : T, R22 R23 R41 ; N, R50/53 (projet de rapport européen, 2008)

Classification²⁸ de la préparation KOCIDE OPTI, phrases de risque et conseils de prudence :

Xn, R20/22

N, R50/53

S46 S60 S61

Xn : Nocif

N : Dangereux pour l'environnement

R20/22 : Nocif par inhalation et par ingestion

R50/53 : Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique

S46 : En cas d'ingestion, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.

S60 : Eliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux

S61 : Eviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales / la fiche de sécurité

Conditions d'emploi

- Pour l'opérateur et le travailleur, porter des gants et un vêtement de protection pendant toutes les phases d'utilisation de la préparation.
- Délai de rentrée : 6 heures.
- SP1 : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. [Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Eviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes.].
- SPe3 : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 20 m par rapport aux points d'eau.
- SPe3 : Pour protéger les plantes non cibles, respecter une zone non traitée de 5 m par rapport à la zone non cultivée adjacente.
- Limites maximales de résidus (LMR) : Se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne²⁹.

²⁸ Directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mai 1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relative à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses.

²⁹ Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOCE du 16/03/2005) et

- Délais avant récolte : 21 jours

Etiquette

Il conviendra :

- de changer le terme "avertissements agricoles" par "bulletins de préconisation phytosanitaires" ;
- d'ajouter une mention indiquant un risque de marquage de KOCIDE OPTI sur raisins de table.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis **favorable** pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation KOCIDE OPTI. L'ensemble des données demandées es à fournir dans un délai de deux ans. L'avis de l'Afssa pourra être revu à la lumière de ces nouvelles informations.

La Directrice générale adjointe

Valérie Baduel

Mots-clés : KOCIDE OPTI, cuivre sous forme d'hydroxyde, fongicide, WG, vigne, PAMM

Annexe 1

Usage revendiqué pour la préparation KOCIDE OPTI

Substance active	Composition de la préparation	Dose de substance active
Cuivre (sous forme d'hydroxyde de cuivre)	300 g/kg	750 g/ha/application

Usage	Dose d'emploi (L/ha)	Nombre d'applications	Délai avant récolte (jours)
12703203 Vigne * traitement des parties aériennes * mildiou	2,5 kg/ha	5	21

Annexe 2

Usage proposé pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation KOCIDE OPTI

Usage	Dose d'emploi (substance active)	Nombre d'applications	Délai avant récolte (jours)	Avis
12703203 Vigne * traitement des parties aériennes * mildiou	2,5 kg/ha (750 g/ha)	5	21	Favorable