

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 CUPROXAT SC à base de cuivre (sulfate de cuivre tribasique),  
de la société NUFARM S.A.S.**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a accusé réception d'un dossier déposé par la société NUFARM S.A.S. concernant une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation CUPROXAT SC, pour laquelle conformément à l'article L.253-4 du code rural, l'avis de l'Afssa relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité de cette préparation est requis.

Le présent avis porte sur la préparation CUPROXAT SC à base de cuivre (sulfate de cuivre tribasique), destinée au traitement fongicide de la vigne.

Il est fondé sur l'examen du dossier déposé pour cette préparation, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE<sup>1</sup>.

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.

### **CONSIDÉRANT L'IDENTITÉ DE LA PRÉPARATION**

La préparation CUPROXAT SC est un fongicide sous forme de suspension concentrée (SC) à 190 g/L de cuivre (sous forme de sulfate de cuivre tribasique) (pureté minimale de 540 g/kg de matériau sec), appliquée en pulvérisation. Les usages demandés (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

Le cuivre (composés du cuivre) est une substance active inscrite<sup>2</sup> 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.

### **CONSIDÉRANT LES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET LES MÉTHODES D'ANALYSES**

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

La préparation CUPROXAT SC ne présente pas de propriétés explosive ni comburante. La préparation est neutre et relativement dense et visqueuse. Elle est tensio-active. Les propriétés physiques et la teneur en substance active restent inchangées durant le stockage accéléré et sur plusieurs années.

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.

La préparation CUPROXAT SC produit de la mousse dans les limites acceptables. Elle se disperse facilement et forme une suspension stable en dilution dans l'eau. Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. 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) sont conformes aux exigences réglementaires.

Les limites de quantification (LOQ) 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, eau souterraine)
Air	0,3 ng/m <sup>3</sup>
Fluides biologiques et tissus	0,02 mg/L

#### CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible<sup>3</sup> (DJA) du cuivre, fixée lors de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,15 mg/kg p.c.<sup>4</sup>/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.

La fixation d'une dose de référence aiguë (ARfD<sup>5</sup>) pour le cuivre et ses composés n'a pas été jugée nécessaire lors de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

Les études réalisées avec la préparation CUPROXAT SC donnent les résultats suivants :

- DL<sub>50</sub><sup>6</sup> par voie orale chez le rat égale à 2521 mg/kg p.c. ;
- DL<sub>50</sub> par voie cutanée chez le rat supérieure à 5000 mg/kg p.c. ;
- CL<sub>50</sub><sup>7</sup> par inhalation chez le rat supérieure à 2,558 mg/L (concentration maximale atteignable) ;
- 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 formulates ainsi que de leur teneur dans la préparation, figure à la fin de l'avis.

<sup>3</sup> 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).

<sup>4</sup> p.c. : poids corporel

<sup>5</sup> 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).

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> CL50 : concentration entraînant 50 % de mortalité

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

Le niveau d'exposition admissible pour l'opérateur<sup>8</sup> (AOEL) du cuivre, fixé lors 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 à en appliquant un facteur de sécurité de 30 à la dose sans effet obtenue dans une étude de toxicité subchronique (90 jours) sur le rat corrigée par l'absorption intestinale de 50 %.

Les valeurs retenues pour l'absorption percutanée du cuivre de la préparation CUPROXAT SC sont de 10 % par défaut pour la préparation non diluée et pour la préparation diluée.

**Estimation de l'exposition de l'opérateur**

En accord avec l'évaluation européenne, l'exposition systémique des opérateurs a été estimée à l'aide du modèle allemand BBA (German Operator Exposure Model) en prenant en compte les conditions d'application suivantes de la préparation CUPROXAT SC :

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	3,9 L/ha	100 – 200 L /ha	Pulvérisateur pneumatique	6 h	8 ha

L'exposition de l'opérateur estimée avec port d'un vêtement de protection pendant l'application du produit à l'aide d'un pulvérisateur à rampe représente 58 % de l'AOEL du cuivre.

Au regard de ces résultats et des propriétés toxicologiques de la préparation, le risque sanitaire des opérateurs est considéré comme acceptable avec port de gants et d'un vêtement de protection pendant l'application.

**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 EURO-POEM II<sup>9</sup>, pour un taux maximal d'application de cuivre de 750 g/ha. Cette exposition est estimée à 9,2 % de l'AOEL du cuivre 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 coefficients de transfert du produit du végétal à l'homme et des temps de travail adaptés à la culture de vigne, le risque sanitaire pour les travailleurs est acceptable (exposition correspondant à 62,5 % de l'AOEL) à condition qu'ils portent des vêtements de protection.

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

Les données résidus fournies dans le cadre du dossier de la préparation CUPROXAT SC sont les mêmes que celles soumises pour l'inscription du cuivre (sulfate de cuivre tribasique) à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

**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.

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

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> EURO-POEM II- Bystander Working group Report

consommateur. Il est à noter qu'un commentaire de l'EFSA<sup>10</sup> dans la table d'évaluation propose de retenir  $\text{Cu}^{2+}$  comme définition du résidu.

### **Essais résidus**

26 essais résidus correspondant aux Bonnes Pratiques Agricoles (BPA) sur vigne et couvrant celles revendiquées pour la préparation CUPROXAT SC et treize essais résidus sur raisin de table ont été évalués et validés 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 la vigne dans la monographie.

Par conséquent, les BPA critiques revendiquées en France (4 x 1,140 kg de cuivre/ha - DAR de 21 jours) permettant de respecter la limite maximale de résidus (LMR) européenne en vigueur, l'usage sur vigne est acceptable.

### **Essais d'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, les risques chronique et aigu pour les consommateurs français et européen sont acceptables.

### **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 cette 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 CUPROXAT SC et pour l'usage considéré.

### **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 cela 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 d'autres formes, 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 constituée par les ions  $\text{Cu}^{2+}$  présents dans l'eau du sol, il est cependant impossible de prédire avec certitude quelle proportion de la quantité totale de cuivre appliquée, cette forme pourra représenter.

<sup>10</sup> European food safety authority

En conditions anaérobies, la différence de potentiel d'oxydoréduction peut modifier la spéciation du cuivre dans le sol. Dans ces conditions, des ions  $\text{Cu}^{2+}$  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 attendues dans le sol (PECsol)***

Les 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 par conséquent de 6,08 mg/kg de sol pour une application maximale à 1140 g/ha et de 5,0 mg/kg de sol pour une application maximale à 750 g/ha.

### **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 (PECgw)***

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/CE<sup>11</sup>). 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 vers l'eau et 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  $\text{Cu}^{2+}$  ne sont présents qu'à des niveaux faibles. La concentration en ions  $\text{Cu}^{2+}$  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 les ions  $\text{Cu}^{2+}$  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 DT50<sup>12</sup> 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 (PECsw) et les sédiments (PECsed)***

Les PECsw sont calculées pour une contamination par dérive de pulvérisation en considérant les paramètres suivant : DT50 = 30,5 jours (valeur maximum dans l'eau en microcosme, SFO<sup>13</sup>).

<sup>11</sup> 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).

<sup>12</sup> DT50 : Durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de la substance.

<sup>13</sup> SFO : déterminée selon une cinétique de 1<sup>er</sup> ordre simple (Simple First Order)

Les PECsw fortes, moyennes et faibles calculées pour des dérives de brume de pulvérisation de 10, 30 et 100 m et pour une dose d'application de 1140 g/ha, sont respectivement de 14,96, 2,68 et 0,36 µg/L pour l'usage revendiqué.

En considérant une dose maximale appliquée de 750 g/ha, les PECsw fortes, moyennes et faibles sont respectivement de 9,84, 1,76 et 0,24 µg/L.

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 PECsw 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**

Aucune transformation photochimique dans l'air ou transfert du cuivre vers l'air depuis la surface des plantes ou du sol n'est attendue.

### **CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE**

#### **Effets sur les oiseaux**

#### ***Risques aigu, à court-terme et à long-terme pour des oiseaux herbivores et insectivores***

Le risque pour les oiseaux a été évalué conformément au document guide SANCO 4145/2000. Il est basé sur les données de toxicité du cuivre issues du dossier européen. En première approche, les TER<sup>14</sup> 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 affinés 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 européen par les états membres et de la réunion des experts européens (PRAPeR<sup>15</sup>) de mai 2008. Pour l'évaluation des risques aigus, un régime alimentaire unique doit être pris en compte. 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 de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, les risques aigus pour les oiseaux insectivores sont donc acceptables.

Pour le risque à court-terme, l'approche proposée dans ce dossier pour les usages sur vigne, fondée sur trois espèces focales (perdrix, alouette et étourneau) est acceptable. L'évaluation conduit à des TER supérieurs à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Les risques à court-terme pour les oiseaux insectivores sont donc acceptables.

Pour le risque à long-terme, l'approche soumise dans ce dossier, fondée 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 CUPROXAT SC, les résidus dans les différents aliments devraient être mesurés. Aucune donnée supplémentaire n'ayant été fournie, une évaluation affinée a été basée sur l'espèce focale le bruant jaune, qui conduit à une valeur de TER inférieure à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

En prenant toutefois 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-

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> PRAPeR : Pesticide risk assessment peer review



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<sup>16</sup> peut en réalité être comprise entre 100 et 500 ppm<sup>17</sup>. Le notifiant s'est engagé à mener dans un délai d'un 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.

#### ***Risque d'empoisonnement secondaire lié à la chaîne alimentaire***

L'évaluation des risques d'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 les vers de terre. De l'hydroxyde de cuivre a été appliqué aux doses annuelles de 4, 8 et 40 kg Cu/ha, pendant quatre ans. La préparation CUPROXAT SC 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 de l'usage revendiqué.

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 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. Les TER, fondés sur la valeur retenue au niveau européen pour la DL50 du sulfate de cuivre tribasique sous forme de suspension concentrée chez le colin de Virginie (>72,4 mg/kg p.c.), et ainsi calculés pour les doses de 4 et 8 kg Cu/ha/an restent inférieurs à la valeur seuil de 10 proposée dans l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

Pour la contamination chronique, le TER obtenu, en considérant que l'animal ne passe en moyenne que 50 % de son temps sur la zone traitée, est inférieur à la valeur seuil de 5 définie dans l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, même pour une dose d'application de 750 g/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 des risques aigu et chronique 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 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 oiseaux, liés à la consommation d'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués et sont acceptables pour l'usage revendiqué.

<sup>16</sup> NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).

<sup>17</sup> ppm : partie par million

**Effets sur les mammifères*****Risques aigus et à long-terme pour les mammifères***

Le risque pour les mammifères a été évalué conformément au document guide SANCO 4145/2000. Il est basé sur les données de toxicité du cuivre issues du dossier européen. En première approche, les TER obtenus étant inférieurs aux valeurs seuils, des risques aigu et à long terme ne peuvent être exclus pour l'usage revendiqué.

La proposition présentée dans ce dossier pour les risques affinis, basée sur des données publiées, a été refusée lors de la revue du dossier européen 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 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 RUD<sup>18</sup>, MAF<sup>19</sup> et ftwa<sup>20</sup>. 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 proposée par la directive 91/414/CEE. 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.

***Risque d'empoisonnement secondaire lié à la chaîne alimentaire***

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 les vers de terre. De l'hydroxyde de cuivre a été appliqué aux doses annuelles de 4, 8 et 40 kg Cu/ha, pendant quatre ans. La préparation CUPROXAT SC 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 de l'usage revendiqué.

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 fondée 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.

Pour la contamination chronique, le TER obtenu, même en considérant que l'animal passe l'intégralité de son temps sur la zone traitée, 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/ha avec 5 applications par an, soit un total de 3,75 kg Cu/ha/an, indiquant un risque acceptable.

<sup>18</sup> RUD : Residus per unit dose (résidus par dose unitaire)

<sup>19</sup> MAF : Multiple accumulation factor (coefficient d'application multiple)

<sup>20</sup> Ftwa : time weighted average factor



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 du sulfate de cuivre tribasique sont issues du dossier européen. Cette substance est très toxique pour les organismes aquatiques et est classée N R50/53.

L'évaluation des risques liés à la dérive des brumes de pulvérisation, basée sur une PNEC<sup>21</sup> de 4 µg/L (essai sur microcosme contenant des invertébrés et du plancton, NOEC<sup>22</sup> = 0,012 mg/L, avec un facteur de sécurité de 3 permettant de couvrir les risques pour les poissons) conduit à recommander le respect d'une zone non traitée de 20 m.

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

#### **Effets sur les abeilles**

Les données de toxicité par voie orale et par contact du sulfate de cuivre tribasique sont issues du dossier européen et sont respectivement égale à 40 µg/abeille et supérieure à 23,5 µg/abeille. Les valeurs de HQ<sup>23</sup> par voie orale et par contact (respectivement égale à 28,5 et inférieure à 44,3) sont inférieures à la valeur seuil (50) de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Les risques pour les abeilles sont donc acceptables pour l'usage revendiqué.

#### **Effets sur les autres 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*), issus du dossier européen. Les valeurs de HQ en champ sont supérieures à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Une évaluation des risques hors champ a donc été effectuée, ainsi qu'une évaluation affinée des risques en champ.

L'évaluation des risques hors champ (HQ inférieur à 0,47 pour les 2 espèces standard) indique des risques acceptables.

Les résultats des essais conduits avec *Aphidius rhopalosiphi* montrent que des effets inférieurs au seuil de 50 % ont été observés jusqu'à la dose de 930 g Cu/ha. Cette dose ne couvre pas la dose d'application revendiquée pour la préparation CUPROXAT SC. Cependant, les effets observés à cette dose sont de 2,5 % sur la mortalité et 30 % sur le parasitisme. En ce qui concerne la mortalité, il est peu probable que la dose d'exposition en champ entraîne une mortalité des organismes supérieure à 50 %. De ce fait, et bien qu'aucun essai sur résidus vieillissants n'ait été soumis, qui permettrait de conclure sur une recolonisation possible, une zone non traitée de 5 mètres est considérée comme suffisante pour protéger les arthropodes non cibles en dehors de la zone traitée et permettre ainsi une recolonisation de la zone traitée.

#### **Effets sur les vers de terre et autres macro et microorganismes du sol non cibles**

Les données de toxicité aiguë et à long-terme pour les vers de terre, avec du sulfate de cuivre tribasique et de l'oxychlorure de cuivre respectivement, sont disponibles dans le dossier européen. 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.

<sup>21</sup> PNEC : Concentration sans effet prévisible dans l'environnement

<sup>22</sup> NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).

<sup>23</sup> HQ : Hazard quotient

La valeur de TER long-terme calculée sur la base des études de laboratoire, est inférieure à la valeur seuil, indiquant des risques possibles à long-terme 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 successives d'hydroxyde de cuivre aux doses annuelles de 4, 8 et 40 kg Cu/ha. Les résultats préliminaires après quatre années d'application conduisent à une NOAEC<sup>24</sup> champ provisoire de 4 kg Cu/ha/an. L'usage revendiqué ayant une dose d'application annuelle supérieure (4,56 kg Cu/ha/an), il est considéré comme présentant un risque potentiel pour les vers de terre. Cependant, en prenant en compte une dose d'application de 750 g/ha avec 5 applications par an, soit un total de 3,75 kg Cu/ha/an, les risques chroniques pour les vers de terre sont acceptables.

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 PEC<sub>sol</sub> 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. 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 ce rapport indiquent que les autres macro-organismes du sol semblent être plus tolérants au cuivre que les vers de terre. Le risque pour les autres macro-organismes du sol peuvent donc être considérés comme étant couverts par ceux pour les vers de terre, et sont donc acceptables pour une dose annuelle de cuivre de 4 kg/ha.

#### **Effets sur les microorganismes du sol**

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

#### **Effets sur les plantes non cibles**

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.

#### **CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES**

L'activité fongicide et bactériostatique de la préparation à base de cuivre est due aux ions cuivreux ( $\text{Cu}^{2+}$ ) 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.

<sup>24</sup> 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 d'efficacité**

Aucun essai n'a été fourni pour justifier la dose d'application. Néanmoins, des préparations à base de sulfate de cuivre sont autorisées pour le même usage à des doses d'applications supérieures à celle revendiquée pour la préparation CUPROXAT SC.

#### **Essais d'efficacité**

L'évaluation de l'efficacité de la préparation CUPROXAT SC est basée sur 7 essais d'efficacité jugés valides et 8 essais de valeur pratique dont 6 jugés valides. De nombreux problèmes dans les conduites d'essais et les protocoles limitent le volume de données valides disponibles. Cependant, dans l'ensemble, le niveau d'efficacité de la préparation CUPROXAT SC à la dose de 6 L/ha est sensiblement équivalent à celui de la préparation de référence avec une dose de cuivre inférieure (1140 g/ha contre 1500 g/ha pour la préparation référence).

Dans le cadre d'une réduction de la dose de cuivre aux environs de 750 g/ha, 5 essais sont disponibles avec la préparation CUPROXAT SC (4 L/ha - 760 g/ha). Bien que la préparation CUPROXAT SC appliquée à 4 L/ha apporte une protection un peu moins bonne que la dose de 6L/ha, son niveau d'efficacité est considéré comme acceptable.

Les essais de valeur pratique permettent de valider l'intérêt de cette préparation, avec 4 applications, inclus dans un programme de traitement.

#### **Essais de phytotoxicité**

Les données fournies sont suffisantes pour conclure sur la bonne sélectivité de la préparation CUPROXAT SC vis-à-vis de la vigne et confirment l'absence de phytotoxicité.

Un essai présenté dans le dossier biologique montre des marquages possibles sur raisin de table. Il est donc déconseillé d'utiliser la préparation CUPROXAT SC sur raisin de table après le stade BBCH 71. Il conviendra d'indiquer sur l'étiquette ce risque de marquage pour le raisin de table.

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

En ce qui concerne la qualité de la récolte, des marquages possibles ont été précédemment mentionnés.

Trois essais de transformation du raisin ont été soumis. Aucun impact sur la vinification et la distillation n'est observé.

Aucune donnée sur l'impact sur le rendement n'a été fournie. Toutefois, le sulfate de cuivre est autorisé sur ce même usage à des doses d'applications supérieures et aucune phytotoxicité n'a été rapportée. Un impact, lié à la préparation CUPROXAT SC, sur le rendement n'est donc pas attendu.

#### **Effets secondaires sur les cultures suivantes, les plantes non cibles et les plantes ou produits de plantes utilisés à des fins de propagation.**

Les préparations à base de cuivre sont connues et utilisées depuis de nombreuses années. La préparation CUPROXAT SC 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 CUPROXAT SC peut donc être considéré comme faible.

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

- A.** Les propriétés physico-chimiques de la préparation CUPROXAT SC ont été décrites et des méthodes d'analyses validées sont disponibles.

Les risques pour l'opérateur et le travailleur sont 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 CUPROXAT SC pour l'usage revendiqué sont considérés comme acceptables.

Les risques pour l'environnement, notamment le risque de contamination des eaux souterraines, sont acceptables pour l'usage revendiqué.

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques sont 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 conduit à proposer la mise en place d'un suivi pour les populations inféodées aux parcelles viticoles.

- B.** Le dossier biologique de la préparation CUPROXAT SC permet de conclure à l'efficacité et à la sélectivité de la préparation pour l'usage revendiqué, et cela même à la dose de 750 g/ha. 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**

**Sulfate de cuivre tribasique : Xn, R22 ; N, R50/53** (rapport d'évaluation européen, 2008)

#### **Classification<sup>25</sup> de la préparation CUPROXAT SC, phrases de risque et conseils de prudence :**

**N, R50/53**

**S60 S61**

**N** : Dangereux pour l'environnement

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

**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, porter des gants et un vêtement de protection pendant le mélange/chargement et l'application.
- Pour le travailleur, porter un vêtement de protection.
- 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 mètres par rapport aux points d'eau.
- SPe3 : Pour protéger les organismes non cibles, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport à la culture adjacente.

<sup>25</sup> 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.

- Limites maximales de résidus (LMR) : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne<sup>26</sup>.
- Délai avant récolte (DAR) : 21 jours pour le raisin de cuve et le raisin de table.

**Etiquette**

Ajouter une mention indiquant un risque de marquage de CUPROXAT SC sur raisins de table.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis **favorable** (annexe 2) pour la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation CUPROXAT SC dans les conditions d'étiquetage et d'emploi indiquées ci-dessus.

La Directrice générale adjointe

Valérie Baduel

**Mots-clés** : CUPROXAT SC, cuivre (sulfate de cuivre tribasique), fongicide, vigne, SC, PAMM.

<sup>26</sup> Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOCE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

## Annexe 1

Usage revendiqué pour une autorisation de mise sur le marché  
de la préparation CUPROXAT SC

Substances	Composition de la préparation	Dose de substance active
Cuivre (sous forme de sulfate de cuivre tribasique)	190 g/L	1140 g sa/ha/application

Usages	Dose d'emploi (Dose en substance active)	Nombre maximum d'applications applications	Délai avant récolte (jours)
12703203*vigne*traitement des parties aériennes*mildiou ( <i>Plasmopara viticola</i> )	6 L/ha	4	21

## Annexe 2

Usage proposé pour une autorisation de mise sur le marché  
de la préparation CUPROXAT SC

Substances	Composition de la préparation	Dose de substance active
Cuivre (sous forme de sulfate de cuivre tribasique)	190 g/L	750 g sa/ha/application

Usages	Dose d'emploi (Dose en substance active)	Nombre maximum d'applications applications	Délai avant récolte (jours)
12703203*vigne*traitement des parties aériennes*mildiou ( <i>Plasmopara viticola</i> )	3,95 L/ha	5	21