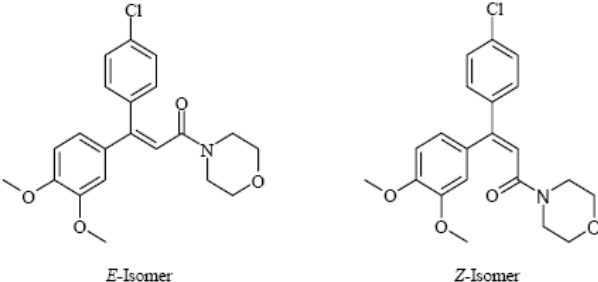


DIMETHOMORPHE – N° CAS 110488-70-5

Le diméthomorphe est un fongicide qui appartient au groupe chimique des acides cinnamiques.

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	Dimétomorphe
Synonymes	4-[3-(4-Chlorophényl)-3-(3,4-diméthoxyphényl)acryloyl]morpholine 4-[3-(4-Chlorophényl)-3-(3,4-diméthoxyphényl)-1-oxo-2-propényl]morpholine
Numéro CAS	110488-70-5
Formule moléculaire	C ₂₁ H ₂₂ ClNO ₄
Code SMILES	O=C(C1COCCN1)/C=C(C2=CC=C(Cl)C=C2)/C3=C C=C(OC)C(OC)=C3
Structure moléculaire	 <p style="text-align: center;"><i>E</i>-Isomer <i>Z</i>-Isomer</p>

Le diméthomorphe est un mélange d'isomères (E et Z). Composition isomérique E/Z : 50/50

EVALUATIONS EXISTANTES ET INFORMATIONS REGLEMENTAIRES

Evaluations existantes	<p><u>EFSA (2004)</u> : Draft Assessment Report (DAR) - public version. Initial risk assessment by the rapporteur Member States Germany for the existing active substance Dimetomorph in the second stage of the review programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC. December 2004.</p> <p><u>EFSA (2006)</u> : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance : dimetomorph. Finalised: 23 June 2006, EFSA Scientific Report. 23 June 2006.</p> <p>Royaume Uni</p> <p><u>DEFRA (1994)</u> : Evaluation of fully approved or provisionally approved products. Evaluation on Dimetomorph (Food and Environment Protection Act, 1985, Part III) issue n°99. . Department For Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA) - Pesticide Safety Directorate. April 1994.</p>
Phrases de risque et classification	<p><i>Annexe I Directive 67/548/CEE (C.E., 1967)</i> N; R51/53</p> <p><i>Annexe VI Règlement (CE) No 1272/2008 (C.E., 2008)</i> Aquatic Chronic 2 H411</p>
Effets endocriniens	La substance n'est pas citée dans les stratégies communautaires concernant les perturbateurs endocriniens (E.C., 2004; E.C., 2007).
Critères PBT / POP	La substance ne remplit pas les critères PBT/vPvB ¹ (C.E., 2006) ou POP ² (PNUE, 2001).
Normes de qualité existantes	<p><u>Allemagne</u> : Norme de qualité pour la protection des eaux de surface, = 22 µg/L (Nendza, 2003 cité dans ETOX, 2011³)</p> <p><u>U.E.</u> : 0.1 µg/L pour l'eau destinée à la production d'eau potable (pesticides) (C.E., 1998)</p>
Mesure de restriction	Seul usage permis : fongicide
Substance(s) associée(s)	<p>Métabolites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4-[(E)-and(Z)-beta-(p-chlorophenyl)-3-hydroxy-4-methoxycinnamoyl]morpholine - 4-[(E)-and(Z)-beta-(p-chlorophenyl)-4-hydroxy-3-méthoxycinnamoyl]morpholine - 4-chloro-3',4'-dimethoxy-benzophenone - 4-[3-(4-chlorophenyl)-3-3,4-dimethoxy-phenyl]-1-oxo-2-propenyl]-2-oxo-morpholine

¹ Les PBT sont des substances persistantes, bioaccumulables et toxiques et les vPvB sont des substances très persistantes et très bioaccumulables. Les critères utilisés pour la classification des PBT sont ceux fixés par l'Annexe XIII du règlement n°1907/2006 (REACH).

² Les Polluants Organiques Persistants (POP) sont des substances persistantes (aux dégradations biotiques et abiotiques), fortement liposolubles (et donc fortement bioaccumulables), et volatiles (et peuvent donc être transportées sur de longues distances et être retrouvée de façon ubiquitaire dans l'environnement). Les critères utilisés pour la classification POP sont ceux fixés par l'Annexe 5 de la Convention de Stockholm placée sous l'égide du PNUE (Programme des Nations Unies pour l'Environnement).

³ Les données issues de cette source (<http://webtox.uba.de/webETOX/index.do>) ne sont données qu'à titre indicatif ; elles n'ont donc pas fait l'objet d'une validation par l'INERIS.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

	Valeurs	Source
Poids moléculaire [g/mol]	387.9	EFSA, 2006
Hydrosolubilité [mg/L]	Isomère E : 47.2 à 20°C Isomère Z : 10.7 à 20°C	EFSA, 2006
Pression de vapeur [Pa]	Isomère E : $9.7 \cdot 10^{-7}$ à 25°C Isomère Z : $1 \cdot 10^{-6}$ à 25°C	EFSA, 2006
Constante de Henry [Pa.m³/mol]	Isomère E : $5.4 \cdot 10^{-6}$ Isomère Z : $2.5 \cdot 10^{-5}$	EFSA, 2006
Log du coefficient de partage Octanol-eau (log Kow)	Isomère E : 2.63 à 20°C Isomère Z : 2.73 à 20°C	EFSA, 2006
Coefficient d'adsorption (carbone organique) (Koc) [L/kg]	290-566	EFSA, 2006
Constante de dissociation (pKa)	Sans objet	

COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT**PERSISTANCE**

Une étude du devenir du diméthomorphe dans des systèmes eau/sédiment est reportée dans l'évaluation des risques européenne (EFSA, 2004). Les temps de demi-vie du diméthomorphe sont estimés entre 5 et 15 jours dans l'eau, 7 et 33 jours dans les sédiments et 16 et 59 jours pour l'ensemble du système. Plus de 17 métabolites différents ont été identifiés dont aucun n'excède une concentration de 2.3% de la substance mère.

		Source
Hydrolyse	Le diméthomorphe est considéré comme stable à l'hydrolyse pour des pH environnementaux (pH 4-9)	EFSA, 2004
Photolyse	La demi-vie du diméthomorphe est variable selon les études présentées dans le rapport de l'EFSA. Elle varie de l'ordre de 28 à 107 jours. Le diméthomorphe est lentement dégradé en un certain nombre de métabolites dont aucun n'excède une concentration de 6.6% de la substance mère après 15 jours d'irradiation continue.	EFSA, 2004
Biodégradabilité	Le diméthomorphe n'est pas considéré comme facilement biodégradable.	EFSA, 2006

DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT

		Source
Adsorption	Compte tenu de la valeur de K_{OC} comprise entre 290 et 566 L/kg, le diméthomorphe est peu susceptible de s'adsorber sur les particules en suspension et le sédiment.	EFSA, 2006
Volatilisation	Compte tenu de la valeur de la constante de Henry, le diméthomorphe est peu susceptible de se dissiper des eaux de surface vers le compartiment atmosphérique	EFSA, 2006
Bioaccumulation/ Biomagnification	Il n'y a pas de valeur expérimentale disponible pour la bioconcentration du diméthomorphe, mais le $\log K_{OW}$ de 2.7 suggère que celle ci soit modérée. A l'aide de la version 4.0 du modèle QSAR EPISUITE de l'US-EPA, une valeur de 27 est estimée. Un BCF de 27 est utilisé dans la détermination des normes de qualité ce qui correspond à un BMF_1 de 1 auquel s'ajoute pour les organismes marins un BMF_2 de 1.	EFSA, 2004 US-EPA, 2008

ECOTOXICITE ET TOXICITE

ORGANISMES AQUATIQUES

Dans les tableaux ci-dessous, sont reportés pour chaque taxon uniquement les résultats des tests d'écotoxicité montrant la plus forte sensibilité à la substance. Toutes les données présentées ont été validées par un organisme reconnu (EFSA, 2004) ou sont issues de la base de données d'écotoxicité sur les pesticide de l'US-EPA (US-EPA, 2005).

Ces résultats d'écotoxicité sont principalement exprimés sous forme de NOEC (*No Observed Effect Concentration*), concentration sans effet observé, d' EC_{10} concentration produisant 10% d'effets et équivalente à la NOEC, ou de EC_{50} , concentration produisant 50% d'effets. Les NOEC sont principalement rattachées à des tests chroniques, qui mesurent l'apparition d'effets sub-létaux à long terme, alors que les EC_{50} sont plutôt utilisées pour caractériser les effets à court terme.

ECOTOXICITE

ECOTOXICITE AQUATIQUE AIGUË

Le tableau ci-dessous répertorie les données d'écotoxicité aiguë jugées pertinentes pour notre étude. Lorsque ces informations sont disponibles, les concentrations nominales sont reportées suivies de la mention « (n) » et les concentrations mesurées suivies de la mention « (m) »

Taxons		Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Validité	Référence
Algues	Eau douce	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	EC ₅₀ (96 h) Statique	23.8	Etude supplémentaire	US-EPA, 2005
		<i>Scenedesmus subspicatus</i>	E_bC₅₀ (72 h) statique	24.4 (n)	Valide	EFSA, 2004
		<i>Scenedesmus subspicatus</i>	EC ₅₀ (4 j)	29.2 (n)	Non valide	DEFRA, 1994
		<i>Pseudokirchnerella subcapitata</i>	E _b C ₅₀ (72 h) statique	41.4 (n)	Valide	EFSA, 2004
		<i>Pseudokirchnerella subcapitata</i>	E _r C ₅₀ (72 h) statique	82.2 (n)	Valide	EFSA, 2004
Milieu marin	Pas d'information disponible.					
Invertébrés	Eau douce	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ (48 h) statique	>10.6 (m)	Valide	EFSA, 2004
		<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ (48 h) statique	48.9 (n)	Non valide	EFSA, 2004
	Milieu marin	<i>Mysidopsis bahia</i>	EC ₅₀ (96 h) flux continu	7.9 (m)	Valide	EFSA, 2004
		<i>Americamysis bahia</i>	EC ₅₀ (96 h) flux continu	33	Etude supplémentaire	US-EPA, 2005
		<i>Crassostrea virginica</i>	EC₅₀ (96 h) flux continu	4.4 (m)	Valide	EFSA, 2004
Sédiment	Pas d'information disponible.					
Poissons	Eau douce	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC₅₀ (96 h) statique	3.4 (n)	Valide	EFSA, 2004
		<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC ₅₀ (96 h) statique	6.2	Valide	US-EPA, 2005
		<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC ₅₀ (96 h) flux continu	6.79 (m)	Valide	EFSA, 2004
		<i>Lepomis macrochirus</i>	LC ₅₀ (96 h) flux continu	>9.53 (m)	Valide	EFSA, 2004
		<i>Cyprinus carpio</i>	LC ₅₀ (96 h) statique	14 (n)	Valide	EFSA, 2004
		<i>Cyprinus carpio</i>	LC ₅₀ (96 h) flux continu	18.7	Etude supplémentaire	US-EPA, 2005
	<i>Lepomis macrochirus</i>	LC ₅₀ (96 h) semi-statique	>25 (n)	Non valide	EFSA, 2004	
Milieu marin	<i>Cyprinodon variegatus</i>	LC ₅₀ (96 h) flux continu	11.3 (n)	Valide	EFSA, 2004	

ECOTOXICITE AQUATIQUE CHRONIQUE

Taxon		Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source
Algues & plantes aquatiques	Eau douce	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	NOEC (4 j)	10	Valide	DEFRA, 1994
	Milieu marin	Pas d'information disponible.				
Invertébrés	Eau douce	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (22 j) semi-statique	0.1 (n)	Valide	EFSA, 2004
		<i>Daphnia magna</i>	NOEC _{croissance} (21j) flux continu	0.11	Valide	US-EPA, 2005
		<i>Daphnia magna</i>	NOEC(21j) flux continu	0.22 (m)	Valide	EFSA, 2004
		<i>Daphnia magna</i>	NOEC _{reproduction} (21j) flux continu	0.46 (m)	Valide	EFSA, 2004
	Milieu marin	Pas d'information disponible				
	Sédiment	<i>Chironomus riparius</i>	NOEC _{croissance} (28 j) statique	4.1	Valide	EFSA, 2004
		<i>Chironomus riparius</i>	NOEC _{mortalité} (24 j) statique	15.6	Valide	EFSA, 2004
	Poissons	Eau douce	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	NOEC flux continu	<0.034	Etude supplémentaire
<i>Oncorhynchus mykiss</i>			NOEC_{mortalité} (60 j) flux continu	0.056 (n)	Valide	EFSA, 2004
<i>Pimephales promelas</i>			NOEC (34 j) flux continu	0.107	Valide	US-EPA, 2005
<i>Oncorhynchus mykiss</i>			NOEC (21 j) flux continu	0.48 (n)	Valide	DEFRA, 1994
<i>Oncorhynchus mykiss</i>			NOEC (21 j) flux continu	0.5 (n)	Valide	EFSA, 2004
<i>Oncorhynchus mykiss</i>			NOEC _{mortalité} (60 j) flux continu	0.88 (n)	Valide	EFSA, 2004
<i>Oncorhynchus mykiss</i>			NOEC (21 j) flux continu	1.5	Etude supplémentaire	US-EPA, 2005
Milieu marin		Pas d'information disponible.				

NORMES DE QUALITE POUR LA COLONNE D'EAU

Les normes de qualité pour les organismes de la colonne d'eau sont calculées conformément aux recommandations du projet de guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2010). Elles sont obtenues en divisant la plus faible valeur de NOEC ou d'EC₅₀ valide par un facteur d'extrapolation (AF, *Assessment Factor*).

La valeur de ce facteur d'extrapolation dépend du nombre et du type de tests pour lesquels des résultats valides sont disponibles. Les règles détaillées pour le choix des facteurs sont données dans le guide technique européen (E.C., 2010).

En ce qui concerne les organismes marins, selon le projet guide technique pour la détermination de normes de qualité environnementales (E.C., 2010), la sensibilité des espèces marines à la toxicité des substances organiques peut être considérée comme équivalente à celle des espèces dulçaquicoles, à moins qu'une différence ne soit montrée.

Néanmoins, le facteur d'extrapolation appliqué pour déterminer la AA-QS_{marine_eco} doit prendre en compte les incertitudes additionnelles telles que la sous-représentation des taxons clés et un diversité d'espèces plus complexe en milieu marin.

- **Moyenne annuelle (AA-QS_{water_eco} et AA-QS_{marine_eco}) :**

Une concentration annuelle moyenne est déterminée pour protéger les organismes de la colonne d'eau d'une possible exposition prolongée.

Pour le diméthomorphe, on dispose de données considérées comme valides pour 3 niveaux trophiques en aigu et en chronique. En aigu comme en chronique, ce sont les données pour les poissons qui sont les plus faibles, et plus particulièrement les données pour *Oncorhynchus mykiss*. Par conséquent, on applique un facteur de sécurité de 10 à la NOEC de 0.056 mg/L pour la détermination de l'AA-QS_{water_eco} :

AA-QS_{water_eco} = 0.056 / 10 = 0.0056 mg/L, soit

$$\text{AA-QS}_{\text{water_eco}} = 5.6 \mu\text{g/L}$$

En ce qui concerne les organismes marins, étant donné que le jeu de données pour le diméthomorphe contient une NOEC pour un taxon additionnel marin (mollusque, *Crassostrea virginica*) présentant une stratégie trophique et un mode de vie différents des autres espèces du jeu de données, le facteur d'extrapolation de 50 peut être appliqué pour la dérivation de l'AA-QS_{marine_eco} (E.C., 2010) :

AA-QS_{marine_eco} = 0.056 / 50 mg/L, soit 0.00112 mg/L

$$\text{AA-QS}_{\text{marine_eco}} = 1.12 \mu\text{g/L}$$

- **Concentration Maximum Acceptable (MAC et MAC_{marine})**

La concentration maximale acceptable est calculée afin de protéger les organismes de la colonne d'eau de possibles effets de pics de concentrations de courtes durées (E.C., 2010).

On dispose de données aiguës pour 3 niveaux trophiques, la plus faible étant celle sur *Oncorhynchus mykiss*, LC₅₀ (96 h) = 3.4 mg/L. Un facteur d'extrapolation de 100 s'applique pour calculer la MAC :

$$\text{MAC} = 3.4 / 100 = 0.034 \text{ mg/L, soit } 34 \mu\text{g/L}$$

Pour les organismes marins et pour les mêmes raisons que pour le calcul de l'AA-QS_{marine_eco} (taxon marin additionnel représentant une stratégie trophique et un mode de vie différents des autres

espèces du jeu de données), le facteur d'extrapolation de 500 peut être appliqué pour la dérivation de la MAC_{marine} :

$$MAC_{marine} = 3.4 / 500 = 0.0068 \text{ mg/L, soit } 6.8 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau (eau douce)		
Moyenne annuelle [AA-QS_{water_eco}]	5.6	$\mu\text{g/L}$
Concentration Maximum Acceptable [MAC]	34	$\mu\text{g/L}$
Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau marine		
Moyenne annuelle [AA-QS_{marine_eco}]	1.1	$\mu\text{g/L}$
Concentration Maximum Acceptable [MAC_{marine_eco}]	6.8	$\mu\text{g/L}$

VALEUR GUIDE DE QUALITE POUR LE SEDIMENT (QS_{SED})

Un seuil de qualité dans le sédiment est nécessaire (i) pour protéger les espèces benthiques et (ii) protéger les autres organismes d'un risque d'empoisonnement secondaire résultant de la consommation de proies provenant du benthos. Les principaux rôles des normes de qualité pour les sédiments sont de :

1. Identifier les sites soumis à un risque de détérioration chimique (la norme sédiment est dépassée)
2. Déclencher des études pour l'évaluation qui peuvent conduire à des études plus poussées et potentiellement à des programmes de mesures
3. Identifier des tendances à long terme de la qualité environnementale (Art. 4 Directive 2000/60/CE).

Aucune information d'écotoxicité pertinente pour les organismes benthiques n'a été trouvée dans la littérature.

A défaut, une valeur guide pour le sédiment peut être calculée à partir du modèle de l'équilibre de partage.

Ce modèle suppose que :

- il existe un équilibre entre la fraction de substances adsorbées sur les particules sédimentaires et la fraction de substances dissoutes dans l'eau interstitielle du sédiment,
- la fraction de substances adsorbées sur les particules sédimentaires n'est pas biodisponible pour les organismes et que seule la fraction de substances dissoutes dans l'eau interstitielle est susceptible d'impacter les organismes,
- la sensibilité intrinsèque des organismes benthiques aux toxiques est équivalente à celle des organismes vivant dans la colonne d'eau. Ainsi, la norme de qualité pour la colonne d'eau peut être utilisée pour définir la concentration à ne pas dépasser dans l'eau interstitielle.

Une valeur guide de qualité pour le sédiment peut être alors calculée selon l'équation suivante (E.C., 2010) :

$$QS_{\text{sed wet weight}} [\mu\text{g/kg}] = \frac{K_{\text{sed-eau}}}{RHO_{\text{sed}}} * AA-QS_{\text{water_eco}} [\mu\text{g/L}] * 1000$$

Avec :

RHO_{sed} : masse volumique du sédiment en $[kg_{sed}/m^3_{sed}]$. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le guide technique européen (E.C., 2010) est utilisée : $1300 kg/m^3$.

$K_{sed-eau}$: coefficient de partage sédiment/eau en m^3/m^3 . En l'absence d'une valeur exacte, les valeurs génériques proposées par le guide technique européen (E.C., 2010) sont utilisées. Le coefficient est alors calculé selon la formule suivante : $0.8 + 0.025 * Koc$ soit $K_{sed-eau} = 8 - 14.9 m^3/m^3$

Ainsi, on obtient :

$$QS_{sed\ wet\ weight} = 34.4 - 64\ \mu g/kg\ (poids\ humide)$$

La concentration correspondante en poids sec peut être estimée en tenant compte du facteur de conversion suivant :

$$\frac{RHO_{sed}}{F_{solide_{sed}} * RHO_{solide}} = \frac{1300}{500} = 2.6$$

Avec :

$F_{solide_{sed}}$: fraction volumique en solide dans les sédiments en $[m^3_{solide}/m^3_{susp}]$. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le guide technique européen (E.C., 2010) est utilisée : $0.2 m^3/m^3$.

RHO_{solide} : masse volumique de la partie sèche en $[kg_{solide}/m^3_{solide}]$. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le guide technique européen (E.C., 2010) est utilisée : $2500 kg/m^3$.

Pour le diméthomorphe, la concentration correspondante en poids sec est :

$$QS_{sed\ dry\ weight} = QS_{sed\ wet\ weight} * 2.6 = 90 - 167.4\ \mu g/kg_{sed\ poids\ sec}$$

Selon la même approche que pour le sédiment d'eau douce, une valeur guide de qualité pour le sédiment marin peut être calculée selon la formule suivante :

$$QS_{sed-mar\in\ wet\ weight} [\mu g/kg] = \frac{K_{sed-eau}}{RHO_{sed}} * AA-QS_{mar\in_eco} [\mu g/L] * 1000$$

$$QS_{sed-mar\in\ wet\ weight} = 6.7 - 12.6\ \mu g/kg$$

La concentration correspondante en poids sec est alors la suivante:

$$QS_{sed-mar\in\ dry\ weight} = 17.4 - 32.7\ \mu g/kg_{sed\ poids\ sec}$$

Le Log Kow de la substance étant inférieur à 5, un facteur additionnel de 10 n'est pas jugé nécessaire.

Il faut rappeler que les incertitudes liées à l'application du modèle de l'équilibre de partage sont importantes. Les sédiments naturels peuvent avoir des propriétés très variables en termes de composition (nature et quantité de matières organiques, composition minéralogique), de granulométrie, de conditions physico-chimiques, de conditions dynamiques (taux de déposition/taux de resuspension). Par ailleurs ces propriétés peuvent évoluer dans le temps en fonction notamment des conditions météorologiques et de la morphologie de la masse d'eau. Si bien que le partage entre

la fraction de toxique adsorbé et la fraction de toxique dissous peut être extrêmement variable d'un sédiment à un autre et l'hypothèse d'un équilibre entre ces deux fractions ne semble pas très réaliste pour des conditions naturelles.

Par ailleurs, certains organismes benthiques peuvent ingérer les particules sédimentaires, et donc être contaminés par la fraction de substance adsorbée sur ces particules, ce qui n'est pas pris en compte par la méthode.

Proposition de valeur guide de qualité pour les sédiments (eau douce)	34	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids humide}}$
	90	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids sec}}$
Proposition de valeur guide de qualité pour les sédiments (eau marine)	7	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids humide}}$
	17	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids sec}}$
Conditions particulières	Avec un Koc compris entre 290 et 566 L/kg et un log Kow = 2.63 – 2.73, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment n'est pas recommandée par le projet de document guide européen (E.C., 2010).	

EMPOISONNEMENT SECONDAIRE

Ce chapitre traite de la toxicité chronique induite par la substance sur les prédateurs *via* la consommation d'organismes aquatiques contaminés (appelés biota, i.e. poissons ou invertébrés vivant dans la colonne d'eau ou dans les sédiments). Il s'agit donc d'évaluer la toxicité chronique de la substance par la voie d'exposition orale uniquement.

Dans les tableaux ci-dessous, ne sont reportés pour chaque type de test que les résultats permettant d'obtenir les NOEC ou la valeur toxicologique de référence (VTR) les plus protectrices. N'ont été recherchés que des tests sur mammifères ou oiseaux exposés par voie orale (exposition par l'alimentation ou par gavage). Toutes les données présentées ont été validées.

Les résultats de toxicité sont principalement donnés sous forme de doses journalières : NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), ou LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*). NOAEL et LOAEL sont exprimées en termes de quantité de substance administrée par unité de masse corporelle de l'animal testé, et par jour.

Pour calculer la norme de qualité liée à l'empoisonnement secondaire des prédateurs, il est nécessaire de connaître la concentration de substance dans le biote n'induisant pas d'effets observés pour les prédateurs (exprimée sous forme de NOEC). Il est possible de déduire une NOEC à partir d'une NOAEL grâce à des facteurs de conversion empiriques variables selon les espèces testées. Les facteurs utilisés ici sont ceux recommandés par le projet de guide technique européen pour la détermination de normes de qualité (E.C., 2010). Les valeurs de ces facteurs de conversion dépendent de la masse corporelle des animaux et de leur consommation journalière de nourriture. Celles-ci peuvent donc varier d'une façon importante selon le niveau d'activité et le métabolisme de l'animal, la valeur nutritive de sa nourriture, etc. En particulier elles peuvent être très différentes entre un animal élevé en laboratoire et un animal sauvage.

Afin de couvrir ces sources de variabilité, mais aussi pour tenir compte des autres sources de variabilité ou d'incertitude (variabilité inter et intra-espèces, extrapolation du court terme au long terme, etc.) des facteurs d'extrapolation sont nécessaires pour le calcul de la $QS_{\text{biota_sec pois}}$. Les valeurs recommandées pour ces facteurs d'extrapolation sont données dans le guide technique européen (E.C., 2010). Un facteur d'extrapolation supplémentaire ($AF_{\text{dose-réponse}}$) est utilisé dans le cas où la toxicité a été établie à partir d'une LOAEL plutôt que d'une NOAEL.

ECOTOXICITE POUR LES VERTEBRES TERRESTRES**TOXICITE ORALE POUR LES MAMMIFERES**

	Type de test	NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Facteur de conversion	NOEC [mg/kg _{biota}]
Toxicité sub-chronique et/ou chronique	Chien Beagle / voie orale / 1 an / LD OCDE 409 Doses administrées : 0 - 150- 450 -1350 ppm (soit 0 – 4.9/5 – 14.7/15.7 – 44.6/47 mg/kg/j pour mâles/femelles * Effets : - femelles : augmentation du poids du foie - males : augmentation du poids relatif des testicules	5	Goburdhun et Greenough, 1990 cité dans EFSA, 2004; EFSA, 2006	Donnée spécifique de l'étude	150
Toxicité sur la reproduction	Rat Sprague-Dawley / étude multi-générationnelle Doses administrées : 0 – 100 – 300 – 1000 ppm Effets : - aucun sur les performances reproductives - toxicité maternelle, effets tératogéniques et sur le développement	67	Osterburg, 1990 cité dans EFSA, 2004	Donnée spécifique de l'étude	1000

* Etude complétée par les études chez le rat de 2 ans de toxicité chronique de cancérogénicité et sur la toxicité sur la reproduction et chez la souris de toxicité chronique et de cancérogénicité

TOXICITE ORALE POUR LES OISEAUX

	Type de test	NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Facteur de conversion	NOEC [mg/kg _{biota}]
Toxicité sub-chronique et/ou chronique	<i>Colinus virginianus</i> / Oral / 23 semaines Doses administrées : 0 – 50 – 200 – 800 ppm Aucun effet observé	58.4	Troup <i>et al.</i> , 1997a cité dans EFSA, 2004	Donnée spécifique de l'étude	800
	<i>Anas platyrhynchos</i> / Oral / 20 semaines Doses administrées : 0 – 50 – 200 – 800 ppm Aucun effet observé	78.4	Troup <i>et al.</i> , 1997b cité dans EFSA, 2004	Donnée spécifique de l'étude	800

NORME DE QUALITE EMPOISONNEMENT SECONDAIRE (QS_{BIOTA_SEC POIS})

La norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire (QS_{biota_sec pois}) est calculée conformément aux recommandations du guide technique européen (E.C., 2010). Elle est obtenue en divisant la plus faible valeur de NOEC valide par les facteurs d’extrapolation recommandés (E.C., 2010).

Pour le diméthomorphe, un facteur de 90 est appliqué sur la plus faible NOEC de 150 mg/kg_{biota} pour l’étude sub-chronique sur le chien. On obtient donc :

$$QS_{biota_sec\ pois} = 150 \text{ [mg/kg}_{biota}] / 90 = 1.66 \text{ mg/kg}_{biota}$$

Cette valeur de norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire peut être ramenée :

- à une concentration dans l’eau douce selon la formule suivante :

$$QS_{water\ sp} \text{ [}\mu\text{g/L]} = \frac{QS_{biota_sec\ pois} \text{ [}\mu\text{g/kg}_{biota}]}{BCF \text{ [L/kg}_{biota}] * BMF_1}$$

- à une concentration dans l’eau marine selon la formule suivante :

$$QS_{marin\ sp} \text{ [}\mu\text{g/L]} = \frac{QS_{biota_sec\ pois} \text{ [}\mu\text{g/kg}_{biota}]}{BCF \text{ [L/kg}_{biota}] * BMF_1 * BMF_2}$$

Avec :

BCF : facteur de bioconcentration,

BMF₁ : facteur de biomagnification,

BMF₂ : facteur de biomagnification additionnel pour les organismes marins.

Ce calcul tient compte du fait que la substance présente dans l’eau du milieu peut se bioaccumuler dans le biote. Il donne la concentration à ne pas dépasser dans l’eau afin de respecter la valeur de la norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire déterminée dans le biote.

La bioaccumulation tient compte à la fois du facteur de bioconcentration (BCF, ratio entre la concentration dans le biote et la concentration dans l’eau) et du facteur de biomagnification (BMF, ratio entre la concentration dans l’organisme du prédateur en bout de chaîne alimentaire, et la concentration dans l’organisme de la proie au début de la chaîne alimentaire). En l’absence de valeurs mesurées pour le BMF, celles-ci peuvent être estimées à partir du BCF selon le tableau 4-6, page 123, du guide technique européen (E.C., 2010).

Ce calcul n’est donné qu’à titre indicatif. Il fait en effet l’hypothèse qu’un équilibre a été atteint entre l’eau et le biote, ce qui n’est pas véritablement réaliste dans les conditions du milieu naturel. Par ailleurs il repose sur un facteur de bioaccumulation qui peut varier de façon importante entre les espèces considérées.

Pour le diméthomorphe, un BCF de 27 et un BMF₁ = BMF₂ de 1 (cf. E.C., 2010) ont été retenus. On a donc :

$$QS_{water\ sp} = 1.66 \text{ [mg/kg}_{biota}] / (27 * 1) = 0.06 \text{ mg/L}$$

$$QS_{marin\ sp} = 1.66 \text{ [mg/kg}_{biota}] / (27 * 1 * 1) = 0.06 \text{ mg/L}$$

Proposition de norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire des prédateurs	1660	µg/kg _{biota}
valeur correspondante dans l’eau (douce et marine)	60	µg/L

SANTE HUMAINE

Ce chapitre traite de la toxicité chronique induite par la substance sur l'homme soit *via* la consommation d'organismes aquatiques contaminés, soit *via* l'eau de boisson.

Dans les tableaux ci-dessous, ne sont reportés pour chaque type de test que les résultats permettant d’obtenir les NOEC ou la valeur toxicologique de référence (VTR) les plus protectrices. Compte tenu du mode d’exposition envisagée, seuls les tests sur mammifères exposés par voie orale (dans l'alimentation ou par gavage) ont été recherchés.

Toutes les données présentées ont été validées.

Les résultats de toxicité sont principalement donnés sous forme de doses journalières : NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), ou LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*). NOAEL et LOAEL sont exprimées en termes de quantité de substance administrée par unité de masse corporelle de l'animal testé, et par jour.

TOXICITE

Pour l'évaluation des effets sur la santé humaine, seuls les résultats sur mammifères sont considérés comme pertinents. Contrairement à l'évaluation des effets pour les prédateurs, les effets de type cancérogène ou mutagène sont également pris en compte.

	Type de test	NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Valeur toxicologique de référence (VTR) [µg/kg _{corporel} /j]
Toxicité sub-chronique et/ou chronique	Chien Beagle / voie orale / 1 an LD OCDE 409 Doses administrées : 0 - 150-450 -1350 ppm (soit 0 – 4.9/5 – 14.7/15.7 – 44.6/47 mg/kg/j pour mâles et femelles * Effets : -femelles : augmentation du poids du foie -males : augmentation du poids relatif des testicules	5	Goburdhun et Greenough, 1990 cité dans EFSA, 2004; EFSA, 2006	50 Facteur d'incertitude utilisé 100 - 10 intra-espèces - 10 inter-espèces

* Etude complétée par les études chez le rat de 2 ans de toxicité chronique de cancérogénicité et sur la toxicité sur la reproduction et chez la souris de toxicité chronique et de cancérogénicité

	Classement CMR	Source
Cancérogénèse	D'après le règlement 1272/2008/EC, cette substance n'est pas classée relativement à des propriétés de cancérogénicité, de mutagénicité ou de reprotoxicité. Le rapport européen d'évaluation des risques pour les pesticides indique que le diméthomorphe ne présente « aucun potentiel de mutagénicité ou de génotoxicité ou de cancérogénicité ».	C.E., 2008
Mutagénèse		
Toxicité pour la reproduction		EFSA, 2006

NORME DE QUALITE POUR LA SANTE HUMAINE VIA LA CONSOMMATION DES PRODUITS DE LA PECHE (QS_{BIOTA_HH})

La norme de qualité pour la santé humaine est calculée de la façon suivante (E.C., 2010) :

$$QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}] = \frac{0.1 * VTR [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}] * \text{poids corporel} [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{\text{Cons. Journ. Moy.} [\text{kg}_{\text{biota}}/\text{j}]}$$

Ce calcul tient compte de :

- un facteur correctif de 10% (soit 0.1) : la VTR donnée ne tient compte en effet que d'une exposition par voie orale, et pour la consommation de produits de la pêche uniquement. Mais la contamination peut aussi se faire par la consommation d'autres sources de nourriture, par la consommation d'eau, et d'autres voies d'exposition sont possibles (inhalation ou contact cutané). Le facteur correctif de 10% (soit 0.1) permet de rendre l'objectif de qualité plus sévère d'un facteur 10 afin de tenir compte de ces autres sources de contamination possibles.
- la valeur toxicologique de référence (VTR), correspondant à une dose totale admissible par jour ; pour cette substance elle sera considérée égale à 50 $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}$ (cf. tableau ci-dessus),
- un poids corporel moyen de 70 kg,
- Cons. Journ. Moy : une consommation journalière moyenne de produits de la pêche (poissons, mollusques, crustacés) égale à 115 g par jour.

Ce calcul n'est donné qu'à titre indicatif. Il peut être inadapté pour couvrir les risques pour les individus plus sensibles ou plus vulnérables (masse corporelle plus faible, forte consommation de produits de la pêche, voies d'exposition individuelles particulières). Le facteur correctif de 10% n'est donné que par défaut, car la contribution des différentes voies d'exposition varie selon les propriétés de la substance (et en particulier sa distribution entre les différents compartiments de l'environnement), ainsi que selon les populations considérées (travailleurs exposés, exposition pour les consommateurs/utilisateurs, exposition via l'environnement uniquement). L'hypothèse cependant que la consommation des produits de la pêche ne représente pas plus de 10% des apports journalier contribuant à la dose journalière tolérable apporte une certaine marge de sécurité (E.C., 2010).

Pour le diméthomorphe, le calcul aboutit à :

$$QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}] = \frac{0.1 * 50 [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}] * 70 [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{0.115 [\text{kg}_{\text{biota}}/\text{j}]} = 3043 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}$$

Comme pour l'empoisonnement secondaire, la concentration correspondante dans l'eau du milieu peut être estimée en tenant compte de la bioaccumulation de la substance :

- à une concentration dans l'eau douce selon la formule suivante :

$$QS_{\text{water_hh food}} [\mu\text{g/L}] = \frac{QS_{\text{biota_hh}} [\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}]}{\text{BCF} [\text{L/kg}_{\text{biota}}] * \text{BMF}_1}$$

- à une concentration dans l'eau marine selon la formule suivante :

$$QS_{\text{marine_hh food}} [\mu\text{g/L}] = \frac{QS_{\text{biota_hh}} [\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}]}{\text{BCF} [\text{L/kg}_{\text{biota}}] * \text{BMF}_1 * \text{BMF}_2}$$

Pour le diméthomorphe, on obtient donc :

$$QS_{\text{water_hh food}} = 3\,043 / (27 * 1) = 112.7 \mu\text{g/L}$$

$$QS_{\text{marine_hh food}} = 3\,043 / (27 * 1 * 1) = 112.7 \mu\text{g/L}$$

Proposition de norme de qualité pour la santé humaine via la consommation de produits de la pêche	3 043	$\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}$
Valeur correspondante dans l'eau	113	$\mu\text{g/L}$

NORME DE QUALITE POUR LA SANTE HUMAINE VIA L'EAU DE BOISSON ($QS_{\text{DW_HH}}$)

En principe, lorsque des normes de qualité réglementaires dans l'eau de boisson existent, soit dans la Directive 98/83/CE (C.E., 1998), soit déterminées par l'OMS, elles peuvent être adoptées. Les valeurs réglementaires de la Directive 98/83/CE doivent être privilégiées par rapport aux valeurs de l'OMS qui ne sont que de simples recommandations.

Il faut signaler que ces normes réglementaires ne sont pas nécessairement établies sur la base de critères (éco)toxicologiques. Par exemple les normes pour les pesticides avaient été établies par rapport à la limite de quantification analytique de l'époque pour ce type de substance, soit 0.1 $\mu\text{g/L}$. Cette norme de 0.1 $\mu\text{g/L}$ est applicable en particulier au diméthomorphe.

A titre de comparaison, la valeur seuil provisoire pour l'eau de boisson est calculée de la façon suivante (E.C., 2010):

$$\text{MPC}_{\text{dw, hh}} [\mu\text{g/L}] = \frac{0.1 * \text{VTR} [\mu\text{g/kg}_{\text{corporel/j}}] * \text{poids corporel} [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{\text{Cons.moy.eau} [\text{L/j}]}$$

Ce calcul tient compte de :

- la valeur toxicologique de référence (VTR), correspondant à une dose totale admissible par jour ; pour cette substance elle sera considérée égale à 50 $\mu\text{g/kg}_{\text{corporel/j}}$ (Cf. tableau ci-dessus),
- Cons.moy.eau [L/j] : une consommation d'eau moyenne de 2 L par jour,
- un poids corporel moyen de 70 kg,
- un facteur correctif de 10% (soit 0.1) afin de tenir compte de ces autres sources de contamination possibles.

L'eau de boisson est obtenue à partir de l'eau brute du milieu après traitement pour la rendre potable. La fraction éliminée lors du traitement dépend de la technologie utilisée ainsi que des propriétés de la substance.

Ainsi, la norme de qualité correspondante dans l'eau brute se calcule de la manière suivante :

$$QS_{dw_hh} [\mu\text{g/L}] = \frac{MPC_{dw_hh} [\mu\text{g/L}]}{1 - \text{fraction éliminée}}$$

En l'absence d'information, on considèrera que la fraction éliminée est nulle et le critère pour l'eau de boisson s'appliquera alors à l'eau brute du milieu. Par ailleurs, on rappellera que ce calcul n'est donné qu'à titre indicatif et peut s'avérer inadéquat pour certaines substances et certaines populations.

Pour le diméthomorphe, on obtient :

$$QS_{dw_hh} = \frac{0.1 * 50 * 70}{2 * (1 - 0)} = 175 \mu\text{g/L}$$

La valeur calculée selon le guide européen (E.C., 2010) est plus forte que celle indiquée dans la Directive 98/83/CE de façon générique pour les pesticides. Cette dernière est donc proposée comme norme de qualité pour l'eau de boisson.

Proposition de norme de qualité pour l'eau destinée à l'eau potable	0.1	μg/L
--	-----	------

PROPOSITION DE NORME DE QUALITE ENVIRONNEMENTALE (NQE)

La NQE est définie à partir de la valeur de la norme de qualité la plus protectrice parmi tous les compartiments étudiés.

		Valeur	Unité
PROPOSITION DE NORMES DE QUALITE			
Organismes aquatiques (eau douce) moyenne annuelle	AA-QS _{water_eco}	5.6	µg/L
Organismes aquatiques (eau douce) Concentration Maximum Acceptable	MAC	34	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) moyenne annuelle	AA-QS _{marine_eco}	1.1	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) Concentration Maximum Acceptable	MAC _{marine}	6.8	µg/L
Empoisonnement secondaire des prédateurs	QS _{biota sec pois}	1660	µg/kg _{biota}
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	QS _{water_sp} QS _{marine_sp}	60	µg/L
Santé humaine via la consommation de produits de la pêche	QS _{biota hh}	3043	µg/kg _{biota}
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	QS _{water hh food} QS _{marine hh food}	113	µg/L
Santé humaine via l'eau destinée à l'eau potable	QS _{dw_hh}	0.1	µg/L

Pour le dimétomorphe, la norme de qualité pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation d'eau potable est la plus faible des NQ. Elle sera donc désignée comme NQE pour les eaux douces destinées à la consommation d'eau potable. Pour les autres masses d'eau en revanche, les normes de qualité pour la protection des organismes de la colonne d'eau sont les valeurs les plus faibles à la fois pour l'eau douce et pour l'eau marine.

La proposition de NQE pour le dimétomorphe est donc la suivante :

PROPOSITION DE NORME DE QUALITE ENVIRONNEMENTALE

EAU DOUCE

Moyenne Annuelle dans l'eau (eau destinée à l'eau potable) : $NQE_{EAU-DOUCE} = 0.1 \mu\text{g/L}$

Moyenne Annuelle dans l'eau (eau non destinée à l'eau potable) : $NQE_{EAU-DOUCE} = 5.6 \mu\text{g/L}$

Concentration Maximale Acceptable dans l'eau: $MAC_{EAU-DOUCE} = 34 \mu\text{g/L}$

EAU MARINE

Moyenne Annuelle dans l'eau : $NQE_{EAU-MARINE} = 1.1 \mu\text{g/L}$

Concentration Maximale Acceptable dans l'eau: $MAC_{EAU-MARINE} = 6.8 \mu\text{g/L}$

VALEURS GUIDES POUR LE SEDIMENT

Avec un Koc compris entre 290 et 566 L/kg et un log Kow = 2.63 – 2.73, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment n'est pas recommandée par le projet de document guide européen (E.C., 2010).

BIBLIOGRAPHIE

C.E. (1967). Directive 67/548/CEE du Conseil, du 27 juin 1967, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. Journal officiel n° 196 du 16/08/1967 p. 0001 - 0098.

C.E. (1998). Directive 98/83/CE du conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, Journal Officiel L 330/32 du 5.12.1998: 32-54.

C.E. (2006). Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n°1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission, JO L 396 du 30.12.2006: p. 1-849.

C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

DEFRA (1994). Evaluation of fully approved or provisionally approved products. Evaluation on Dimethomorph (Food and Environment Protection Act, 1985, Part III) issue n°99. . Department For Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA) - Pesticide Safety Directorate. April 1994. http://www.pesticides.gov.uk/PSD_PDFs/Evaluations/099_dimethomorph.pdf.

E.C. (2004). Commission staff working document on implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706)). SEC(2004) 1372. European Commission, Brussels

E.C. (2007). Commission staff working document on implementation of the "Community Strategy for Endocrine Disrupters" - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706), COM(2001) 262) and SEC (2004) 1372) SEC(2007) 1635. European Commission, Brussels. 30.11.2007.

E.C. (2010). Draft Technical Guidance Document for deriving Environmental Quality Standards (February 2010 version). Not yet published

EFSA (2004). Draft Assessment Report (DAR) - public version. Initial risk assessment by the rapporteur Member States Germany for the existing active substance DIMETHOMORPH in the second stage of the review programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC. December 2004. <http://dar.efsa.europa.eu/dar-web/provision>.

EFSA (2006). Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance : dimethomorph. Finalised: 23 June 2006, EFSA Scientific Report. 23 June 2006. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/82r.pdf>.

ETOX. (2011). "Datenbank für ökotoxikologische Wirkungsdaten und Qualitätsziele." from <http://webetox.uba.de/webETOX/index.do>.

Goburdhun R. et Greenough R.J. (1990). SAG 151: 52 week dietary toxicity study in dogs. Inveresk Research International, Musselburgh, Scotland, unpublished BASF Document No. DK-427-003

Nendza M. (2003). Entwicklung von Umweltqualitätsnormen zum Schutz aquatischer Biota in Oberflächengewässern. UBA-FB, Luhnstedt. 5.12.2003. <http://webetox.uba.de/webETOX/public/basics/literatur/download.do>.

Osterburg I. (1990). SAG 151: Two generation oral (dietary administration) reproductive toxicity study in the rat (two litters in the F1 generation). Hazleton Laboratories Deutschland GmbH, Kesselfeld, Munster, West Germany, unpublished BASF Document No. DK-430-001

PNUE (2001). Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants: pp 47.

Troup R., Taliaferro M.C. et Miller V. (1997a). Reproduction study with dimethomorph technical (CL 336379) in the Northern Bobwhite (*Colinus virginianus*). 029606 GLP, unpublished AVS97-00205

Troup R., Taliaferro M.C. et Miller V. (1997b). Reproduction study with dimethomorph technical (CL 336379) in the Mallard Duck (*Anas platyrhynchos*). 029608 GLP, unpublished AVS97-00206

US-EPA (2005). Pesticide Ecotoxicity Database, Environmental Fate and Effects Division of the Office of Pesticide Programs. US-EPA <http://www.ipmcenters.org/Ecotox/DataAccess.cfm>.

US-EPA (2008). EPI Suite, v.4, EPA's office of pollution prevention toxics and Syracuse Research Corporation (SRC).