

Évaluation préalable pour le Défi concernant

2-Nitrotoluène

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
88-72-2**

**Environnement Canada
Santé Canada**

Juillet 2010

Sommaire

En application de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE (1999)], les ministres de l'Environnement et de la Santé ont effectué une évaluation préalable du 2-nitrotoluène, dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service est 88-72-2. Une priorité élevée a été accordée à la prise de mesures à l'égard de cette substance durant la catégorisation visant la *Liste intérieure* dans le cadre du Défi. Le 2-nitrotoluène présente un risque d'exposition intermédiaire pour les particuliers au Canada et il a été classé par d'autres organismes en fonction de sa cancérogénicité et de sa génotoxicité. Cette substance répond aux critères environnementaux de la catégorisation relatifs à la persistance, mais elle ne répond pas à ceux de la bioaccumulation ou de la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. Bien qu'une évaluation des risques pour l'environnement ait été préparée, la présente évaluation du 2-nitrotoluène est axée sur les risques pour la santé humaine.

Le 2-nitrotoluène n'est pas présent à l'état naturel dans l'environnement. Il s'agit d'une substance organique qui est utilisée principalement comme produit intermédiaire dans diverses industries au Canada et ailleurs dans le monde. Selon les renseignements obtenus en application de l'article 71 de la LCPE (1999), la quantité totale de 2-nitrotoluène importée et utilisée au Canada en 2006 variait de 100 à 1 000 kg. Aucune fabrication de cette substance n'a été signalée au pays. La population générale ne sera vraisemblablement pas exposée au 2-nitrotoluène puisque cette substance est utilisée dans le secteur industriel. Seule l'industrie des explosifs l'utilise au Canada et les produits qui y sont associés ne sont pas destinés à l'ensemble de la population.

On s'attend à ce que l'exposition de la population générale au 2-nitrotoluène présent dans les milieux naturels (air, eau potable et sol) soit négligeable. Il ne devrait pas non plus être présent dans les aliments et les boissons. Selon les renseignements obtenus sur les utilisations actuelles du 2-nitrotoluène, l'exposition de l'ensemble de la population à cette substance devrait être négligeable.

Comme le 2-nitrotoluène a été classé par d'autres organismes nationaux et internationaux en fonction de sa cancérogénicité, la présente évaluation préalable porte principalement sur cette caractéristique.

Une incidence accrue de tumeurs a été observée dans de nombreux tissus, notamment les tissus mésothéliaux (tunique vaginale des testicules, épидидyme, paroi abdominale ou surface des organes abdominaux) la peau (hypoderme), les glandes mammaires, le foie et les poumons, chez des rats exposés au 2-nitrotoluène par voie alimentaire. Des tumeurs ont aussi été observées dans le système circulatoire, le gros intestin et le foie de souris exposées également par voie alimentaire. Divers essais *in vivo* et *in vitro* ont révélé que cette substance était génotoxique; elle s'est particulièrement avérée clastogène pour les lymphocytes périphériques humains et a entraîné la formation d'adduits d'acide désoxyribonucléique (ADN) chez les rongeurs exposés. Bien que le mode d'induction des tumeurs n'ait pas été complètement élucidé, on peut présumer, en se fondant sur la génotoxicité du 2-nitrotoluène, que les tumeurs observées chez les animaux de laboratoire résultent d'une interaction directe avec le matériel génétique.

L'exposition au 2-nitrotoluène a aussi été associée à des effets autres que le cancer chez des animaux de laboratoire, notamment des effets sur le développement, le système reproducteur, les poumons, le foie, la rate, la moelle osseuse et le système hématopoïétique. Les marges d'exposition n'ont pas été calculées dans cette évaluation pour les effets autres que le cancer, car ces effets sont survenus à des doses ayant provoqué l'apparition de tumeurs et que l'exposition de l'ensemble de la population canadienne au 2-nitrotoluène par l'entremise des milieux naturels ou des produits de consommation devrait être négligeable d'après les renseignements disponibles.

Compte tenu de la cancérogénicité possible du 2-nitrotoluène, pour lequel il pourrait exister une possibilité d'effets nocifs quel que soit le niveau d'exposition, il est conclu que cette substance est considérée comme une substance pouvant pénétrer dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

D'après les données empiriques disponibles, lesquelles proviennent de modèles, le 2-nitrotoluène devrait être persistant dans l'air, l'eau, le sol et les sédiments, mais il ne devrait pas se bioaccumuler dans l'environnement. Cette substance répond donc aux critères de la persistance, mais ne répond pas à ceux de la bioaccumulation prévus dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*. En outre, les données empiriques disponibles indiquent que cette substance représente un risque modéré pour les organismes aquatiques. Selon une comparaison de la concentration estimée sans effet toxique et de la concentration estimée raisonnable de la pire exposition dans l'environnement, on considère qu'il est peu probable que le 2-nitrotoluène ait des effets écologiques nocifs au Canada.

À la lumière des renseignements disponibles, on peut conclure que le 2-nitrotoluène ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à concentration ou dans des conditions de nature à avoir ou pouvoir avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur sa diversité biologique, ou à mettre ou pouvoir en danger l'environnement essentiel pour la vie.

D'après les renseignements disponibles, il est conclu que le 2-nitrotoluène satisfait à au moins un des critères de l'article 64 de la LCPE (1999).

Cette substance s'inscrira dans la mise à jour de l'inventaire de la *Liste intérieure*. Des activités de recherche et de surveillance viendront, s'il y a lieu, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable et, le cas échéant, l'efficacité des mesures de contrôle possibles définies à l'étape de la gestion des risques.

Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE (1999)] (Canada, 1999) exige que les ministres de l'Environnement et de la Santé procèdent à une évaluation préalable des substances qui répondent aux critères de la catégorisation énoncés dans la *Loi*, afin de déterminer si elles présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine.

En se fondant sur l'information obtenue dans le cadre de la catégorisation, les ministres ont jugé qu'une attention hautement prioritaire devait être accordée à un certain nombre de substances, à savoir :

- celles qui répondent à tous les critères environnementaux de la catégorisation, notamment la persistance (P), le potentiel de bioaccumulation (B) et la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques (Ti), et que l'on croit être commercialisées au Canada et/ou
- celles qui répondent aux critères de la catégorisation pour le plus fort risque d'exposition (PFRE) ou qui présentent un risque d'exposition intermédiaire (REI) et qui ont été jugées particulièrement dangereuses pour la santé humaine, compte tenu des classifications qui ont été établies par d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant leur cancérogénicité, leur génotoxicité ou leur toxicité pour le développement ou la reproduction.

Le 9 décembre 2006, les ministres ont donc publié un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada* (Canada, 2006), qui exigeait de l'industrie et des autres intervenants de fournir, dans des délais précis, des renseignements spécifiques qui pourraient servir à étayer l'évaluation des risques, à préciser et à élaborer des bonnes pratiques en gestion des risques et en intendance des produits des substances jugées hautement prioritaires.

Une priorité élevée a été donnée à l'évaluation du risque que comporte le 2-nitrotoluène pour la santé humaine étant donné qu'on a déterminé que la substance présente un risque d'exposition intermédiaire (REI) pour les Canadiens et qu'elle a été classée par d'autres organismes en fonction de sa cancérogénicité et de sa génotoxicité. Le volet du Défi portant sur cette substance a été publié dans la *Gazette du Canada* le 31 janvier 2009 (Canada, 2009). En même temps a été publié le profil de cette substance, qui présentait l'information technique (obtenue avant décembre 2005) sur laquelle a reposé sa catégorisation. Des renseignements sur les utilisations de la substance ont été reçus en réponse au Défi.

Même si l'évaluation des risques que présente le 2-nitrotoluène pour la santé humaine a été jugée hautement prioritaire et malgré le fait que cette substance réponde aux critères écologiques de la catégorisation pour la persistance, le 2-nitrotoluène ne répond pas aux critères pour le potentiel de bioaccumulation ou la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. Par conséquent, la présente évaluation est axée principalement sur les renseignements utiles à l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Les évaluations préalables mettent l'accent sur les renseignements jugés essentiels pour déterminer si une substance répond aux critères de l'article 64 de la LCPE (1999). Les évaluations préalables examinent des renseignements scientifiques et tirent des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence.¹

La présente évaluation préalable finale prend en considération les renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations de la substance en question et l'exposition à celle-ci, y compris l'information supplémentaire fournie dans le cadre du Défi. Les données pertinentes pour l'évaluation préalable de cette substance sont tirées de publications originales, de rapports de synthèse et d'évaluation, de rapports de recherche de parties intéressées et d'autres documents consultés au cours de recherches documentaires menées récemment, jusqu'en mai 2009 (sections du document concernant l'exposition et les effets sur la santé humaine ainsi que l'environnement). Les études les plus importantes ont fait l'objet d'une évaluation critique. Il est possible que les résultats de modélisation aient servi à formuler des conclusions. L'évaluation des risques pour la santé humaine comprend la prise en compte des données utiles à l'évaluation de l'exposition (non professionnelle) de la population dans son ensemble et de l'information sur les dangers et les risques pour la santé (principalement d'après les évaluations s'appuyant sur la méthode du poids de la preuve effectuées par d'autres organismes, lesquelles ont servi à déterminer le caractère prioritaire de la substance). Les décisions concernant la santé humaine reposent sur la nature de l'effet critique retenu ou sur la marge entre les valeurs prudentes de concentration donnant lieu à des effets et les estimations de l'exposition, en tenant compte de la confiance accordée au caractère exhaustif des bases de données sur l'exposition et les effets, et ce, dans le contexte d'une évaluation préalable. L'évaluation préalable finale ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Il s'agit plutôt d'un sommaire de l'information la plus importante afin d'appuyer la conclusion.

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les parties de la présente évaluation préalable qui portent sur la santé humaine et l'écologie ont fait l'objet d'une étude externe consignée par des pairs ou d'une consultation de ces derniers. Des commentaires sur les parties techniques concernant la santé humaine ont été reçus de la part d'experts scientifiques désignés et dirigés par la Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA), notamment M. Michael Dourson (TERA), M. John Christopher (California Office of Environmental Health Hazard Assessment) et M. Michael Jayjock (The LifeLine Group).

¹ La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 est basée sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine associés aux expositions dans l'environnement en général. Pour les humains, cela inclut, sans toutefois s'y limiter, les expositions par l'air ambiant et intérieur, l'eau potable, les produits alimentaires et l'utilisation de produits de consommation. Une conclusion établie en vertu de la LCPE (1999) portant sur les substances 1 à 12 énumérées dans le Plan de gestion des produits chimiques (PGPC) n'est pas pertinente à une évaluation, qu'elle n'empêche pas non plus, par rapport aux critères de risque définis dans le *Règlement sur les produits contrôlés*, qui fait partie d'un cadre réglementaire pour le Système d'information sur les matières dangereuses au travail (SIMDUT) pour les produits destinés à être utilisés au travail.

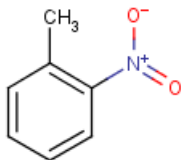
De plus, la version provisoire de la présente évaluation préalable a fait l'objet d'une consultation publique de 60 jours. Bien que les commentaires externes aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable des risques. Les méthodes utilisées dans les évaluations préalables du Défi ont été examinées par un Groupe consultatif du Défi indépendant.

Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation sont résumées ci-après.

Identité de la substance

Aux fins du présent document, la substance est désignée par l'une de ses appellations communes, le « 2-nitrotoluène ». Les renseignements liés au 2-nitrotoluène sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Identité de la substance

N° CAS	88-72-2
Nom dans la LIS	2-Nitrotoluène
Noms relevés dans les NCI	Benzene, 1-methyl-2-nitro- (AICS, ASIA-PAC, DSL, ENCS, NZIoC, PICCS, SWISS, TSCA) 1-Methyl-2-nitrobenzene (ECL) 2-Nitrotoluene (EINECS) <i>o</i> -Nitrotoluene (PICCS) Toluene, 2-nitro- (PICCS)
Autres noms	Benzène, 1-méthyl-2-nitro; 2-méthyl-1-nitrobenzène; 2-méthylnitrobenzène; 1,2-méthylnitrobenzol; 1-méthyl-2-nitrobenzol; 2-méthylnitrobenzol; alpha-méthylnitrobenzène; <i>o</i> -méthylnitrobenzène; <i>o</i> -méthylnitrobenzol; <i>o</i> -mononitrotoluène; mononitrotoluole; 2-nitro-1-méthyl-benzol; 2-nitro-1-méthylbenzol; <i>o</i> -nitrotoluène; 2-nitrotoluol; <i>o</i> -nitrotoluol; <i>o</i> -nitrotoluol D; NSC 9577; ONT; UN 1664; UN 1664 (DOT) ¹
Groupe chimique (groupe de la LIS)	Produits chimiques organiques définis
Principale classe chimique ou utilisation	Composés du benzène
Principale sous-classe chimique	Nitrobenzènes
Formule chimique	C ₇ H ₇ NO ₂
Structure chimique	
SMILES	O=[N+](O)c1ccccc1C
Masse moléculaire	137,14 g/mol

Abréviations : AICS (inventaire des substances chimiques de l'Australie); ASIA-PAC (listes des substances de l'Asie-Pacifique; n° CAS (numéro de registre du Chemical Abstracts Service); LIS (Liste intérieure des substances); ECL (liste des substances chimiques existantes de la Corée); EINECS (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes); ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon); NCI (National Chemical Inventories); NZIoC (inventaire des substances chimiques de la Nouvelle-Zélande); PICCS (inventaire des produits et substances chimiques des Philippines); SMILES (simplified molecular input line entry specification); SWISS (Liste des toxiques 1 et inventaire des nouvelles substances notifiées de la Suisse) et TSCA (inventaire des substances chimiques visées par la *Toxic Substances Control Act* des États-Unis).

¹DOT = Department of Transportation

Source : NCI, 2006

Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2 présente les propriétés physiques et chimiques (valeurs expérimentales et modélisées) du 2-nitrotoluène qui se rapportent à son devenir dans l'environnement.

Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques du 2-nitrotoluène

Propriété	Type	Valeur ¹	Température (°C)	Référence
Point de fusion ² (°C)	Expérimental ²	-9,5 ³ , -2,9		Weast, 1989
	Modélisé	38,16		MPBPWIN, 2008
Point d'ébullition (°C)	Expérimental	222 ³		O'Neil, 2001
	Modélisé	225,86		MPBPWIN, 2008
Masse volumique (kg/m ³)	Expérimental	1,16 × 10 ³ (1 162)		O'Neil, 2001
Pression de vapeur (Pa)	Expérimental	(109.625 ³ (0,188 mm Hg))	20	Perry et Green, 1984
	Modélisé	15,7 (0,118 mm Hg)	25	MPBPWIN, 2008
Constante de la loi de Henry (Pa·m ³ /mol)	Expérimental	1,27 (1,25 × 10 ⁻⁵ atm·m ³ /mol)	25	Altschuh <i>et al.</i> , 1999
	Modélisé	2,83 ³ (2,35 × 10 ⁻⁵ atm·m ³ /mol) (méthode d'estimation fondée sur les liaisons)	25	HENRYWIN, 2008
		4,83 (4,77 × 10 ⁻⁵ atm·m ³ /mol) (méthode d'estimation fondée sur les groupes)	25	HENRYWIN, 2008
Log K _{oc} (sans dimension)	Expérimental	2,3		Hansch <i>et al.</i> , 1995
	Modélisé	2,36		KOWWIN, 2008
Log K _{co} (sans dimension)	Modélisé	2,50		KOCWIN, 2009
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Expérimental	650	30	Yalkowsky et He, 2003
	Modélisé	380,7	25	WSKOWWIN, 2008

Propriété	Type	Valeur ¹	Température (°C)	Référence
pK _a	modélisé	Ne s'ionise pas dans l'eau		ACD, 2005

Abréviations : K_{co}, coefficient de partage carbone organique-eau; K_{oe}, coefficient de partage octanol-eau.

¹ Les valeurs et les unités entre parenthèses représentent les valeurs originales signalées par les auteurs ou estimées à l'aide des modèles.

² Valeurs correspondant aux formes alpha et bêta cristallisées, respectivement.

³ Valeur utilisée pour la modélisation.

Sources

Le 2-nitrotoluène est une substance anthropique qui n'est pas présente de manière naturelle dans l'environnement (CIRC, 1996). Il est obtenu par nitration du toluène avec des acides mixtes au cours d'un procédé continu ou discontinu (CIRC, 1996; Dugal, 2005). Le produit d'un procédé discontinu classique est un mélange contenant entre 55 et 60 % de 2-nitrotoluène, entre 3 et 4 % de 3-nitrotoluène et entre 35 et 40 % de 4-nitrotoluène (Dugal, 2005). Le 2-nitrotoluène est également un produit de dégradation du dinitrotoluène ou du trinitrotoluène (TNT), et il peut être rejeté dans l'environnement par les installations qui fabriquent ces produits chimiques (NTP, 2008). Le 2-nitrotoluène a également été détecté dans la fumée de cigarette sans filtre à hauteur de 21,4 ng/cigarette (Hoffmann et Rathkamp, 1970). Toutefois, aucune autre étude ne fait état de la présence de cette substance dans la fumée de cigarette.

D'après les renseignements transmis conformément à l'article 71 de la LCPE (1999), de 100 à 1 000 kg de 2-nitrotoluène ont été importés au Canada en 2006. Cette substance n'est pas fabriquée au Canada (Environnement Canada, 2009a).

Des données antérieures provenant de la Liste intérieure des substances (1984-1986) indiquent que la quantité totale de 2-nitrotoluène importé, fabriqué ou proposé sur le marché canadien au cours de l'année 1986 se situait entre 10 et 100 millions de kilogrammes (Environnement Canada, 1988). La production et l'importation de cette substance au Canada ont largement diminué depuis les années 1980. À l'étranger, l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE, 1994) et l'Environmental Protection Agency des États-Unis (USEPA, 1986-2002) considèrent le 2-nitrotoluène comme étant une substance chimique produite en grande quantité. Les données montrent que l'Europe occidentale a utilisé un total de 87 344 560 kg de 2-nitrotoluène en 2000 (EURAR, 2008). Les tendances récentes indiquent une diminution générale de l'utilisation de cette substance en Europe (EURAR, 2008).

Utilisations

Selon les réponses obtenues en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) et les réponses au questionnaire du Défi (Environnement Canada, 2009a), entre 100 et 1 000 kg de 2-nitrotoluène ont été utilisés au Canada en 2006. La majeure partie a servi à fabriquer des explosifs (Environnement Canada, 2009a). Les utilisations du 2-nitrotoluène au Canada se limiteraient aux applications industrielles.

L'utilisation du 2-nitrotoluène pour l'obtention de produits intermédiaires dans la fabrication d'explosifs, tels les dinitrotoluènes et le TNT, a également été signalée à l'étranger (OECD, 1994; EURAR, 2008). La production de TNT à partir du 2-nitrotoluène a considérablement diminué en Europe occidentale ces dernières années et est désormais considérée comme un procédé rare (EURAR, 2008).

Les publications indiquent que plusieurs autres utilisations du 2-nitrotoluène ont été relevées en dehors du Canada. Cette substance a en effet été utilisée comme produit intermédiaire dans la production de caoutchouc et dans la fabrication de produits agrochimiques, de produits pétrochimiques, de colorants, de pesticides et de produits pharmaceutiques (OECD, 1994).

Bien que le 2-nitrotoluène puisse être employé comme intermédiaire dans la production de pesticides (CIRC, 1996; Dugal, 2005), il n'a jamais été autorisé à cette fin au Canada (courriel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada adressé au Bureau d'évaluation des risques de Santé Canada en 2009; source non citée).

Au Canada, le 2-nitrotoluène n'étant inscrit ni dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques, ni dans la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels, ni dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués, il ne devrait pas être présent dans les produits pharmaceutiques, les produits de santé naturels ou dans les médicaments vétérinaires fabriqués au Canada (courriels de la Direction des produits thérapeutiques, de la Direction des produits de santé naturels et de la Direction des médicaments vétérinaires de Santé Canada adressés au Bureau d'évaluation des risques de Santé Canada en 2009; source non citée). Toutefois, le 2-nitrotoluène peut être présent en quantité infime dans les produits pharmaceutiques importés au Canada, étant donné que l'on sait que cette substance est utilisée comme produit chimique intermédiaire dans la fabrication de produits pharmaceutiques à l'extérieur du Canada (OECD, 1994).

Les utilisations du 2-nitrotoluène recensées au Canada (1984-1986) comprennent l'utilisation à titre de substance limitée à un lieu de fabrication, de produit chimique intermédiaire (organique), de produit chimique organique (spécialité chimique), de combustible ou d'additif pour combustible et de matière explosive. On a également noté qu'il était utilisé dans les produits du pétrole raffiné et du charbon (Environnement Canada, 1988). L'utilisation du 2-nitrotoluène a fortement diminué depuis les années 1980.

Rejets dans l'environnement

Le faible volume d'importation de cette substance au Canada et les renseignements relatifs à ses utilisations montrent que la possibilité de rejet dans l'environnement canadien est peu élevée. En outre, compte tenu du manque de preuves selon lesquelles le 2-nitrotoluène est présent dans les produits de consommation, on ne s'attend pas à un rejet provenant de produits de consommation.

Selon les données recueillies lors d'une étude menée conformément à l'article 71 de la LCPE (1999), une usine canadienne produisant des explosifs a indiqué qu'elle n'avait détecté aucun rejet de 2-nitrotoluène dans l'air. Elle a également affirmé n'avoir détecté aucun rejet dans l'eau ou le sol (Environnement Canada, 2009a). Cette usine utilise un système de traitement visant à minimiser les rejets et à limiter l'exposition environnementale (Environnement Canada, 2009a). D'après les rapports, le 2-nitrotoluène est utilisé de façon non dispersive dans des systèmes fermés (BESC, 2000).

Le 2-nitrotoluène ne figurant ni à l'Inventaire national des polluants (INRP, 2006) ni au Toxic Release Inventory des États-Unis (TRI, 2006), ces sources ne comportent aucune information sur ses rejets.

Devenir dans l'environnement

D'après les propriétés physiques et chimiques du 2-nitrotoluène (tableau 2), les résultats de la modélisation de fugacité de niveau III (tableau 3) semblent indiquer que cette substance devrait demeurer principalement dans l'air, l'eau et le sol, selon le milieu où elle est rejetée. Les résultats provenant du modèle pKadB (ACD, 2005) indiquent que la substance ne devrait pas s'ioniser dans l'eau.

Tableau 3. Résultats des prévisions du modèle de fugacité de niveau III (EQC, 2003) pour le 2-nitrotoluène

Substance rejetée dans :	Fraction de la substance se répartissant dans chaque milieu (%)			
	Air	Eau	Sol	Sédiments
l'air (100 %)	77	15	8	0,08
l'eau (100 %)	3	96	0,4	0,6
le sol (100 %)	7	5	94	0

Persistance et potentiel de bioaccumulation

Persistance dans l'environnement

L'étude expérimentale de la réaction du 2-nitrotoluène avec les radicaux hydroxyles a révélé que sa demi-vie était de 23 jours (Meylan et Howard, 1993). Le spectre d'absorption ultraviolet du 2-nitrotoluène se situant dans la partie visible du spectre lumineux (>295 nm), il est possible qu'une photolyse directe se produise dans des

conditions troposphériques (BUA, 1989). Nojima et Kanno (1977) ont constaté une dégradation de 79 % du 2-nitrotoluène dans l'air lors d'une exposition à la lumière (>300 nm) pendant 5 heures. La photoréaction du 2-nitrotoluène dans l'air produit du 2-méthyl-6-nitrophénol et du 2-méthyl-4-nitrophénol.

Le tableau 4a présente des données empiriques tirées d'un essai de biodégradation immédiate (MITI, 1992) qui indique une biodégradation de 0,5 % du 2-nitrotoluène sur une période de 14 jours. La demi-vie dans l'eau serait donc supérieure à 182 jours (6 mois) et, en conséquence, la substance est considérée comme persistante dans ce milieu.

Tableau 4a. Données empiriques sur la dégradation du 2-nitrotoluène

Milieu	Processus du devenir	Valeur pour la dégradation	Paramètre et unités de la dégradation	Référence
Eau	Biodégradation	0,50	Biodégradation (% en 14 jours)	MITI, 1992
Eau	Biodégradation	18	Biodégradation en microcosme stérile (% en 36 jours)	Toze et Zappia, 1999
		58	Biodégradation en microcosme stérile (% en 36 jours)	
Eau	Biodégradation	>>4	Inoculums non adaptés (demi-vie; semaines)	Canton <i>et al.</i> , 1985
		1-2	Inoculum adapté (demi-vie; semaines)	
Boues résiduaires	Biodégradation	2	Organismes adaptés, biodégradation totale (semaines)	Struijs et Stoltenkamp, 1986
Boues résiduaires	Biodégradation	42,8	DBO _{10j} (%)	BUA, 1989
		82,7	DBO _{20j} (%)	

DBO_x : Demande biologique en oxygène sur x jours

Dans une étude en microécosystème visant à déterminer la capacité des microorganismes à dégrader des composés tels le 2-nitrotoluène, Toze et Zappia (1999) ont constaté une diminution de 18 % de la concentration de cette substance dans un microécosystème stérile et une diminution de 58 % dans un microécosystème non stérile, sur une période d'incubation de 36 jours. Au 20^e jour, le 2-nitrotoluène avait atteint une concentration stable à la fois dans le microécosystème stérile et le microécosystème non stérile. Par la suite, la diminution observée a été faible et, au 35^e jour, le 2-nitrotoluène n'avait pas été totalement éliminé des deux microécosystèmes. Les chercheurs ont avancé l'hypothèse d'une concentration inhibitrice d'un métabolite secondaire ou la déplétion d'un nutriment essentiel.

Certains essais de biodégradation montrent que le 2-nitrotoluène commence à se dégrader après une période d'acclimatation. Canton *et al.* (1985) ont étudié la biodégradabilité du

2-nitrotoluène en suivant la méthode élaborée par Pitter (1976), utilisant à la fois des inoculums adaptés et non adaptés. Ils ont constaté une demi-vie d'une à deux semaines dans le premier cas et une demi-vie bien supérieure à quatre semaines dans le deuxième. Ces résultats indiquent que le composé visé ne peut se biodégrader dans ce type d'essai sans que les inoculums ne soient adaptés.

Struijs et Stoltenkamp (1986) ont modifié la méthode d'essai décrite par Pitter (1976) et ont utilisé un mélange de boues de station d'épuration et de boues fluviales. Les boues ont été exposées à une quantité croissante de 2-nitrotoluène pendant une période de 21 jours, et, au bout de deux semaines, la biodégradation était quasi totale.

D'autres essais du BUA (1989) démontrent que le 2-nitrotoluène est biodégradable dans une culture bactérienne mixte adaptée, provenant des boues d'une station d'épuration expérimentale des eaux industrielles et collectives. Ils ont mis en évidence une demande biologique en oxygène (DBO_{10j} et DBO_{20j}) de 42,8 % et de 82,7 %, respectivement, fondée sur une demande chimique en oxygène théorique de 1 635,04 mg/g de nitrotoluène.

Robertson *et al.* (1992) ont démontré que les cellules de *Pseudomonas* sp. JS150 et de *P. putida* F1 cultivées en présence de toluène transforment le 2-nitrotoluène en alcool 2-nitrobenzylique. Les cellules de *Pseudomonas* sp. JS42 cultivées en présence de 2-nitrotoluène utilisent quant à elles cette substance comme unique source de carbone, de nitrogène et d'énergie et rejettent du nitrite (Haigler *et al.*, 1994; Paraless *et al.*, 1996, 1998).

Les études montrent également que la photodégradation (abiotique) du 2-nitrotoluène peut se produire rapidement (demi-vie $\ll 1$ jour) dans les eaux naturelles en présence de substances humiques (Simmons et Zepp, 1986). Dans le rapport d'évaluation des risques de l'Union européenne (EURAR 2008), on estime à 24 jours la demi-vie moyenne de cette substance lors de sa photolyse dans une colonne d'eau, en tenant compte du fait que la lumière du soleil ne pénètre que les premiers mètres des eaux de surface. En ce qui concerne la dégradation du 2-nitrotoluène dans l'air, celle-ci est susceptible de produire du 2-méthyl-6-nitrophénol et du 2-méthyl-4-nitrophénol.

Pour étoffer les données expérimentales disponibles sur la dégradation du 2-nitrotoluène, une méthode du poids de la preuve reposant sur des relations quantitatives structure-activité (RQSA) [Environnement Canada, 2007] a aussi été utilisée avec les modèles de dégradation présentés au tableau 4b. Étant donné l'importance écologique du milieu aquatique, le fait que la plupart des modèles disponibles s'appliquent à l'eau et que le 2-nitrotoluène devrait être libéré dans ce milieu, on a principalement étudié la biodégradation dans l'eau. Le 2-nitrotoluène ne contient pas de groupements fonctionnels susceptibles d'être hydrolysés. Le tableau 4b résume les prévisions des modèles RQSA disponibles en ce qui concerne la dégradation dans divers milieux naturels.

Tableau 4b. Données modélisées sur la dégradation du 2-nitrotoluène

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
Air			
Oxydation atmosphérique	AOPWIN, 2000	$t_{1/2} = 13,85$ jours	>2
Réaction avec l'ozone	AOPWIN, 2000	s.o. ¹	s.o.
Eau			
Hydrolyse	HYDROWIN, 2000	s.o. ¹	s.o.
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2000 Sous-modèle 3 : enquête d'expert (biodégradation ultime)	2,65 ² « se biodégrade rapidement »	<182
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2000 Sous-modèle 4 : enquête d'expert (biodégradation primaire)	3,47 ² « se biodégrade rapidement »	<182
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2000 Sous-modèle 5 : MITI probabilité linéaire	0,19 ³ « se biodégrade lentement »	≥182
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2000 Sous-modèle 6 : MITI, probabilité non linéaire	0,04 ³ « se biodégrade très lentement »	≥182
Biodégradation (aérobie)	TOPKAT, 2004 Probabilité	0,021 ³ « se biodégrade très lentement »	≥182
Biodégradation (aérobie)	CATABOL ©2004-2008 % DBO	% DBO = 0 « se biodégrade très lentement »	≥182

Abréviations : DBO, demande biologique en oxygène; MITI, Ministry of International Trade and Industry, Japon; s.o., sans objet; $t_{1/2}$, demi-vie.

¹ Le modèle ne précise pas d'estimation pour ce type de structure.

² Le résultat s'exprime par une valeur numérique de 0 à 5.

³ Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

Dans l'air, la demi-vie prévue par oxydation atmosphérique de 13,85 jours (tableau 4b) et la valeur expérimentale de 23 jours (Meylan et Howard, 1993) indiquent que le 2-nitrotoluène s'oxyde probablement lentement. On pense qu'il ne réagit pas dans l'atmosphère avec d'autres composés photooxydants comme l'ozone. Toutefois, on a démontré que cette substance se dégradait par réaction photolytique à la lumière du soleil (demi-vie < 5 heures). Sa demi-vie inférieure à 5 heures permet de conclure que le 2-nitrotoluène n'est pas persistant dans l'air.

En l'absence de groupements fonctionnels réactifs, l'hydrolyse du 2-nitrotoluène est peu probable (demi-vie > 50 ans) [Rippen, 1989].

Les résultats des sous-modèles BIOWIN (2000) 5 et 6 (probabilité linéaire et non linéaire du MITI) indiquent que la biodégradation est lente et que la demi-vie dans l'eau serait

supérieure ou égale à 182 jours. Les résultats du sous-modèle BIOWIN (2000) 4 (biodégradation primaire) révèlent que la substance a une demi-vie primaire inférieure à 182 jours. Les résultats des sous-modèles BIOWIN (2000) 3 et 4 (biodégradation primaire et ultime) révèlent que la substance a une demi-vie primaire inférieure à 182 jours. Les prévisions des modèles CATABOL (©2004–2008) et TOPKAT (2004), qui donnent une demi-vie supérieure ou égale à 182 jours, concernent tous les domaines de ces deux modèles et sont donc considérées comme étant les plus fiables. Elles semblent indiquer une biodégradation très lente. Par conséquent, étant donné que les sous-modèles BIOWIN (2000) 5 et 6 et les modèles CATABOL (©2004-2008) et TOPKAT (2004) font tous état de la persistance du 2-nitrotoluène, la plupart des données modélisées montrent que la demi-vie de biodégradation de cette substance est supérieure ou égale à 182 jours dans l'eau. La présence de la structure *N*-nitroso dans le 2-nitrotoluène constitue une preuve supplémentaire, car ces caractéristiques structurales sont typiques des produits chimiques persistants.

Les essais de biodégradation en laboratoire montrent que la dégradation du 2-nitrotoluène ne débute qu'après une période d'acclimatation; c'est-à-dire que ce processus ne peut avoir lieu qu'à la suite d'une exposition prolongée à la substance et de l'adaptation de l'inoculum. L'exposition prolongée de la flore microbienne étant peu probable en raison du caractère changeant des conditions qui règnent dans les eaux de surface ambiantes (Environnement Canada, 2008), les données empiriques indiquent que la biodégradation sera probablement lente (demi-vie \geq 182 jours) dans des conditions environnementales normales.

Même s'il y a des preuves de dégradation photolytique rapide dans l'eau, les produits provenant de la dégradation du nitrophénol méthylé ne devraient pas être facilement biodégradables et ils présentent un potentiel modéré de toxicité pour les organismes aquatiques - comme le 2-nitrotoluène lui-même (voir par exemple, OCDE, 1994). Par conséquent, au moment d'évaluer la persistance du 2-nitrotoluène, on a accordé le plus de poids aux preuves d'une lente biodégradation de la substance même.

On a utilisé le modèle de transport et de persistance de niveau III (TaPL3) (TaPL3, 2000) pour estimer la distance de transport caractéristique (DTC), définie comme la distance maximale parcourue dans l'air par 63 % de la substance. Beyer *et al.* (2000) ont proposé que des DTC de plus de 2 000 km représentent le potentiel élevé de transport atmosphérique à grande distance (PETGD), celles de 700 km à 2 000 km représentent le modéré, et de celles de moins de 700 km représentent le faible. D'après une estimation de la DTC de 3 198 km, le potentiel de transport atmosphérique à grande distance du 2-nitrotoluène est considéré comme élevé. Cela signifie que d'après ce modèle, le 2-nitrotoluène peut faire l'objet d'un transport atmosphérique jusque dans des régions éloignées comme l'Arctique.

Le modèle de dépistage de l'OCDE (LTRP POP) peut être utilisé pour identifier les produits chimiques à fort potentiel de persistance et de transport à grande distance (Scheringer *et al.*, 2006). Le modèle de l'OCDE est un modèle global qui compartimente la terre en air, eau et sol. Ce modèle est « orienté vers le transport » plutôt que vers une

« cible », car il identifie simplement la DTC sans préciser l'endroit où une substance peut être transportée en particulier (Fenner *et al.*, 2005). Klasmeier *et al.* (2006) ont laissé entendre qu'un seuil de 5 098 km, basé sur l'estimation de la DTC du modèle pour le PCB-180, permettrait d'identifier des substances ayant un fort potentiel de transport à grande distance. Le PCB-180 a été détecté dans des régions éloignées. La DTC calculée pour le 2-nitrotoluène à l'aide du modèle de l'OCDE est de 2 279 km, ce qui indique que le 2-nitrotoluène présente un potentiel important de transport dans l'air mais qu'il se situe sous la limite suggérée par Klasmeier *et al.* (2006) pour les polluants mondiaux. Le modèle de dépistage de l'OCDE permet également de calculer l'efficacité du transfert (ET), qui correspond au pourcentage du flux des émissions vers l'atmosphère déposé à la surface (eau et sol) dans une région éloignée ($ET = D/E \times 100$, où E est le flux des émissions vers l'atmosphère et D, le flux du dépôt sur les milieux en surface dans une région cible). L'ET calculée du 2-nitrotoluène était de 0,00106 %, ce qui est supérieur à la limite de 0,000465 % (PCB-28) établie pour les substances de référence du modèle dont on sait de manière empirique qu'elles sont déposées de l'air sur le sol ou dans l'eau. La faible ET signifie que même si le 2-nitrotoluène a le potentiel de se déplacer sur de grandes distances dans l'atmosphère, il est peu probable qu'il se dépose sur la surface de la Terre dans quelque région éloignée que ce soit.

En outre, les valeurs de $\log K_{oa}$ (5,3) et de $\log K_{ae}$ (-3,29) pour le 2-nitrotoluène portent également à croire qu'il aura un faible potentiel de contamination de l'Arctique (PCA) s'il est examiné à l'aide des parcelles de partage chimique décrites par Wania (2003, 2006).

D'après les données empiriques et modélisées (consulter les tableaux 4a et 4b), le 2-nitrotoluène satisfait aux critères de persistance dans l'air, dans l'eau, dans le sol et dans les sédiments (demi-vie dans l'air égale ou supérieure à 2 jours, demi-vies dans le sol et dans l'eau égales ou supérieures à 182 jours, et demi-vie dans les sédiments égale ou supérieure à 365 jours), énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Potentiel de bioaccumulation

Les valeurs expérimentales du $\log K_{oe}$ pour le 2-nitrotoluène (voir le tableau 2 ci-dessus) laissent entendre que cette substance chimique est peu bioaccumulable dans le biote.

Le tableau 5a présente les valeurs empiriques du facteur de bioconcentration (FBC) chez les poissons. Les études ont démontré que le FBC du 2-nitrotoluène se situe entre 4,4 et 29,9 (tableau 5a).

Tableau 5a. Données empiriques sur la bioaccumulation du 2-nitrotoluène

Organisme d'essai	Paramètre	Valeur (poids humide en L/kg)	Référence
Carpe commune (<i>Cyprinus carpio</i>)	FBC	6,6-29,9	MITI, 1992

Organisme d'essai	Paramètre	Valeur (poids humide en L/kg)	Référence
Guppy (<i>Poecilia reticulata</i>)	FBC	19	Deneer <i>et al.</i> , 1987
		20	Canton <i>et al.</i> , 1985
Cyprin doré (<i>Carassius auratus</i>)	FBC	4,4	Wang <i>et al.</i> , 1999

Bien qu'il existe quelques données expérimentales sur le FBC du 2-nitrotoluène, une méthode prédictive a été appliquée au moyen de modèles des facteurs de bioaccumulation (FBA) et de bioconcentration, comme l'illustre le tableau 5b. Les valeurs de bioaccumulation d'Arnot et Gobas, obtenues par modélisation cinétique, ne prennent pas en compte le potentiel de transformation métabolique associé à la substance. Selon le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000), une substance est bioaccumulable si ses facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration sont supérieurs ou égaux à 5000. Toutefois, le calcul des facteurs de bioaccumulation est la mesure préconisée pour évaluer le potentiel de bioaccumulation des substances. En effet, le facteur de bioconcentration ne prend pas en compte de manière adéquate le potentiel de bioaccumulation des substances par l'alimentation, lequel est un facteur majeur pour les substances dont le $\log K_{oe}$ est supérieur à $\sim 4,0$ (Arnot et Gobas, 2003).

Tableau 5b. Prévisions des FBA et des FBC chez les poissons pour le 2-nitrotoluène

Organisme d'essai	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	Référence
Poisson	FBA	13,3	Arnot et Gobas, 2003 (niveau trophique intermédiaire du FBA)
Poisson	FBC	11,1	Arnot et Gobas, 2003 (niveau trophique intermédiaire du FBC)
Poisson	FBC	81,7	OASIS Forecast, 2005
Poisson	FBC	15,3	BCFWIN, 2000

Les valeurs de bioaccumulation modélisées n'ont pas à tenir compte du potentiel de transformation métabolique des substances dont le $\log K_{oe}$ est inférieur à 4,5, étant donné que l'absorption se fait principalement par les branchies et que le métabolisme par l'intestin est, par conséquent, insignifiant. Selon les études, le $\log K_{oe}$ du 2-nitrotoluène est de 2,3. Ainsi, bien que le métabolisme n'ait pas été pris en compte pour le 2-nitrotoluène, cela n'aurait pas beaucoup d'incidence sur la conclusion relative à la bioaccumulation.

D'après les données empiriques disponibles, le potentiel de bioaccumulation du 2-nitrotoluène devrait être faible. Le modèle modifié du FBA de Gobas pour le niveau trophique intermédiaire chez les poissons a estimé le FBA à 13,3 L/kg, ce qui indique que le 2-nitrotoluène ne présente aucun potentiel de bioconcentration ou de bioamplification dans les tissus des poissons et dans les réseaux trophiques. Les résultats des calculs du

modèle des FBC fournissent une preuve additionnelle qui appuie le faible potentiel de bioconcentration de cette substance.

D'après les valeurs empiriques et celles obtenues par modélisation cinétique, le 2-nitrotoluène ne satisfait pas au critère de bioaccumulation (FBA ou FBC $\geq 5\ 000$) énoncé dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

La démarche suivie dans cette évaluation consistait à examiner les renseignements scientifiques disponibles et à tirer des conclusions en appliquant la méthode du poids de la preuve et en tenant compte du principe de prudence requis par la LCPE (1999). Les éléments de preuve pris en compte comprenaient les résultats d'un calcul du quotient de risque prudent ainsi que des renseignements sur la persistance, la bioaccumulation, la toxicité, les sources et le devenir de la substance dans l'environnement.

Tel qu'il a été indiqué précédemment, le 2-nitrotoluène pourrait persister dans l'eau, le sol et les sédiments, mais il ne répond pas aux critères de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000). Le faible volume d'importation de cette substance au Canada et les renseignements relatifs à ses utilisations montrent que la possibilité de rejet dans l'environnement canadien est peu élevée. Cependant, une fois dans l'environnement, le 2-nitrotoluène se retrouverait principalement dans l'eau et dans l'air.

Les données expérimentales et modélisées, relatives aux effets sur l'environnement, sont présentées dans les tableaux 6a et 6b, respectivement. Les données sur la toxicité montrent que le 2-nitrotoluène représente généralement un danger modéré pour les organismes aquatiques.

Tableau 6a. Données empiriques sur la toxicité du 2-nitrotoluène pour les organismes aquatiques

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Guppy (<i>Poecilia reticulata</i>)	Toxicité aiguë (96 h)	CL ₅₀	30,1	Ramos <i>et al.</i> , 1998
	Toxicité aiguë (24 h)	CL ₅₀	29	Canton <i>et al.</i> , 1985
	Toxicité chronique (14 jours)	CL ₅₀	32,9	Deneer <i>et al.</i> , 1987
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	Toxicité aiguë (96 h)	CL ₅₀	37,1	Bailey et Spanggard, 1983; Liu <i>et al.</i> , 1983
Medaka (<i>Oryzias latipes</i>)	Toxicité aiguë (48-96 h)	CL ₅₀	7,0	Canton <i>et al.</i> , 1985
	Toxicité aiguë (48 h)	CL ₅₀	86	Yoshioka <i>et al.</i> , 1986
	Toxicité chronique (28 jours)	CL ₅₀	9,4	Canton <i>et al.</i> , 1985

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
	Toxicité chronique (28 jours)	CSEO (mortalité et comportement)	1,9	
<i>Daphnia magna</i>	Toxicité aiguë (48 h)	CL ₅₀	5,4	Canton <i>et al.</i> , 1985
	Toxicité aiguë (24 h)	CE ₅₀	16	Bringmann et Kühn, 1977
	Toxicité semi-chronique (durée de l'étude non précisée)	CSEO	0,5	Canton <i>et al.</i> , 1985
	Toxicité chronique (21 jours)	CMEO (taille et croissance)	9,9	Deneer <i>et al.</i> , 1989
	Toxicité aiguë (48 h)	CE ₅₀	10,9	
	Toxicité aiguë (24 h)	CE ₅₀	13,2	Ramos <i>et al.</i> , 1998
	Toxicité aiguë (48 h)	CE ₅₀	12,3	Ramos <i>et al.</i> , 1998
<i>Algues (Chlorella pyrenoidosa)</i>	Toxicité aiguë (96 h)	CE ₅₀	47,5	Deneer <i>et al.</i> , 1987
	Toxicité aiguë (72 h)	CE ₅₀	22	Ramos <i>et al.</i> , 1999
	Toxicité chronique (72 h)	CSEO	4,4	Ramos <i>et al.</i> , 1999
	Toxicité chronique (72 h)	LOEC	8,7	
<i>Algues (Chlorella pyrenoidosa)</i>	Toxicité aiguë (96 h)	CE ₅₀	47,5	Deneer <i>et al.</i> , 1987
	Toxicité aiguë (72 h)	CE ₅₀	22	Ramos <i>et al.</i> , 1999
	Toxicité aiguë (72 h)	CSEO	4,4	Ramos <i>et al.</i> , 1999
Microorganismes	Toxicité aiguë (24 h)	CE ₅₀ (inhibition de la multiplication cellulaire)	100	Bringmann et Kühn, 1977
Microorganisme (<i>Tetrahymena pyriformis</i>)	Toxicité aiguë (40 h)	CI ₅₀	1,82	Schultz, 1999

Abréviations : CE₅₀ (concentration efficace moyenne), concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet sublétalement toxique chez 50 % des organismes d'essai; CI₅₀ (concentration d'inhibition de la croissance), concentration d'une substance qu'on estime susceptible d'inhiber la croissance de 50 % des cellules d'essai; CL₅₀ (concentration létale médiane), concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai; CMEO (concentration minimale avec effet observé), concentration la plus faible d'une substance causant des effets statistiquement significatifs par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité; CSEO (concentration sans effet observé), concentration la plus élevée ne causant pas d'effet statistiquement significatif par rapport aux témoins dans un essai de toxicité.

Tableau 6b. Données modélisées sur la toxicité du 2-nitrotoluène pour les organismes aquatiques

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Poisson	Toxicité aiguë (96 h)	CL ₅₀	6,6	TOPKAT, 2004
			51,2	ECOSAR, 2004
			18,8	AIES, 2003-2005
			53,3	ASTER, 1999
Poisson	Toxicité chronique (14 jours)	CL ₅₀	52,04	ECOSAR, 2004
Mysis effilée	Toxicité aiguë (96 h)	CL ₅₀	39,5	ECOSAR, 2004
<i>Daphnie</i>	Toxicité aiguë (48 h)	CE ₅₀	30,4	ECOSAR, 2004
			27,3	TOPKAT, 2004
<i>Daphnie</i>	Toxicité chronique (16 jours)	CE ₅₀	3,7	ECOSAR, 2004
Algues	Toxicité aiguë (96 h)	CE ₅₀	17	ECOSAR, 2004
Microorganismes	Toxicité aiguë	CI ₅₀	1,95-3,45	Castillo-Garit <i>et al.</i> , 2008
Microorganismes	Toxicité aiguë (15 min)	CE ₅₀	6,16-10,0	Duchowicz <i>et al.</i> , 2008

Abréviations : CE₅₀ (concentration efficace moyenne), concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet sublétalement toxique chez 50 % des organismes d'essai; CI₅₀ (concentration d'inhibition de la croissance), concentration d'une substance qu'on estime susceptible d'inhiber la croissance de 50 % des cellules d'essai; CL₅₀ (concentration létale médiane), concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai.

On n'a trouvé aucune étude acceptable concernant les effets du 2-nitrotoluène sur l'environnement dans d'autres milieux que l'eau et les sédiments.

Aucune donnée sur les concentrations de cette substance dans l'eau au Canada n'a été retracée; par conséquent, une approche de modélisation a permis d'estimer les concentrations dans l'environnement.

Étant donné que le 2-nitrotoluène est utilisé dans un cadre industriel et qu'on prévoit des rejets de cette substance dans l'eau, le pire des scénarios de rejets industriels est utilisé pour estimer la concentration de la substance dans l'eau à l'aide de l'outil d'exposition générique industriel - milieu aquatique (Industrial Generic Exposure Tool - Aquatic, ou IGETA) d'Environnement Canada (2009b). Le scénario est prudent, c'est-à-dire qu'il suppose que la quantité totale de la substance employée dans l'industrie canadienne n'est utilisée que par une seule installation industrielle sur un petit site hypothétique. Il suppose également que les pertes dans les égouts sont élevées et qu'elles représentent 5 % de la quantité totale provenant du nettoyage de contenants de produits chimiques et d'équipement de traitement. Le scénario présume en outre que les rejets se produisent

250 jours par an, habituellement pour les petites et moyennes installations, et qu'ils sont acheminés vers une usine de traitement des eaux usées avec un taux d'élimination de zéro pour la substance. Lorsque les eaux réceptrices sur un site aussi petit sont mélangées à l'effluent de l'usine de traitement, le flux réel ou équivalent est généralement de $0,4 \text{ m}^3/\text{seconde}$. D'après les hypothèses susmentionnées, l'utilisation industrielle d'une quantité totale de $1\,000 \text{ kg/an}$ de la substance donne une concentration aquatique de $0,006 \text{ mg/L}$ (Environnement Canada, 2009b). Des renseignements détaillés concernant les données utilisées pour estimer cette concentration et les résultats obtenus par le modèle sont proposés dans le rapport d'Environnement Canada (2009b).

Une valeur prudente de la concentration estimée sans effet (CESE) a également été déterminée à partir de la valeur de toxicité la plus basse relevée parmi les mesures présentées dans le tableau 6a pour les poissons, les invertébrés, les algues et les microorganismes : une CL_{50} de 40 heures pour le microorganisme (*Tetrahymena pyriformis*) de $1,82 \text{ mg/L}$. Cette valeur a été définie comme valeur de toxicité critique, puis divisée par un facteur d'évaluation de 100 (pour tenir compte de certaines incertitudes liées à l'extrapolation de la toxicité aiguë à la toxicité chronique et de l'extrapolation de la valeur de la CE_{50} constatée en laboratoire à une valeur sans effet sur le terrain.) On a ainsi obtenu une CESE de $0,054 \text{ mg/L}$, valeur au moins dix fois moins élevée que les valeurs empiriques relatives aux effets chroniques.

Le quotient de risque prudent (CEE/CESE) de $0,11$ ($0,006/0,054$) qui en résulte indique qu'il est peu probable que les expositions soient suffisamment élevées pour être nocives aux organismes aquatiques. Étant donné que la majorité des rejets de cette substance seraient émis dans l'eau et que les résultats de la modélisation de la fugacité montrent que la majeure partie de la substance rejetée dans l'eau restera dans ce milieu, il est peu probable que des organismes d'autres sites ou d'autres milieux que l'eau y soient exposés.

Il est donc peu probable que le 2-nitrotoluène ait des effets écologiques nocifs au Canada.

Incertitudes dans l'évaluation des risques pour l'environnement

Il importe de souligner que la conclusion relative au quotient de risque a été formulée malgré les hypothèses prudentes élaborées en réponse aux incertitudes découlant de la présente évaluation. Un doute important est lié au manque de données empiriques sur les concentrations environnementales au Canada, lequel a été traité en prédisant des concentrations raisonnables pour la pire éventualité dans l'eau à l'aide d'un modèle d'exposition industrielle.

Il existe des incertitudes liées à l'utilisation des modèles RQSA pour estimer la persistance et la bioaccumulation. Aussi, bien que l'incertitude des prévisions soit atténuée par la structure relativement simple du 2-nitrotoluène, ces problèmes de précision ont conduit à se fonder sur les données empiriques disponibles pour tirer les conclusions relatives au potentiel de persistance et de bioaccumulation.

L'interprétation des données empiriques sur la dégradation dans l'eau n'a pas été simple. Le danger que représentent les produits de la dégradation par photolyse étant probablement semblable à celui du 2-nitrotoluène lui-même et étant donné la nécessité d'une période prolongée d'acclimatation avant qu'une biodégradation importante n'ait lieu, on a conclu que le 2-nitrotoluène était une substance persistante aussi bien dans l'eau que dans le sol et les sédiments.

Par ailleurs, en ce qui concerne l'écotoxicité, le comportement de répartition prévu du 2-nitrotoluène montre que les données disponibles sur les effets ne permettent pas d'évaluer comme il se doit l'importance du sol et des sédiments comme milieu d'exposition.

Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine au Canada

Évaluation de l'exposition

Milieux naturels et nourriture

Les expositions potentielles au Canada devraient se limiter aux applications industrielles (Environnement Canada, 2009a). Les publications scientifiques ne comportent aucune donnée empirique sur les concentrations de 2-nitrotoluène relevées dans les milieux naturels (c'est-à-dire l'air, l'eau, le sol et les sédiments) au Canada. En réponse à l'enquête réalisée en vertu de l'article 71, une entreprise a indiqué qu'aucun rejet de 2-nitrotoluène émanant de son installation n'avait été détecté dans l'air (Environnement Canada, 2009a). Elle a également précisé qu'aucun rejet n'avait été observé dans l'eau ou le sol (Environnement Canada, 2009a).

À l'étranger, le 2-nitrotoluène a principalement été détecté aux alentours des usines de fabrication de produits chimiques dans lesquelles il est utilisé ou fabriqué. Par le passé, il a été détecté dans l'air ambiant (Pellizzari, 1978; ministère de l'Environnement du Japon, 2004), l'eau potable (Zoeteman, 1980), les eaux de surface (Meijers et van Der Leer, 1976; Zoeteman *et al.*, 1980; Van De Meent *et al.*, 1986; Feltes *et al.*, 1990; Mussmann *et al.*, 1994; Götz *et al.*, 1998; ministère de l'Environnement du Japon, 2004), l'eau souterraine (Duguet *et al.*, 1988; Mussmann *et al.*, 1994; Hilmi *et al.*, 1999; Best *et al.*, 2001), le sol (Hilmi *et al.*, 1999), les sédiments (ministère de l'Environnement du Japon, 2004) et les eaux industrielles (Howard *et al.*, 1976; Spanggord *et al.*, 1982a; Swaminathan *et al.*, 1987; Kozawa *et al.*, 1992; Mussmann *et al.*, 1994; OECD, 1994; Stangroom *et al.*, 1998). Les données de surveillance révèlent que l'ensemble de la population peut être exposée au 2-nitrotoluène par inhalation de l'air ambiant ou ingestion de l'eau potable à proximité des sites de production (HSDB, 2009).

Toutefois, la pertinence de ces études de suivi est limitée, car elles sont anciennes, ont été effectuées ailleurs qu'au Canada et concernent principalement des sources ponctuelles. On a donc utilisé ChemCAN, un modèle d'exposition environnementale adapté au Canada, pour prédire les concentrations de 2-nitrotoluène dans les milieux naturels en

fonction de la quantité de substance utilisée au pays (ChemCAN, 2003). Il s'est avéré que l'absorption provenant de l'air, de l'eau potable et du sol était négligeable. En outre, l'utilisation du 2-nitrotoluène au Canada et en Europe a diminué ces dernières années (Environnement Canada, 1988, 2009a; EURAR, 2008).

Aucune donnée n'a été relevée au Canada ou ailleurs sur la présence de 2-nitrotoluène dans les aliments et les boissons. Cette substance n'est probablement pas présente dans ces produits. Le 2-nitrotoluène n'a pas non plus été détecté dans la composition des matériaux d'emballage alimentaire (courriel de la Direction des aliments de Santé Canada adressé à la Division des substances existantes de Santé Canada en 2009; source non citée).

Au Canada, le 2-nitrotoluène est principalement utilisé dans l'industrie de la fabrication des explosifs. Étant donné les utilisations relevées et l'absence de données de surveillance pertinentes, aucune estimation de l'absorption dans les milieux naturels n'a été calculée, mais on pense que celle-ci est négligeable.

On accorde une confiance modérée à élevée à la caractérisation de l'exposition dans les milieux naturels. Il existe une incertitude en raison du peu de données disponibles sur les concentrations de 2-nitrotoluène dans les milieux naturels canadiens, mais, au regard des volumes utilisés et des utilisations constatées, l'exposition au 2-nitrotoluène dans les milieux naturels et par l'alimentation est improbable.

Exposition par l'intermédiaire des produits de consommation

Il est improbable que l'utilisation de produits de consommation soit une source d'exposition au 2-nitrotoluène. Aucune déclaration soumise en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) ne révèle la présence de 2-nitrotoluène dans les produits de consommation au Canada (Environnement Canada, 2009a). Cette substance n'a pas non plus été détectée dans les produits de consommation en Europe et, par conséquent, on estime que les consommateurs n'y sont pas exposés (EURAR, 2008). Une seule source conclut à la présence non intentionnelle de 2-nitrotoluène dans le matériel d'artiste, le mastic, l'émaillage, les produits de préservation du bois et les nettoyants pour pinceaux, en tant que résidu de fabrication (SRD, 2004). Toutefois, aucune autre étude n'est venue confirmer cette constatation.

Comme il est peu probable que le 2-nitrotoluène soit présent dans les produits de consommation, l'exposition par l'intermédiaire de ces produits n'a pas été définie, et on estime que les produits de consommation ne représentent pas une source d'exposition de l'ensemble de la population canadienne.

Évaluation des effets sur la santé

L'annexe 1 présente un aperçu de la base de données toxicologiques pour le 2-nitrotoluène.

Se fondant sur les études réalisées sur des animaux de laboratoire, la Commission européenne a défini le 2-nitrotoluène comme substance cancérigène de catégorie 2 (« Peut provoquer le cancer ») (ESIS, 2008; EURAR, 2008). Puis, en vertu de sa nouvelle réglementation sur la classification, l'étiquetage et l'emballage (Règlement [CE] n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil, dit règlement CLP, Commission européenne, 2009), elle a classé le 2-nitrotoluène parmi les substances cancérigènes de catégorie 1B (« Peut provoquer le cancer »). Ces classifications établies par la Commission européenne (ESIS, 2008; Commission européenne, 2009) sont fondées sur des essais biologiques de cancérigénicité, publiés par le National Toxicology Program (NTP, 2002). Le comité d'experts qui a rédigé le rapport sur les substances cancérigènes (Report on Carcinogens) s'est fondé sur ces mêmes essais biologiques pour classer le 2-nitrotoluène parmi les substances soupçonnées d'être cancérigènes pour l'homme (« reasonably anticipated to be a human carcinogen ») [NTP, 2007]. Compte tenu des résultats des essais biologiques de cancérigénicité menés pendant deux ans, le NTP a conclu qu'il existait des preuves claires de la cancérigénicité du 2-nitrotoluène chez les rats et les souris mâles et femelles (NTP, 2002, 2008). Avant que ces essais biologiques ne soient publiés par le NTP (2002), le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé les nitrotoluènes, dont le 2-nitrotoluène, dans le groupe 3 (« inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme »), considérant que les preuves de la cancérigénicité des nitrotoluènes pour l'être humain étaient insuffisantes, que les preuves de la cancérigénicité du 2-nitrotoluène pour les animaux de laboratoire étaient limitées et que les preuves de la cancérigénicité du 3-nitrotoluène et du 4-nitrotoluène pour les animaux de laboratoire étaient insuffisantes (CIRC, 1996). Les études sur le 2-nitrotoluène utilisées dans le cadre de la présente évaluation sont résumées ci-après et présentées de façon plus détaillée à l'annexe 1.

Les recherches ont révélé l'apparition de tumeurs dans les poumons, les tissus mésothéliaux, la peau (tissus sous-cutanés), les glandes mammaires, le foie, le gros intestin et le système circulatoire des rongeurs exposés au 2-nitrotoluène par voie orale (alimentation). Une étude de badigeonnage sur la peau des souris a également démontré que le 2-nitrotoluène était une substance faiblement initiatrice de tumeurs cutanées. On n'a trouvé aucun essai biologique de cancérigénicité par inhalation.

Le NTP a réalisé un essai biologique de cancérigénicité sur les rongeurs d'une durée deux ans (NTP, 2002), après que des études menées pendant 13 et 26 semaines (NTP, 1992, 1996) ont confirmé les effets cancérigènes du 2-nitrotoluène chez le rat (NTP, 2008). Dans l'étude de 13 semaines (NTP, 1992), on a administré du 2-nitrotoluène à des rats F344/N mâles et femelles par voie alimentaire (nourriture à volonté) à raison de 0, 625, 1 250, 2 500, 5 000 ou 10 000 mg/kg (soit 0, 56, 98, 178, 383 ou 696 mg/kg de poids corporel [kg p.c.] par jour pour les mâles et 0, 55, 102, 190, 382 ou 779 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) [EURAR, 2008; NTP, 2008]. Cette exposition n'a eu aucun effet sur la survie. On a constaté une incidence accrue de mésothéliomes et d'hyperplasie des cellules mésothéliales de la tunique vaginale des testicules chez les mâles des groupes auxquels on a administré 178 et 696 mg/kg p.c. par jour, respectivement. Étant donné que l'apparition de mésothéliomes n'avait auparavant jamais été relevée chez les rats des groupes exposés ou témoins au cours des essais biologiques subchroniques menés par le

NTP, les chercheurs ont conclu que le 2-nitrotoluène était cancérigène pour les rats mâles (NTP, 2008). Dans l'étude suivante (NTP, 1996), on a introduit du 2-nitrotoluène dans l'alimentation des rats F344/N mâles, à raison de 0 ou de 5 000 mg/kg (soit 0 ou 292-296 mg/kg p.c. par jour) pendant 13 ou 26 semaines (EURAR, 2008; NTP, 2008). Le groupe exposé pendant 13 semaines (une période d'exposition suivie d'une période de non-exposition) a, à l'issue de ces 13 semaines, reçu l'alimentation du groupe témoin jusqu'au moment de l'autopsie réalisée à la 26^e semaine. L'exposition n'a eu aucun effet sur la survie. On n'a constaté aucune tumeur chez les rats après 13 semaines d'exposition. Cependant, après 26 semaines d'exposition, on a relevé une augmentation importante de l'incidence de mésothéliomes de la tunique vaginale des testicules et de l'épididyme chez les deux groupes exposés. L'étude a également révélé une incidence accrue de cholangiocarcinomes chez les rats des groupes exposés. En raison de l'incidence élevée de mésothéliomes et de l'apparition de cholangiocarcinomes chez les rats mâles après une exposition à court terme, les chercheurs ont conclu que ces études permettaient de confirmer la cancérigénicité du 2-nitrotoluène (NTP, 2008).

Dans le second essai biologique de cancérigénicité mené pendant deux ans (NTP, 2002), on a administré du 2-nitrotoluène aux rats F344/N mâles et femelles par voie alimentaire pendant 105 semaines, à raison de 0, 625, 1 250 ou 2 000 mg/kg (soit 0, 25, 50 ou 90 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et 0, 30, 60 ou 100 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) [EURAR, 2008; NTP, 2008]. Dans une étude menée en parallèle et comportant une période de non-exposition, on a administré du 2-nitrotoluène par voie alimentaire à des groupes de rats mâles F344/N à raison de 0, 2 000 ou 5000 mg/kg (soit 0, 125 ou 315 mg/kg p.c. par jour) pendant 13 semaines, puis on les a nourris avec l'alimentation du groupe témoin pendant le reste des deux années qu'a duré l'essai. On a constaté un faible taux de survie chez les rats mâles exposés, tant dans l'étude comportant une période de non-exposition que dans la principale étude d'exposition chronique. Le taux de survie a également diminué chez les rats femelles exposés à la dose élevée. La baisse de ces taux a été attribuée à l'apparition précoce de tumeurs (Dunnick *et al.*, 2003; NTP, 2008). On a relevé des profils tumoraux semblables dans les groupes de rats mâles exposés au cours de l'étude comportant une période de non-exposition et chez les rongeurs exposés de façon chronique. En effet, une augmentation significative de l'incidence de mésothéliomes, de lipomes sous-cutanés, de fibromes sous-cutanés, de dermatofibrosarcomes sous-cutanés et de fibromes ou fibrosarcomes sous-cutanés réunis a été observée dans tous les groupes de rats mâles exposés. L'incidence de fibroadénomes mammaires a également augmenté de façon significative chez les rats mâles, sauf dans le groupe exposé à la dose élevée dans le cadre de l'étude d'exposition chronique. On a en outre relevé une augmentation significative de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires et d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires chez les rats exposés à la dose élevée, ainsi qu'une augmentation de l'incidence de carcinomes mixtes hépatocholangiocellulaires, d'adénomes alvéolaires et bronchiolaires et d'adénomes ou de carcinomes alvéolaires et bronchiolaires chez les rats exposés à la dose élevée dans le cadre de l'étude comportant une période de non-exposition. Chez les rats femelles, on a observé une augmentation significative de l'incidence de dermatofibromes et de dermatofibrosarcomes sous-cutanés dans les deux groupes exposés aux plus hautes doses. Les mêmes constatations se sont imposées en ce qui concerne l'incidence de fibroadénomes

et d'adénomes hépatocellulaires des glandes mammaires chez les femelles exposées à une forte dose. Au vu de l'incidence accrue de mésothéliomes (chez les mâles uniquement), de tumeurs hypodermiques, de fibroadénomes mammaires et de tumeurs hépatiques (chez les mâles uniquement), le NTP (2002) a conclu qu'il existait des preuves claires de l'action cancérigène du 2-nitrotoluène chez les rats mâles et femelles. Les chercheurs ont également jugé que l'augmentation de l'incidence de tumeurs pulmonaires chez les mâles et d'adénomes hépatocellulaires chez les femelles était liée à l'exposition (NTP, 2002, 2008).

On a administré du 2-nitrotoluène par voie alimentaire à des souris B6C3F1 mâles et femelles pendant 105 semaines, à raison de 0, 1 250, 2 000 ou 5 000 mg/kg (soit 0, 165, 360 ou 700 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et 0, 150, 320 ou 710 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) [NTP 2002]. On a constaté un faible taux de survie chez les souris mâles exposées (EURAR, 2008; NTP, 2008), et le taux de survie a également diminué chez les souris femelles exposées à une dose élevée. La baisse de ces taux a été attribuée à l'apparition précoce de tumeurs (Dunnick *et al.*, 2003; NTP, 2008). L'étude a révélé une augmentation significative de l'incidence d'hémangiosarcomes chez les souris mâles de l'ensemble des groupes exposés et de carcinomes du caecum chez les souris mâles des groupes exposés à une dose faible ou moyenne. On a également constaté une augmentation significative de l'incidence d'hémangiosarcomes chez les souris femelles exposées à une dose élevée. L'incidence de carcinomes hépatocellulaires était uniquement significative chez les souris femelles exposées à une dose élevée, mais on a mis en évidence une augmentation significative de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires et d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires réunis à la fois dans le groupe exposé à une dose moyenne et dans le groupe exposé à une dose élevée. L'étude a également révélé une augmentation de l'incidence de carcinomes du caecum, attribuable à l'exposition, chez les souris femelles. Au vu de l'incidence accrue de carcinomes du caecum chez les souris mâles, de tumeurs hépatiques chez les femelles et d'hémangiosarcomes chez tous les rongeurs exposés, le NTP (2002) a conclu qu'il existait des preuves probantes de l'action cancérigène du 2-nitrotoluène chez les souris mâles et femelles (NTP, 2008).

Slaga *et al.* (1985) ont étudié le potentiel cancérigène du 2-nitrotoluène chez des souris SENCAR exposées par application cutanée. Dans une étude d'initiation-promotion, les animaux ont été exposés à une application unique de 24, 120 ou 240 mg (soit 1 200, 6 000 ou 12 000 mg/kg p.c.), suivie d'applications du promoteur 12-*O*-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA) à raison de 4 µg par semaine pendant 30 semaines. Les chercheurs ont constaté une légère augmentation de l'incidence de papillomes et de carcinomes cutanés chez les souris du groupe exposé à la dose la plus élevée, mais ce résultat n'était pas significatif (DFG, 2002).

La génotoxicité du 2-nitrotoluène a été démontrée lors de multiples essais biologiques *in vitro* et *in vivo*. La Commission européenne a d'ailleurs classé cette substance parmi les agents mutagènes de catégorie 2 (« peut causer des altérations génétiques héréditaires ») [ESIS, 2008; EURAR, 2008]. En vertu du règlement CLP, le 2-nitrotoluène a été reclassé parmi les agents mutagènes de catégorie 1B (« peut causer des altérations génétiques héréditaires ») [Commission européenne, 2009]. À la suite de l'examen des études

disponibles sur la génotoxicité, la Commission européenne a conclu que le 2-nitrotoluène avait une action mutagène sur les cellules somatiques et qu'il était susceptible d'induire des mutations dans les cellules germinales (EURAR, 2008).

Des études ont révélé que le 2-nitrotoluène avait une action clastogène *in vitro* à la fois sur les lignées cellulaires humaines et mammifères (Ishidate *et al.*, 1988; Huang *et al.*, 1996; Matsushima *et al.*, 1999). On a également constaté que cette substance était responsable d'altérations et de réparations de l'acide désoxyribonucléique (ADN) sur les lignées cellulaires mammifères (Parton *et al.*, 1995; Lee *et al.*, 2007). Par ailleurs, une étude a mis en évidence le fait que le 2-nitrotoluène avait induit un échange de chromatides sœurs dans des cellules ovariennes de hamster chinois (Galloway *et al.*, 1987). Toutefois, divers essais sur la mutagénicité du 2-nitrotoluène ont donné des résultats invariablement négatifs pour les procaryotes (Chiu *et al.*, 1978; Miyata *et al.*, 1981; Tokiwa *et al.*, 1981; Spanggord *et al.*, 1982b; Haworth *et al.*, 1983; Suzuki *et al.*, 1983; Shimizu et Yano, 1986; Lee *et al.*, 2007). Dans les études *in vivo*, le 2-nitrotoluène s'est avéré non clastogène chez les rongeurs (NTP, 2002), mais il a induit des anomalies chromosomiques dans les ovaires du moustique *Culex fatigans* (Sharma *et al.*, 1989). Dans le cadre de cette dernière étude, le 2-nitrotoluène n'a pas induit de mutation létale dominante chez le *Culex fatigans* (Sharma *et al.*, 1989). Cependant, d'autres chercheurs ont constaté que l'exposition au 2-nitrotoluène avait induit une synthèse d'ADN non programmée et une réparation d'ADN dans des cellules hépatiques de rat (Butterworth *et al.*, 1982; Doolittle *et al.*, 1983; NTP, 1992). On a aussi relevé la formation d'adduits à l'ADN dans des cellules hépatiques et sanguines de rat, induite par le 2-nitrotoluène (Jones *et al.*, 2003). Une autre étude a également fait état de la fixation par liaison covalente du 2-nitrotoluène à l'ADN de cellules hépatiques (Rickert *et al.*, 1984). En ce qui concerne l'être humain, on a observé des effets clastogènes chez les ouvriers exposés aux nitrotoluènes dans le cadre de leur travail (Sabbioni *et al.*, 2006). En outre, on a constaté des mutations des proto-oncogènes *K-ras* et *β-caténine* et du gène suppresseur de tumeur *p53* dans les hémangiosarcomes et les carcinomes du côlon, induits chez des souris par exposition au 2-nitrotoluène (NTP, 2008). On estime que ces mutations géniques ont été induites par les intermédiaires mutagènes du 2-nitrotoluène *in vivo* et qu'elles sont liées à des changements des taux de protéines concernés, propices à la formation et au développement de tumeurs (Hong *et al.*, 2003; Sills *et al.*, 2004). Des chercheurs ont avancé que la génotoxicité du 2-nitrotoluène *in vivo* s'exprimait par l'intermédiaire de ses métabolites actifs, hypothèse qui a permis d'expliquer l'absence d'action mutagène de la substance dans des essais de mutagénicité sur des bactéries (EURAR, 2008; NTP, 2008).

Il existe peu de données sur la cancérogénicité potentielle du 2-nitrotoluène chez l'être humain. Aucune étude épidémiologique sur le sujet n'a été relevée dans la littérature scientifique, mais des études portant sur la coexposition d'ouvriers au 2-nitrotoluène et à d'autres produits chimiques sont décrites à l'annexe 1.

Le mode d'action du 2-nitrotoluène en ce qui concerne l'induction des différents types de tumeurs n'a pas encore été totalement élucidé. Cependant, le NTP (2008) a conclu que les mutations des gènes *p53*, *β-caténine* et *K-ras*, constatées dans les hémangiosarcomes et les carcinomes du côlon chez des souris exposées au 2-nitrotoluène, découlent des effets

génétoxicques de cette substance. D'après les données disponibles, les tumeurs observées chez les animaux de laboratoire résultent d'une interaction directe avec le matériel génétique.

Chez les animaux de laboratoire, l'exposition au 2-nitrotoluène a aussi été associée à d'autres effets que le cancer, notamment des effets sur le développement, le système reproducteur, les poumons, le foie, la rate, la moelle osseuse et le système hématopoïétique.

On a constaté des effets néfastes sur les poumons, le foie, la rate, la moelle osseuse et le système hématopoïétique de rongeurs, découlant de l'exposition chronique, subchronique et à court terme au 2-nitrotoluène par voie orale. Dans le cadre des expositions chroniques, la plus faible dose minimale avec effet observé (DMEO) était de 25 mg/kg p.c. par jour. À cette dose, les chercheurs ont observé une incidence accrue de lésions non néoplasiques dans le foie, la moelle osseuse, la rate et les poumons des rats mâles et femelles exposés au 2-nitrotoluène par voie alimentaire pendant 105 semaines (NTP, 2002). Ils ont également rapporté une augmentation de l'incidence des lésions non néoplasiques dans les glandes mammaires et le ganglion lymphatique mandibulaire des rats femelles soumis aux mêmes conditions d'expositions ou exposés à des doses plus élevées (NTP, 2002). Dans le cadre des expositions subchroniques, la plus faible DMEO était de 89 mg/kg p.c. par jour. À cette dose, on a relevé des lésions non néoplasiques dans les reins et la rate des rats mâles exposés au 2-nitrotoluène par voie alimentaire pendant 13 semaines (NTP, 1992). D'autres études sur des animaux exposés à des doses plus élevées ont mis en évidence une modification des paramètres hématopoïétiques, une diminution du gain pondéral et une dégénérescence de l'épithélium olfactif (Kovalenko, 1973; Ciss 1978; Ciss *et al.*, 1980a; Ton *et al.*, 1995; NTP, 1996). Dans le cadre des expositions à court terme, la plus faible DMEO était de 90 mg/kg p.c. par jour. À cette dose, on a relevé des lésions non néoplasiques dans le système hématopoïétique et la rate des rats mâles exposés au 2-nitrotoluène par voie intragastrique pendant 28 jours (Kaneko *et al.*, 1993). Chez les animaux exposés à des doses plus élevées, les études ont révélé une diminution du gain pondéral, des lésions non néoplasiques dans le foie et d'autres effets hématologiques (Kovalenko, 1973; Ciss, 1978; Ciss *et al.*, 1980a; Lysy *et al.*, 1988; NTP, 1992).

Des études ont démontré les effets du 2-nitrotoluène sur la reproduction des souris et des rats exposés par voie orale. La plus faible DMEO, qui était de 25 mg/kg p.c. par jour, a été associée à l'atrophie de l'épithélium germinale et à l'hyperplasie des cellules interstitielles des testicules chez des rats mâles exposés au 2-nitrotoluène par voie alimentaire pendant 105 semaines (NTP, 2002). Chez les rats exposés à des doses plus importantes, on a observé une dégénérescence des testicules, accompagnée d'une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité chez les mâles, ainsi qu'un allongement du cycle menstruel chez les femelles (NTP, 1992, 1996; Huntingdon Research Centre, 1994). Les études ont aussi mis en évidence des effets sur le développement des rats à la suite d'une exposition par voie orale. Pour une DMEO de 50 mg/kg p.c. par jour, on a observé un retard de croissance des ratons, en lien avec la dose administrée, après l'exposition des mères au 2-nitrotoluène pendant 41 jours

(Huntingdon Research Centre, 1994). Aucun autre effet sur le développement n'a été relevé dans la littérature scientifique.

Le niveau de confiance à l'égard des données toxicologiques sur les animaux de laboratoire est jugé modéré à élevé, car on dispose de données sur la toxicité aiguë, les doses répétées, la toxicité pour la reproduction et le développement, la cancérogénicité et la génotoxicité. Toutefois, les détails fournis dans certaines des études à doses répétées sont limités et, bien qu'on ait constaté une mortalité importante dans le cadre du principal essai biologique de cancérogénicité, les résultats concordaient avec le développement de tumeurs. Les données sur les effets cancérogènes et non cancérogènes liés à l'inhalation ou à l'exposition cutanée sont elles aussi très limitées. En outre, on n'a relevé aucune étude épidémiologique portant précisément sur le 2-nitrotoluène.

Caractérisation du risque pour la santé humaine

Comme le 2-nitrotoluène a été classé par d'autres organismes nationaux et internationaux en fonction de sa cancérogénicité (p. ex. la Commission européenne et le NTP), la présente évaluation préalable a porté principalement sur cette caractéristique. On a constaté une incidence accrue de tumeurs dans divers types de tissus, tels le mésothélium, la peau, les glandes mammaires, le foie ou les poumons, chez des rats exposés au 2-nitrotoluène par voie alimentaire. Des tumeurs ont également été observées dans le système circulatoire, le gros intestin et le foie de souris exposées au 2-nitrotoluène par voie alimentaire. Par ailleurs, une étude de badigeonnage sur la peau des souris a démontré que le 2-nitrotoluène était une substance faiblement initiatrice des tumeurs cutanées. Divers essais *in vivo et in vitro* ont révélé que cette substance était génotoxique; elle s'est en effet avérée clastogène pour les lymphocytes circulants humains et a entraîné la formation d'adduits à l'ADN chez les rongeurs exposés. Bien que le mode d'induction des tumeurs n'ait pas été complètement élucidé, on peut présumer, en se fondant sur la génotoxicité du 2-nitrotoluène, que les tumeurs observées chez les animaux de laboratoire résultent d'une interaction directe avec le matériel génétique.

L'exposition au 2-nitrotoluène a également été associée à divers effets non cancérogènes chez les animaux de laboratoire. On a ainsi observé des lésions non néoplasiques dans plusieurs types de tissus chez des rats exposés de façon chronique à des doses relativement faibles de 2-nitrotoluène. La dose la plus faible testée dans le cadre de ces études était de 25 mg/kg p.c. par jour. À cette dose et dans des conditions d'exposition identiques, on a relevé des effets sur la reproduction, comme l'atrophie de l'épithélium germinal et l'hyperplasie des cellules interstitielles des testicules chez des rats mâles. Les effets non cancérogènes les plus aigus ont été constatés à une dose de 25 mg/kg p.c. par jour. Les marges d'exposition n'ont pas été calculées dans cette évaluation pour les effets autres que le cancer puisque ces effets sont survenus à des doses qui ont provoqué l'apparition de tumeurs et parce que les renseignements disponibles indiquent que l'exposition de l'ensemble de la population canadienne au 2-nitrotoluène par l'entremise des milieux naturels ou des produits de consommation devrait être négligeable.

Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine

La présente ébauche d'évaluation préalable du 2-nitrotoluène ne prend pas en compte les écarts de la vulnérabilité à la substance pouvant exister entre les humains et les espèces de laboratoire, mais il est utile de noter qu'il existe des voies métaboliques similaires chez les humains et les animaux de laboratoire. Par ailleurs, les études sur la cancérogénicité par voie orale sont limitées, car aucun essai biologique de cancérogénicité n'a exposé les animaux au 2-nitrotoluène par inhalation, alors qu'il s'agit pourtant de la voie d'exposition la plus probable pour l'être humain.

Il existe une certaine incertitude à l'égard de l'estimation des niveaux d'exposition environnementale, car on ne dispose pas de données de surveillance canadiennes. Cependant, au regard des volumes et des utilisations répertoriés, l'exposition environnementale de l'ensemble de la population canadienne est improbable. Cette hypothèse est appuyée par une modélisation environnementale prudente.

Conclusion

D'après les renseignements contenus dans le présent rapport d'évaluation préalable, il est conclu que le 2-nitrotoluène ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions qui ont ou peuvent avoir un effet nocif immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique, ou qui constituent ou peuvent constituer un danger pour l'environnement essentiel pour la vie.

Compte tenu de la cancérogénicité du 2-nitrotoluène, pour lequel il pourrait exister une probabilité d'effets nocifs quel que soit le niveau d'exposition, il est conclu que le 2-nitrotoluène est considéré comme une substance pouvant pénétrer dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Par conséquent, il est conclu que le 2-nitrotoluène satisfait à au moins un des critères établis dans l'article 64 de la LCPE 1999. De plus, le 2-nitrotoluène répond aux critères de persistance, mais ne répond pas aux critères relatifs au potentiel de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Cette substance s'inscrira dans la mise à jour de l'inventaire de la *Liste intérieure*. De plus, des activités de recherche et de surveillance viendront, s'il y a lieu, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable et, le cas échéant, l'efficacité des possibles mesures de contrôle définies à l'étape de la gestion des risques.

Références

- ACD/pK_aDB [module de prévision]. 2005. Version 9.04. Toronto (Ont.) : Advanced Chemistry Development. Consulté le 27 février 2009. Accès : http://acdlabs.com/products/phys_chem_lab/pka/.
- [AIES] Artificial Intelligence Expert System. 2003-2005. Version 1.25. Ottawa (Ont.) : Environnement Canada. Modèle élaboré par Stephen Niculescu. Disponible auprès de la Division des substances nouvelles, Division des évaluations écologiques, Environnement Canada.
- Altschuh, J., Bruggemann, R., Santl, H., Eichinger, G., Piringer, O.G. 1999. Henry's Law constants for a diverse set of organic chemicals: experimental determination and comparison of estimation methods. *Chemosphere* 39:1871-1887.
- American Chemistry Council. 2003. Condensed robust summary for 3-nitrotoluene, 201-15562A. Washington (DC) : American Chemistry Council, Monocyclic Aromatic Amines and Nitroaromatics Panel.
- [AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.91. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Arnot, J.A., Gobas, F.A.P.C. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs [en ligne]. *QSAR Comb. Sci.* 22(3):337-345. Accès : <http://www3.interscience.wiley.com/journal/104557877/home> [réserve de consultation]
- [ASTER] Assessment Tools for the Evaluation of Risk [en ligne]. 1999. Duluth (MN) : US Environmental Protection Agency, Mid-Continent Ecology Division. Accès : http://www.epa.gov/med/Prods_Pubs/aster.htm [réserve de consultation]
- Back, K.C., Thomas, A.A., MacEwen, J.D. 1972. Reclassification of materials listed as transportation health hazards. Washington (DC) : Department of Transportation, Office of the Assistant Secretary for Safety and Consumer Affairs, Office of Hazardous Materials. Report No.: TSA-20-72-3. [cité dans EURAR, 2008].
- Bailey, H.C., Spangford, R.J. 1983. The relationship between the toxicity and structure of nitroaromatic chemicals. In: Bishop, W.E., Cardwell, R.D., Heidolph, B.B. (éditeurs), Aquatic toxicology and hazard assessment: 6th symposium. Philadelphia (PA) : American Society for Testing and Materials. ASTM STP 802. p. 98-107. [cité dans American Chemistry Council, 2003].
- [BCFWIN] BioConcentration Factor Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 2.15. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- [BESC] Bureau européen des substances chimiques. 2000. IUCLID [International Uniform Chemical Information Database] dataset for 2-nitrotoluene. Accès : <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/iuclid-datasheet/88722.pdf>
- Best EPH, Miller JL, Larson SL. 2001. Tolerance towards explosives, and explosives removal from groundwater in treatment wetland mesocosms. *Water Sci Technol* 44: 515-521.
- Beyer, A., Mackay, D., Matthies, M., Wania, F., Webster, E. 2000. Assessing long-range transport potential of persistent organic pollutants. *Environ. Sci. Technol.* 34(4):699-703

[BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 4.02. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation.
Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Brambilla, G., Martelli, A. 1990. Human hepatocytes in genotoxicity assays. *Pharmacol. Res.* 22(4):381-392. [cité dans EURAR, 2008].

Bringmann, V.G., Kuhn, R. 1977. Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) in Zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser-Forsch.* 10:87-98. [cité dans BUA, 1989].

Brown, R.M., Reinhardt, C.F. 1972. Inhalation class B poison. E.I. du Pont de Nemours and Company. Haskell Laboratory Report No. 98-72, daté du 15 mars 1972. [cité dans EURAR, 2008].

[BUA] GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. 1989. Nitrotoluenes. Stuttgart (Allemagne) : S. Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. BUA Report 41. 104 p.

Butterworth, B.E., Doolittle, D.J., Working, P.K., Strom, S.C., Jirtle, R.L., Michalopoulos, G. 1982. Chemically-induced DNA repair in rodent and human cells. *Banbury Rep.* 13:101-114. [cité dans EURAR, 2008].

Butterworth, B.E., *et al.* 1989. Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies. *Cancer Res.* 49(5):1075-1084. [cité dans EURAR, 2008; NTP, 2008].

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C., 1999, c. 33. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/archives/p3/1999/g3-02203.pdf>

Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*. C.P. 2000-348, 23 mars 2000, DORS/2000-107.
Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p2/2000/2000-03-29/pdf/g2-13407.pdf>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2006. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis d'intention d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures d'évaluation et de gestion des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement*, *Gazette du Canada*. Partie I, vol. 140, n° 49, p. 4109-4117.
Accès : <http://www.canadagazette.gc.ca/archives/p1/2006/2006-12-09/pdf/g1-14049.pdf>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2007. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant les substances du groupe 8 du Défi*. *Gazette du Canada*. Partie I, vol. 143, n° 5, p. 190-244. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-01-31/pdf/g1-14305.pdf#page=6>

Case, R.A., Pearson, J.T. 1954. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. *Br. J. Ind. Med.* 11(3):213-216. [cité dans NTP, 2008].

Castillo-Garit, J.A., Marrero-Ponce, Y., Escobar, J., Torrens, F., Rotondo, R. 2008. A novel approach to predict aquatic toxicity from molecular structure. *Chemosphere* 73:415-427.

[CATABOL] Probabilistic assessment of biodegradability and metabolic pathways [modèle informatique]. ©2004-2008. Version 5.10.2. Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software&swid=1>

ChemCAN [Level III fugacity model of 24 regions of Canada]. 2003. Version 6.00. Peterborough (Ont.) : Trent University, Canadian Centre for Environmental Modelling and Chemistry. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/CC600.html>

Ciss, M., Huyen, N., Dutertre, H., Phu-Lich, N., Truhaut, R. 1980b. Étude toxicologique des nitrotoluènes: toxicité à long terme. *Dakar Med.* 25(4):293-302.

Commission européenne. 2009. Legislation CLP-GHS, CLP-Regulation (EC) No 1272/2008: Annex VI, Table 3-1 [en ligne]. Accès : http://ec.europa.eu/enterprise/reach/ghs/legislation/index_en.htm

Deneer, J.W., Sinnige, T.L., Seinen, W., Hermens, J.L.M. 1987. Quantitative structure-activity relationships for the toxicity and bioconcentration factor of nitrobenzene derivatives towards the guppy (*Poecilia reticulata*). *Aquatic Toxicology* 10:115-129.

[DFG] Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation). 2002. MAK Value Document 19(1993), 34(2002). Vol. 8. [en ligne]. Accès : http://mrw.interscience.wiley.com/makbat/db/articles/mbe8872/image_n/mb8872e0008.pdf [réserve de consultation]

Dunnick, J.K., Burka, L.T., Mahler, J., Sills, R. 2003. Carcinogenic potential of *o*-nitrotoluene and *p*-nitrotoluene. *Toxicology* 183(1-3):221-234.

[ECOSAR] Ecological Structure Activity Relationships [en ligne]. 2004. Version 0.99h. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Environnement Canada. 1988. Données de la Liste intérieure des substances (LIS), 1984-1986, recueillies en vertu du paragraphe 25(1) de la LCPE et conformément au guide de déclaration à la Liste intérieure des substances, ministère des Approvisionnements et des Services. Données produites par Environnement Canada.

Environnement Canada. 2007. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999: science resource technical series: draft module on QSARs. Document de travail préliminaire révisé. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2008. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999: science resource technical series, technical guidance module: the Industrial Generic Exposure Tool - Aquatic (IGETA). Document de travail. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2009a. Données sur les substances du lot 8 recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances identifiées dans le huitième lot du Défi*. Données préparées par le Programme des substances existantes d'Environnement Canada.

Environnement Canada. 2009b. Rapport IGETA : CAS RN88-72-2, le 31 juillet 2009. Rapport inédit. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

[EQC] Equilibrium Criterion Model. 2003. Version 2.02. Peterborough (Ont.) : Trent University, Canadian Centre for Environmental Modelling and Chemistry. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC2.html>

[ESIS] European Chemical Substances Information System [base de données sur Internet]. 2008. 2-Nitrotoluene. Bureau européen des substances chimiques (BESC). [consultée le 13 juillet 2009]. Accès : <http://ecb.jrc.it/esis/>

- [EURAR] European Union risk assessment report: CAS: 88-72-2: 2-Nitrotoluene [Version définitive approuvée en ligne]. 2008. Luxembourg : Office des publications officielles des Communautés européennes. Accès : http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/2nitrotoluenereport403.pdf
- Feltes, J., Levsen, K., Volmer, D., Spiekermann, M. 1990. Gas chromatographic and mass spectrometric determination of nitroaromatics in water. *J. Chromatogr.* 518:21-40.
- Fenner, K., *et al.* 2005. Comparing estimates of persistence and long-range transport potential among multimedia models. *Environ. Sci. Technol.* 39:1932-1942.
- Furihata, C., Matsushima, T. 1987. Use of *in vivo/in vitro* unscheduled DNA synthesis for identification of organ-specific carcinogens. *Crit. Rev. Toxicol.* 17(3):245-277. [cité dans EURAR, 2008].
- Galloway, S.M., *et al.*, 1987. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 10(Suppl 10):1-175. [cité dans EURAR, 2008; NTP, 2008].
- Goldblatt, M.W. 1955. Research in industrial health in the chemical industry. *Br. J. Ind. Med.* 12(1):1-20. [cité dans EURAR, 2008].
- Götz, R., Bauer, O.H., Roch, F.K. 1998. Organic trace compounds in the water of the river Elbe near Hamburg. *Chemosphere* 36:2085-2101.
- Gupta, R.L., Gupta, A.K., Pathak, D.P., Juneja, T.R. 1987. Mutagenic studies of *ortho*-toluidine and its potential metabolites. *Indian J. Exp. Biol.* 25:618-622. [cité dans EURAR, 2008; NTP, 2008].
- [HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 3.20. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Hollander, H., Weigand, H. 1975a. Inhalationsversuche mit *o*-nitrotoluol an männlichen SPF-Wistar-Ratten. Hoechst AG, rapport n° 593/75 daté du 12 avril 1975. [cité dans EURAR, 2008].
- Hollander, H., Weigand, H. 1975b. Akute dermale Toxizität von *o*-nitrotoluol an weiblichen SPF-Wistar-Ratten. Hoechst AG, rapport n° 496/75 daté du 10 février 1975. [cité dans EURAR, 2008].
- Hollander, H., Weigand, H. 1975c. Akute dermale Toxizität von *o*-nitrotoluol an weiblichen SPF-Wistar-Ratten. Hoechst AG, rapport n° 495/75 daté du 10 février 1975. [cité dans EURAR, 2008].
- Hollander, H., Weigand, H. 1975d. Wirkung von *o*-nitrotoluol auf das Blutbild weiblicher Katzen. Hoechst AG, rapport n° 497/75 daté du 10 février 1975. [cité dans EURAR, 2008].
- Hong, H.L., Ton, T.V., Devereux, T.R., Moomaw, C., Clayton, N., Chan, P., Dunnick, J.K., Sills, R.C. 2003. Chemical-specific alterations in *ras*, *p53*, and *β -catenin* genes in hemangiosarcomas from B6C3F1 mice exposed to *o*-nitrotoluene or riddelliine for 2 years. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 191(3):227-234. [cité dans NTP, 2008].
- Howard, P.H., Santodonato, J., Saxena, J., Malling, J.E., Greninger, D. 1976. Investigation of selected potential environmental contaminants: nitroaromatics. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances. Prepared for EPA Contract No. 68-01-2999, Report No. EPA-560/2-76-010.
- [HSDB] Hazardous Substances Data Bank. 2009. HSDB No. 2189: 2-Nitrotoluene. Bethesda (MD) :

National Library of Medicine. [mise à jour le 16 avril 2009; consultée le 25 juillet 2009]. Accès : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

Huang, Q., Liu, Y., Wang, L., Han, S., Yang, J. 1996. Genotoxicity of substituted nitrobenzenes and the quantitative structure-activity relationship. *J. Environ. Sci. (China)* 8(1):103-109. [cité dans NTP, 2008].

Huntingdon Research Centre. 1994. *Ortho*-Nitrotoluene (ONT): a preliminary screening test for reproductive toxicity (BFS59/931307). Huntingdon (Royaume-Uni) : Huntingdon Research Centre. [cité dans OCDE, 1994].

[HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.67. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

[IARC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1987. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum.* Suppl. 7. [cité dans NTP, 2008].

[IARC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1993. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum.* 57. [cité dans NTP, 2008].

[IARC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1996. 2-Nitrotoluene, 3-nitrotoluene and 4-nitrotoluene [en ligne]. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 65:409-435. Accès : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol65/mono65-12.pdf>

[INRP] Inventaire national de rejets de polluants [base de données sur Internet]. 2007. Gatineau (Qc) : Environnement Canada. [consulté le 24 juillet 2009]. Accès : http://www.ec.gc.ca/pdb/querysite/query_f.cfm

Ishidate, M. Jr., Harnois, M.C., Sofuni, T. 1988. A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutat. Res.* 195(2):151-213. [cité dans NTP, 2008].

[JETOC] Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center. 1996. Mutagenicity test data of existing chemical substances. Based on the toxicity investigation system of the industrial safety and health law. Tokyo (Japon) : JETOC. [cité dans EURAR, 2008].

Jones, C.R., Beyerbach, A., Seffner, W., Sabbioni, G. 2003. Hemoglobin and DNA adducts in rats exposed to 2-nitrotoluene. *Carcinogenesis* 24(4):779-787.

Jones, C.R., Sabbioni, G. 2003. Identification of DNA adducts using HPLC/MS/MS following *in vitro* and *in vivo* experiments with arylamines and nitroarenes. *Chem. Res. Toxicol.* 16(10):1251-1263.

Jones, C.R., Sepai, O., Liu, Y.Y., Yan, H., Sabbioni, G. 2005. Hemoglobin adducts in workers exposed to nitrotoluenes. *Carcinogenesis* 26(1):133-143. [cité dans NTP, 2008].

Kaneko, T., Shimo, T., Yasuhara, K., Hirose, A., Ogawa, Y., Suzuki, S., Nakaji, Y., Kurokawa, Y. 1993. Twenty-eight-day repeated dose toxicity tests of *o*-nitrotoluene in Wistar rats. *J. Toxicol.* 18:422. [cité dans EURAR, 2008].

Kawai, A., Goto, S., Matsumoto, Y., Matsushita, H. 1987. Mutagenicity of aliphatic and aromatic nitro compounds: industrial materials and related compounds. *Jpn. J. Ind. Health* 29:34-54. [cité dans EURAR, 2008].

Kinkead, E.R., MacEwen, J.D., Haun, C.C., Vernot, E.H., Dacre, J.C. 1977. Toxic hazards evaluation of five atmospheric pollutants from army ammunition plants. Wright-Patterson Air Force Base (OH) : Air Force Systems Command, Aerospace Medical Division, Aerospace Medical Research Laboratory Technical Report AMRL-TR-77-25. NTIS AD-A043957. [cité dans EURAR, 2008].

Klasmeier, J., *et al.* 2006. Application of multimedia models for screening assessment of long-range transport potential and overall persistence. *Environ. Sci. Technol.* 40:53-60.

[KOCWIN] Soil Adsorption Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2009. Version 2.0. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation.
Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Kovalenko, I.I. 1973. Hemotoxic properties of nitrotoluenes as a function of the isomerism and number of nitro groups. *Farmakol Toksikol (Kiev)* 8:137-140. [cité dans EURAR, 2008].

[KOWWIN] Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 1.67a. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation.
Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Kozawa, T., Wueki, T., Kobayashi, H., Matsui, S. 1992. Management of toxics for the Fukushima industrial wastewater treatment plant of the Kashima petrochemical complex. *Water Sci. Technol.* 25:247-254.

Lee, E.M., Lee, S.Y., Lee, W.S., Kang, J.S., Han, E., Go, S.Y., Sheen, Y.Y., Kim, S.H., Park, S.N. 2007. Genetic toxicity test of *o*-nitrotoluene by Ames, micronucleus, comet assays and microarray analysis. *Mol. Cell. Toxicol.* 3(2):107-112. [cité dans NTP, 2008].

Lysy, H.H., McCay, J.A., White, K.L., Munson, A.E. 1988. Suppression of humoral immunity by mono-nitrotoluenes (a structural activity study). *Toxicologist* 8:81. [cité dans EURAR, 2008].

Matsushima, T., Hayashi, M., Matsuoka, A., Ishidate, M. Jr., Miura, K.F., Shimizu, H., Suzuki, Y., Morimoto, K., Ogura, H., Mure, K., Koshi, K., Sofuni, T. 1999. Validation study of the *in vitro* micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU). *Mutagenesis* 14(6):569-580. [cité dans NTP, 2008].

McDonnell, M.E., Reinhardt, C.F. 1972. Class B poison test on rabbit skin. E.I. du Pont de Nemours and Company. Rapport Haskell Laboratory n° 84-72 daté du 3 mars 1972. [cité dans EURAR, 2008].

Meijers, A.P., van Der Leer, C.R. 1976. The occurrence of organic micropollutants in the river Rhine and the river Maas in 1974. *Water Res.* 10:597-604.

Meylan, W.M., Howard, P.H. 1993. Computer estimation of the atmospheric gas-phase reaction rate of organic compounds with hydroxyl radicals and ozone. *Chemosphere* 26:2293-2299.

Ministère japonais de l'environnement. 2004. Surveyed chemical substances and their detected levels in the environment (a cumulative list for fiscal year 1974-2003). [consulté le 19 février 2009].
Accès : <http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/en/http2004e/03-cie/summary2004.pdf>

Miyata, R., Nohmi, T., Yoshikawa, K., Ishidate, M. 1981. Metabolic activation of *p*-nitrotoluene and trichloroethylene by rat-liver S9 fractions in *Salmonella typhimurium* strains. *Eisei Shikensho Hokoku* 99:60-65. [cité dans EURAR, 2008].

[MPBPWIN] Melting Point Boiling Point Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 1.43. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and

Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Mussmann, P., Preiss, A., Levsen, K., Wuensch, G. 1994. Method development for the analysis of nitrotoluenes, nitramines and other organic compounds in ammunition waste water. *Vom Wasser* 82:79-90.

Nahmi, T., Yoshikawa, K., Nakadate, M., Miyata, R., Ishidate, M.J. 1984. Mutations in *Salmonella typhimurium* and inactivation of *Bacillus subtilis* transforming DNA induced by phenylhydroxylamine derivatives. *Mutat. Res.* 136:159-168. [cité dans EURAR, 2008].

[NCI] National Chemical Inventories [base de données sur CD-ROM]. 2006. Columbus (OH) : American Chemical Society. [consultée le 11 décembre 2006]. Accès : <http://www.cas.org/products/cd/nci/index.html>
Nojima, K., Kanno, S. 1977. Studies on photochemistry of aromatic hydrocarbons. IV. Mechanism of formation of nitrophenols by the photochemical reaction of benzene and toluene with nitrogen oxides in air. *Chemosphere* 6:371-376.

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 1992. Toxicity studies of *o*-, *m*- and *p*-nitrotoluenes administered in dosed feed to F344/N rats and B6C3F1 mice [en ligne]. Research Triangle Park (NC) : US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. NTP Toxicity Report Series (TOX) No. 23. NIH Publication No. 93-3346.
Accès : http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/tox023.pdf

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 1996. Comparative toxicity and carcinogenicity studies of *o*-nitrotoluene and *o*-toluidine hydrochloride (CAS No. 88-72-2 and 636-21-5) administered in feed to male F344/N rats [en ligne]. Research Triangle Park (NC) : US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. NTP Toxicity Report Series (TOX) No. 44. NIH Publication No. 96-3936.
Accès : http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/tox044.pdf

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 2002. Toxicology and carcinogenesis studies of *o*-nitrotoluene (CAS No. 88-72-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies) [en ligne]. Research Triangle Park (NC) : US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. NTP Technical Report Series (TR) No. 504. NIH Publication No. 02-4438.
Accès : http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr504.pdf

[NTP] National Toxicology Program (US). 2007. Captafol/*o*-nitrotoluene expert panel report: Part B - Recommendations for listing status for *o*-nitrotoluene in the RoC [Report on Carcinogens] and scientific justification for the recommendation [en ligne]. Research Triangle Park (NC) : US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program.
Accès : http://ntp.niehs.nih.gov/files/o_Nitrotolouene_ReportPart_B_5081.pdf

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 2008. Report on carcinogens (12^e) background document for *o*-nitrotoluene [Version finale en ligne]. Research Triangle Park (NC) : US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program.
Accès : <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=BD1A20B5-F1F6-975E-7CF8CBFACF0FC7EF>

[OASIS Forecast] Optimized Approach based on Structural Indices Set [en ligne]. 2005. Version 1.20. Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [consulté le 31 janvier 2007]. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software>

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 1994. SIDS [Screening Information Dataset] dossier on the OECD HPV [high production volume] chemical 2-nitrotoluene (2NT), CAS No. 88-72-2, CH₃C₆H₄NO₂ ("Full SIDS Dossier"). Paris (France) : OCDE, Division de l'environnement.

O'Neil, M.J. (éd.) 2001. Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13th ed. Whitehouse Station (NJ) : Merck and Co., Inc. [cité dans HSDB, 2009].

- Parales, J.V., Kumar, A., Parales, R.E., Gibson, D.T. 1996. Cloning and sequencing of the genes encoding 2-nitrotoluene dioxygenase from *Pseudomonas* sp JS42. *Gene* 181:57-61.
- Parales, J.V., Parales, R.E., Resnick, M., Gibson, D.T. 1998. Enzyme specificity of 2-nitrotoluene 2,3-dioxygenase from *Pseudomonas* sp strain JS42 is determined by the C-terminal region of the α subunit of the oxygenase component. *J. Bacteriol.* 180(5):1194-1199.
- Parton, J.W., Yount, D.J., Garriott, M.L. 1995. Improved sensitivity of the unscheduled DNA synthesis assay in primary rat hepatocytes following culture in serum-free defined media. *Environ. Mol. Mutagen.* 26(2):147-154. [cité dans NTP, 2008].
- Pellizzari, E.D. 1978. Quantitation of chlorinated hydrocarbons in previously collected air samples. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency. EPA-450/3-78-112.
- Perry, R.H., Green, D. 1984. Perry's chemical handbook. 6^e éd. New York (NY) : McGraw-Hill.
- Pitter, P. 1976. Determination of biological degradability of organic substances. *Water Res.* 10:231-235.
- Ramos, E.U., Vaes, W.H.J., Mayer, P., Hermens, J.L.M. 1999. Algal growth inhibition of *Chlorella pyrenoidosa* by polar narcotic pollutants: toxic cell concentrations and QSAR modelling. *Aquat. Toxicol.* 46(10):1-10.
- Ramos, E.U., Vermeer, C., Vaes, W.H.J., Hermens, J.L.M. 1998. Acute toxicity of polar narcotics to three aquatic species (*Daphnia magna*, *Poecilia reticulata* and *Lymnaea stagnalis*) and its relation to hydrophobicity. *Chemosphere* 37(4):633-650.
- Rickert, D.E., Long, R.M., Dyroff, M.C., Kedderis, G.L. 1984. Hepatic macromolecular covalent binding of mononitrotoluenes in Fischer-344 rats. *Chem. Biol. Interact.* 52(2):131-139.
- Rippen, G. 1989. Handbuch der Umweltchemikalien: Stoffdaten-Prüfverfahren-Vorschriften (2. Aufl.), Band 2,3,9. (1991), 13. (1992) and 16. (1992). Landsberg (Allemagne) : Erg. Lfg. Ecomed. [cité dans Gorontzy *et al.*, 1994].
- Robertson, J.B., Spain, J.C., Haddock, J.D., Gibson, D.T. 1992. Oxidation of nitrotoluenes by toluene dioxygenase: evidence for a monooxygenase reaction. *Appl. Environ. Microbiol.* 58(8):2643-2648.
- Rubino, G.F., Scansetti, G., Piolatto, G., Pira, E. 1982. The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of *o*-toluidine and 4,4'-methylene bis(2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. *Environ. Res.* 27(2):241-254. [cité dans NTP, 2008].
- Sabbioni, G., *et al.*, 2006. Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility in workers exposed to nitrotoluenes. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15(3):559-566.
- Scheringer, M., MacLeod, M., Wegmann, F. 2006. The OECD P_{OV} and LRTP Screening Tool [en ligne]. Version 2.0. Organisation for Economic Cooperation and Development; Zurich (Suisse) : École Polytechnique Fédérale de Zurich. Distribué lors de l'atelier OCDE-PNUE sur l'utilisation de modèles multimédias pour déterminer les polluants organiques persistants, tenu à Ottawa (Canada), du 31 mai au 2 juin 2006. Accès : http://www.sust-chem.ethz.ch/downloads/Tool2_0_Manual.pdf
- Schultz, T.W. 1999. Structure-toxicity relationships for benzenes evaluated with *Tetrahymena pyriformis*. *Chem. Res. Toxicol.* 12:1262-1267.
- Sharma, G.P., Chaudhry, A., Ahluwalia, K.K. 1989. Genotoxic effect of three *N*-oxidized derivatives of *o*-toluidine on the germ cells of a mosquito, *Culex fatigans* (Culicidae: Diptera). *Res. Bull. (Sci.) Panjab Univ.* 40:55-59. [cité dans EURAR, 2008].

Shimizu, M., Yano, E. 1986. Mutagenicity of mono-nitrobenzene derivatives in the Ames test and rec assay. *Mutat. Res.* 170(1-2):11-22. [cité dans EURAR, 2008; NTP, 2008].

Sills, R.C., Hong, H.L., Flake, G., Moomaw, C., Clayton, N., Boorman, G.A., Dunnick, J., Devereux, T.R. 2004. *o*-Nitrotoluene-induced large intestinal tumors in B6C3F1 mice model human colon cancer in their molecular pathogenesis. *Carcinogenesis* 25(4):605-612. [cité dans NTP, 2008].

Simmons, M.S., Zepp, R.G. 1986. Influence of humic substances on photolysis of nitroaromatic compounds in aqueous systems. *Water Res.* 20:899-904.

Slaga, T.J., Triplett, L.L., Smith, L.H., Witschi, H.P. 1985. Carcinogenesis of nitrated toluenes and benzenes, skin and lung tumour assays in mice. Final report. Oak Ridge (TN) : Oak Ridge National Laboratory. Report No. AD-A155 723, ORNL/TM-9645. [cité dans DFG, 2002; EURAR, 2008].

Spangord, R.J., Gibson, B.W., Keck, R.G., Thomas, D.W. 1982a. Effluent analysis of wastewater generated in the manufacture of 2,4,6-trinitrotoluene. 1. Characterization study. *Environ. Sci. Technol.* 16:229-232.

Spangord, R.J., Mortelmans, K.E., Griffin, A.F., Simmon, V.F. 1982b. Mutagenicity in *Salmonella typhimurium* and structure-activity relationships of wastewater components emanating from the manufacture of trinitrotoluene. *Environ. Mutagen.* 4(2):163-179. [cité dans EURAR, 2008; NTP, 2008].

[SRD] Source Ranking Database. 2004. Version 4.0. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/srddl.htm>

Stangroom, S.J., Collins, C.D., Lester, J.N. 1998. Sources of organic micropollutants to lowland rivers. *Environ. Technol.* 19:643-666.

Struijs, J., Stoltenkamp, J. 1986. Ultimate biodegradation of 2-, 3- and 4-nitrotoluene. *Sci. Total Environ.* 57:161-170.

Sundvall, A., Marklund, H., Rannung, U. 1984. The mutagenicity on *Salmonella typhimurium* of nitrobenzoic acids and other wastewater components generated in the production of nitrobenzoic acids and nitrotoluenes. *Mutat. Res.* 137:71-78. [cité dans EURAR, 2008].

Suzuki, J., Koyama, T., Suzuki, S. 1983. Mutagenic assay of aromatic nitro compounds with *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 91(4-5):321-325. [cité dans EURAR, 2008; NTP, 2008].

Swaminathan, K., Kondawar, V.K., Chakrabarti, T., Subrahmanyam, P.V.R. 1987. Identification and quantification of organics in nitro aromatic manufacturing wastewaters. *Indian J. Environ. Health* 29:32-38.

Tokiwa, H., Nakagawa, R., Ohnishi, Y. 1981. Mutagenic assay for aromatic nitro compounds with *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 91(4-5):321-325. [cité dans EURAR, 2008; NTP, 2008].

Ton, T.T., Elwell, M.R., Morris, R.W., Maronpot, R.R. 1995. Development and persistence of placental glutathione-S-transferase-positive foci in livers of male F344 rats exposed to *o*-nitrotoluene. *Cancer Lett.* 95(1-2):167-173.

[TOPKAT] TOxicity Prediction by Komputer Assisted Technology [en ligne]. 2004. Version 6.2. San Diego (CA) : Accelrys Software Inc. [consulté le 31 janvier 2007]. Accès : <http://www.accelrys.com/products/topkat/index.html>

Toze, S., Zappia, L. 1999. Microbial degradation of munition compounds in production wastewater. *Water Res.* 33(13):3040-3045.

[TRI] Toxics Release Inventory [base de données sur Internet]. 2006. TRI Explorer 4.7. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency. [consultée le 9 février 2009].
Accès : <http://www.epa.gov/triexplorer/>

[USEPA] US Environmental Protection Agency. 1986-2002. Toxic Substances Control Act: Inventory Update Reporting (TSCA-IUR). Non-confidential production volume information for 1986, 1990, 1994, 1998 and 2002 reporting cycles [CD-ROM]. Washington (DC) : USEPA.

Van De Meent, D., Den Hollander, H.A., Pool, W.G., Vredenburg, M.J., Van Oers, H.A.M., De Greef, E., Luijten, J.A. 1986. Organic micropollutants in Dutch coastal waters. *Water Sci. Technol.* 18(4-5):73-81.

Vasilenko, N.M., Kovalenko, I.I. 1976. Effects of isomerism and quantity of nitro groups on toxic properties of nitrotoluenes. *Tr. Khar'k Med. Inst.* 124:32-34. [cité dans EURAR, 2008].

Vernot, E.H., MacEwen, J.D., Haun, C.C., Kinkead, E.R. 1977. Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 42:417-423. [cité dans EURAR, 2008].

Vineis, P., Magnani, C. 1985. Occupation and bladder cancer in males: a case-control study. *Int. J. Cancer* 35(5):599-606. [cité dans NTP, 2008].

Wang, Y., Wang, Z., Wang, C., Wang, W. 1999. Uptake of weakly hydrophobic nitroaromatics from water by semipermeable membrane devices (SPMDs) and by goldfish (*Carassius auratus*). *Chemosphere* 38(1):51-66.

Wania, F. 2003. Assessing the potential of persistent organic chemicals for long-range transport and accumulation in polar regions. *Environ. Sci. Technol.* 37:1344-1351.

Wania, F. 2006. Potential of degradable organic chemicals for absolute and relative enrichment in the Arctic. *Environ. Sci. Technol.* 40:569-577.

Weast, R.C. (éd.) 1989. Handbook of chemistry and physics. 69^e éd. Boca Raton (FL) : CRC Press. [cité dans HSDB, 2009].

Working, P.K., Butterworth, B.E. 1984. An assay to detect chemically induced DNA repair in rat spermatocytes. *Environ. Mutagen.* 6(3):273-286. [cité dans EURAR, 2008; NTP, 2008].

[WSKOWWIN] Water Solubility for Organic Compounds Program for Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 1.41a. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation.
Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Yalkowsky, S.H., He, Y. 2003. Handbook of aqueous solubility data: an extensive compilation of aqueous solubility data for organic compounds extracted from the AQUASOL database. Boca Raton (FL) : CRC Press.

Yoshioka, Y., Ose, Y., Sato, T. 1986. [Testing and evaluation of chemical toxicity on *Tubifex*.] *Eisei Kagaku* 32:308-311 (en japonais avec extrait en anglais).

Zoeteman, B.C.J. 1980. Sensory assessment of water quality. Oxford (Royaume-Uni) : Pergamon Press.

Zoeteman, B.C.J., Karmesen, K., Linders, J.B.H.J., Morra, C.F.H., Slooff, W. 1980. Persistent organic pollutants in river water and ground water of the Netherlands. *Chemosphere* 9:231-249.

Annexe 1 : Résumé des données relatives aux effets du 2-nitrotoluène sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
Essais sur des animaux de laboratoire et <i>in vitro</i>	
Toxicité aiguë	<p>DL₅₀ minimale par voie orale = 110 mg/kg p.c. chez des chattes (Hollander et Weigand, 1975d). [études supplémentaires : Back <i>et al.</i>, 1972; Hollander et Weigand, 1975c; Vasilenko et Kovalenko, 1976; Vernot <i>et al.</i>, 1977; Ciss, 1978; Ciss <i>et al.</i>, 1980a]</p> <p>DL₅₀ minimale par inhalation = 1086 mg/m³ (1,086 mg/L) chez des rats SPF Wistar mâles (Hollander et Weigand, 1975a) [études supplémentaires : Brown et Reinhardt, 1972; Kinkead <i>et al.</i>, 1977]</p> <p>DL₅₀ minimale par voie cutanée = 200 mg/kg p.c. chez des lapins albinos mâles (McDonnell et Reinhardt, 1972). [études supplémentaires : Hollander et Weigand, 1975b; Kinkead <i>et al.</i>, 1977]</p> <p>Autres effets : L'EURAR (2008) conclut à l'absence de toxicité du 2-nitrotoluène pour la peau, les yeux et les voies respiratoires. Il fait également état de l'absence de corrosivité de cette substance pour la peau, les yeux et les voies respiratoires. Aucune donnée n'a été recensée sur la sensibilisation de la peau et des voies respiratoires par le 2-nitrotoluène.</p>
Dose toxique à court terme pour l'exposition répétée	<p>DMEO minimale par voie orale = 90 mg/kg p.c. par jour. Des lésions du système hématopoïétique et de la rate ont été observées chez des rats Wistar (6 rats de chaque sexe par groupe) exposés à du 2-nitrotoluène (0, 3, 6, 18, 90 ou 450 mg/kg p.c. par jour, pendant 28 jours par voie intragastrique) incorporé à de l'huile de maïs (Kaneko <i>et al.</i>, 1993). [études supplémentaires : Kovalenko, 1973; Ciss, 1978; Ciss <i>et al.</i>, 1980a; Lysy <i>et al.</i>, 1988; NTP, 1992]</p> <p>Aucune étude de toxicité à court terme par inhalation ou par voie cutanée n'a été recensée.</p>
Toxicité subchronique	<p>DMEO minimale par voie orale = 89 mg/kg p.c. par jour. Des lésions des reins et de la rate ont été observées chez des rats F344/N mâles après l'exposition de mâles et de femelles (10 individus de chaque sexe par groupe, âgés de 6 semaines) au 2-nitrotoluène par voie alimentaire (0, 45, 89, 179, 353 ou 694 mg/kg p.c. par jour pour les mâles; 0, 44, 87, 178, 340 ou 675 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) pendant 13 semaines à la suite d'une période d'acclimatation de 13 à 15 jours (NTP, 1992). [études supplémentaires : Kovalenko, 1973; Ciss, 1978; Ciss <i>et al.</i>, 1980a; Ton <i>et al.</i>, 1995; NTP, 1996]</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	Aucune étude de toxicité subchronique par inhalation ou par voie cutanée n'a été recensée.
Toxicité chronique et cancérogénicité	<p>Paramètres non néoplasiques :</p> <p>DMEO minimale par voie orale = 25 mg/kg p.c. par jour. Une incidence accrue de lésions non néoplasiques du foie (foyers éosinophiles, foyers à cellules mixtes, infiltration cellulaire à cellules mixtes), de la moelle osseuse (hyperplasie), de la rate (prolifération de cellules hématopoïétiques) et des poumons (hyperplasie de l'épithélium alvéolaire) a été observée chez des rats F344/N mâles et femelles (60 individus de chaque sexe par groupe, âgés de 6 à 7 semaines) exposés au 2-nitrotoluène par voie alimentaire à raison de 0, 625, 1 250 ou 2 000 mg/kg (soit 0, 25, 50 ou 90 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et 0, 30, 60 ou 100 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) pendant 105 semaines après une période d'acclimatation de 12 à 14 jours (NTP, 2002). Une atrophie de l'épithélium germinale et une hyperplasie des cellules interstitielles des testicules ont également été constatées chez les mâles exposés (NTP, 2002).</p> <p>Aucun autre paramètre non néoplasique n'a été relevé dans les études de toxicité chronique et de cancérogénicité disponibles.</p> <p>Paramètres néoplasiques :</p> <p>Des rats F344/N (10 individus de chaque sexe par groupe, âgés de 6 semaines) se sont vus administrer du 2-nitrotoluène par voie alimentaire (nourriture à volonté) à raison de 0, 625, 1 250, 2 500, 5 000 ou 10 000 mg/kg (soit 0, 56, 98, 178, 383 ou 696 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et 0, 55, 102, 190, 382 ou 779 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) pendant 13 semaines après une période d'acclimatation de 10 à 15 jours (NTP, 1992, 2008; EURAR, 2008). L'exposition n'a eu aucun effet sur la survie. Une incidence accrue de mésothéliomes et d'hyperplasie des cellules mésothéliales de la tunique vaginale des testicules a été observée chez les mâles des groupes auxquels on a administré 178 mg/kg p.c. par jour (3 individus sur 10) et 696 mg/kg p.c. par jour (2 individus sur 10), respectivement. Étant donné que l'apparition de mésothéliomes n'avait auparavant jamais été relevée chez les rats des groupes exposés ou témoins au cours des essais biologiques menés sur une durée de 13 semaines par le NTP, les chercheurs ont conclu que le 2-nitrotoluène était cancérogène pour les rats mâles (NTP, 2008).</p> <p>Des rats F344/N mâles (10 à 20 individus par groupe, âgés de 45 jours) se sont vus administrés du 2-nitrotoluène par voie alimentaire, à raison de 0 ou de 5 000 mg/kg (soit 0 ou 292-296 mg/kg p.c. par jour) pendant 13 ou 26 semaines après une période d'acclimatation de 9 jours (NTP, 1996, 2008; EURAR, 2008). Le groupe exposé pendant 13 semaines (une période d'exposition suivie d'une période de non-exposition) a, à l'issue de ces 13 semaines, reçu l'alimentation du groupe témoin jusqu'au moment de l'autopsie réalisée à la 26^e semaine.</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	<p>L'exposition n'a eu aucun effet sur la survie. Aucune tumeur n'a été observée chez les rats après 13 semaines d'exposition. Après 26 semaines d'exposition, une augmentation significative de l'incidence de mésothéliomes de la tunique vaginale des testicules et de l'épididyme a été constatée chez les deux groupes exposés (5 individus sur 20 dans le groupe soumis à une période de non-exposition et 7 individus sur 20 dans le groupe exposé pendant 26 semaines). Une incidence accrue de cholangiocarcinomes a également été observée chez les rats exposés (2 individus sur 20 dans le groupe soumis à une période de non-exposition et 1 individu sur 20 dans le groupe exposé pendant 26 semaines). En raison de l'incidence élevée de mésothéliomes et de l'apparition de cholangiocarcinomes chez les rats mâles après une exposition à court terme, les chercheurs ont conclu que ces études permettaient de confirmer la cancérogénicité du 2-nitrotoluène (NTP, 2008).</p> <p>Dans une étude simultanée, des rats F344/N, dont on a altéré la flore intestinale en leur administrant par gavage une dose unique d'antibiotique 6 jours avant le début de l'étude et 13 semaines plus tard, ont absorbé du 2-nitrotoluène par voie alimentaire à raison de 0 ou 5 000 mg/kg (soit 0 ou 292-296 mg/kg p.c. par jour) pendant 13 semaines (NTP, 1996, 2008; EURAR, 2008). L'exposition n'a eu aucun effet sur la survie. Une incidence accrue de mésothéliomes, liée à l'exposition, a été observée (2 individus sur 20) [NTP, 1996]. Dans une autre étude menée en parallèle et comportant une période de non-exposition, des rats F344/N, dont on a altéré la flore intestinale en leur administrant par gavage une dose unique d'antibiotique 6 jours avant le début de l'étude et 13 semaines plus tard, ont absorbé du 2-nitrotoluène par voie alimentaire, à raison de 0 ou de 5 000 mg/kg (soit 0 ou 292-296 mg/kg p.c. par jour) pendant 13 semaines, puis ont reçu l'alimentation du groupe témoin pendant le reste de l'étude (26 semaines) [NTP, 1996, 2008; EURAR, 2008]. L'exposition n'a eu aucun effet sur la survie. Une incidence accrue de mésothéliomes, liée à l'exposition, a été observée (8 individus sur 20) [NTP, 1996]. Aucun cholangiocarcinome n'a été observé chez les rats dont on a altéré la flore intestinale. Le NTP (1996) n'a pas été en mesure de tirer de quelconques conclusions en comparant les résultats des études menées sur des rats normaux et des rats dont la flore intestinale avait été altérée, en raison de la faible efficacité du mélange antibiotique sur les bactéries anaérobies strictes et du développement probable de bactéries aérobies résistantes une semaine après l'administration de l'antibiotique (NTP, 2008).</p> <p>Des rats F344/N (60 individus de chaque sexe par groupe, âgés de 6 à 7 semaines) se sont vus administrer du 2-nitrotoluène par voie alimentaire à raison de 0, 625, 1 250, 2 000 mg/kg (soit 0, 25, 50 ou 90 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et 0, 30, 60 ou 100 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) pendant 105 semaines après une période d'acclimatation de 12 à 14 jours (NTP, 2002, 2008; EURAR, 2008). Dans une étude menée en parallèle et comportant une période de non-exposition, des groupes de rats F344/N mâles (70 individus par</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	<p>groupe) se sont vus administrer du 2-nitrotoluène par voie alimentaire, à raison de 0, 2 000 ou 5 000 mg/kg (soit 0, 125 ou 315 mg/kg p.c. par jour) pendant 13 semaines, puis ont été nourris avec l'alimentation du groupe témoin pendant le reste des deux années qu'a duré l'étude. Un faible taux de survie a été observé chez les rats mâles exposés, tant dans l'étude comportant une période de non-exposition que dans la principale étude d'exposition chronique. Le taux de survie a également diminué chez les rats femelles exposés à la dose élevée. La baisse de ces taux a été attribuée à l'apparition précoce de tumeurs (Dunnick <i>et al.</i>, 2003; NTP, 2008). Dans l'étude d'exposition chronique, on a constaté une augmentation significative de l'incidence de mésothéliomes (2 individus sur 60, 20 sur 60, 29 sur 60 et 44 sur 60; affectant la tunique vaginale des testicules, l'épididyme, la paroi abdominale ou la surface des organes abdominaux), de lipomes sous-cutanés (0 sur 60, 4 sur 60, 13 sur 60 et 13 sur 60), de fibromes sous-cutanés (5 sur 60, 46 sur 60, 52 sur 60 et 59 sur 60), de dermatofibrosarcomes sous-cutanés (0 sur 60, 7 sur 60, 17 sur 60 et 20 sur 60) et de fibromes ou fibrosarcomes sous-cutanés réunis (5 sur 60, 47 sur 60, 55 sur 60 et 59 sur 60) chez les rats mâles. L'incidence de fibroadénomes mammaires a également augmenté de façon significative chez les rats mâles, excepté dans le groupe exposé à la plus haute dose (0 individus sur 60, 7 sur 60, 10 sur 60 et 2 sur 60). On a en outre relevé une augmentation significative de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires (2 individus sur 60, 3 sur 60, 3 sur 60 et 7 sur 60) et d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires (3 sur 60, 3 sur 60, 3 sur 60 et 8 sur 60), de l'incidence de carcinomes mixtes hépatocholangiocellulaires (0 sur 60, 1 sur 60, 0 sur 60 et 1 sur 60), d'adénomes alvéolaires et bronchiolaires (1 sur 60, 5 sur 60, 1 sur 60 et 2 sur 60) et d'adénomes ou de carcinomes alvéolaires et bronchiolaires (2 sur 60, 5 sur 60, 1 sur 60 et 2 sur 60) chez les rats mâles. Chez les femelles, on a observé une augmentation significative de l'incidence de dermatofibromes (3 individus sur 60, 3 sur 60, 18 sur 60 et 20 sur 60) et de dermatofibrosarcomes (3 individus sur 60, 3 sur 60, 21 sur 60 et 22 sur 60) sous-cutanés dans les deux groupes exposés aux doses les plus élevées. L'incidence de fibroadénomes mammaires (23 individus sur 60, 47 sur 60, 52 sur 60 et 56 sur 60) et d'adénomes hépatocellulaires (1 sur 60, 0 sur 59, 1 sur 60, 6 sur 60) a également augmenté de façon significative chez les femelles exposées à la dose élevée. On a relevé des profils tumoraux semblables dans les groupes de rats mâles exposés au cours de l'étude comportant une période de non-exposition et chez les rongeurs exposés de façon chronique. En effet, une augmentation significative de l'incidence de mésothéliomes (2 individus sur 60, 44 sur 60 et 54 sur 60), de lipomes sous-cutanés (0 sur 60, 10 sur 60 et 12 sur 60), de fibromes sous-cutanés (5 sur 60, 45 sur 60 et 52 sur 60), de dermatofibrosarcomes sous-cutanés (0 sur 60, 8 sur 60 et 12 sur 60) et de fibromes ou fibrosarcomes sous-cutanés réunis (5 sur 60, 47 sur 60 et 53 sur 60) a été observée. L'incidence de fibroadénomes mammaires a elle aussi augmenté de façon significative (0 individus sur 60, 13 sur 60 et 20 sur 60). On a en outre relevé une augmentation significative de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires (2 individus sur 60, 3 sur 60 et 4 sur 60) et d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires (3 sur 60,</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	<p>3 sur 60 et 6 sur 60), ainsi qu'une incidence accrue de cholangiocarcinomes (0 sur 60, 0 sur 60 et 3 sur 60), d'adénomes alvéolaires et bronchiolaires (1 sur 60, 3 sur 60 et 8 sur 60) et d'adénomes ou de carcinomes alvéolaires et bronchiolaires (2 sur 60, 3 sur 60 et 11 sur 60). Au vu de l'incidence accrue de mésothéliomes (chez les mâles uniquement), de tumeurs hypodermiques, de fibroadénomes mammaires et de tumeurs hépatiques (chez les mâles uniquement), le NTP a conclu qu'il existait des preuves claires de l'action cancérigène du 2-nitrotoluène chez les rats mâles et femelles. Les chercheurs ont également jugé que l'augmentation de l'incidence de tumeurs pulmonaires chez les mâles et d'adénomes hépatocellulaires chez les femelles était liée à l'exposition (NTP, 2002, 2008).</p> <p>Des souris B6C3F1 (60 individus de chaque sexe par groupe, âgés de 6 semaines) se sont vues administrer du 2-nitrotoluène par voie alimentaire, à raison de 0, 1 250, 2 000 ou 5 000 mg/kg (soit 0, 165, 360 ou 700 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et 0, 150, 320 ou 710 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) pendant 105 semaines après une période d'acclimatation de 12 jours. On a constaté un faible taux de survie chez les souris mâles exposées (NTP, 2002, 2008; EURAR, 2008), et le taux de survie a également diminué chez les souris femelles exposées à une dose élevée. La baisse de ces taux a été attribuée à l'apparition précoce de tumeurs (Dunnick <i>et al.</i>, 2003; NTP, 2008). L'étude a révélé une augmentation significative de l'incidence d'hémangiosarcomes chez les souris mâles de l'ensemble des groupes exposés (4 sur 60, 17 sur 60, 55 sur 60 et 60 sur 60) et de carcinomes du caecum chez les souris mâles des groupes exposés à une dose faible ou moyenne (0 sur 60, 12 sur 60, 9 sur 60 et 0 sur 60). On a également constaté une augmentation significative de l'incidence d'hémangiosarcomes chez les souris femelles exposées à une dose élevée (0 sur 60, 2 sur 60, 3 sur 60 et 50 sur 60). L'augmentation de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires était uniquement significative chez les souris femelles exposées à une dose élevée (2 sur 60, 4 sur 59, 6 sur 59 et 16 sur 60), mais on a mis en évidence une augmentation significative de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires (7 sur 60, 5 sur 59, 19 sur 59 et 29 sur 60) et d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires réunis (9 sur 60, 9 sur 59, 24 sur 59 et 39 sur 60) à la fois dans le groupe exposé à une dose moyenne et dans le groupe exposé à une dose élevée. L'étude a également révélé une augmentation de l'incidence de carcinomes du caecum, attribuable à l'exposition, chez les souris femelles (0 sur 60, 1 sur 60, 4 sur 60 et 3 sur 60). Au vu de l'incidence accrue de carcinomes du caecum chez les souris mâles, de tumeurs hépatiques chez les femelles et d'hémangiosarcomes chez tous les rongeurs exposés, le NTP a conclu qu'il existait des preuves probantes de l'action cancérigène du 2-nitrotoluène chez les souris mâles et femelles (NTP, 2002, 2008).</p> <p>Des souris SENCAR (nombre indéfini d'individus de chaque sexe par groupe) ont été exposés à une application cutanée unique de 24, 120 ou</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	<p>240 mg (soit 1 200, 6 000 ou 12 000 mg/kg p.c.), suivie d'applications du promoteur 12-<i>O</i>-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA) à raison de 4 µg par semaine pendant 30 semaines. L'étude a révélé une légère augmentation de l'incidence de papillomes (13 %, 2,5 %, 10 % et 16 % des individus) et de carcinomes cutanés (2,5 %, 0 %, 2,5 % et 5 % des individus) chez les souris du groupe exposé à la dose la plus élevée, mais ce résultat n'était pas significatif (Slaga <i>et al.</i>, 1985; DFG, 2002).</p> <p>Des souris A/Jax (30 individus de sexe mâle par groupe) se sont vues administrer du 2-nitrotoluène (dans de l'huile de maïs) par voie intrapéritonéale, à raison de 0, 1 200, 3 000 ou 6 000 mg/kg p.c., trois fois par semaine pendant huit semaines. Les rongeurs exposés ont été sacrifiés 16 semaines après la dernière injection. Une augmentation de tumeurs pulmonaires, attribuable à la dose mais non significative, a été observée (Slaga <i>et al.</i>, 1985; EURAR, 2008).</p>
Toxicité pour la reproduction	<p>DMEO minimale par voie orale = 25 mg/kg p.c. par jour. Une atrophie de l'épithélium germinal et une hyperplasie des cellules interstitielles des testicules ont été observées chez des rats F344/N mâles (60 individus par groupe, âgés de 6 à 7 semaines) exposés au 2-nitrotoluène par voie alimentaire, à raison de 625, 1 250 ou 2 000 mg/kg (soit 25, 50 ou 90 mg/kg p.c. par jour) pendant 105 semaines après une période d'acclimatation de 12 à 14 jours (NTP, 2002).</p> <p>[études supplémentaires : Ciss, 1978; Ciss <i>et al.</i>, 1980b; NTP, 1992, 1996; Huntingdon Research Centre, 1994]</p> <p>Aucune étude de toxicité pour la reproduction, par inhalation ou par voie cutanée, n'a été recensée.</p>
Toxicité pour le développement	<p>DMEO minimale par voie orale = 50 mg/kg p.c. par jour. Un retard de croissance, attribuable à la dose administrée, a été observé chez les petits de rats CD (nombre indéfini de mâles et de femelles dans chaque groupe) après l'exposition des mères au 2-nitrotoluène à raison de 0, 50, 150 ou 450 mg/kg p.c. par jour pendant 20 jours, puis pendant 21 jours au cours de la période de lactation, soit une exposition totale de 41 jours (Huntingdon Research Centre, 1994).</p> <p>[études supplémentaires : Ciss, 1978; Ciss <i>et al.</i>, 1980b]</p> <p>Aucune étude de toxicité pour le développement, par inhalation ou par voie cutanée, n'a été recensée.</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i>	<p>Aberrations chromosomiques :</p> <p>Résultats positifs, sans activation métabolique (S9), pour les aberrations chromosomiques dans des lymphocytes circulants humains (Huang <i>et al.</i>, 1996).</p> <p>Résultats positifs, sans activation métabolique (S9), pour les aberrations chromosomiques dans des cellules pulmonaires de hamster chinois (Ishidate <i>et al.</i>, 1988).</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	<p>Résultats négatifs, avec ou sans activation métabolique (S9), pour les aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamster chinois (Galloway <i>et al.</i>, 1987).</p> <p>Induction de micronoyaux : Résultats positifs, sans activation métabolique (S9), pour l'induction de micronoyaux dans des cellules pulmonaires de hamster chinois (Matsushima <i>et al.</i>, 1999).</p> <p>Résultats négatifs, avec ou sans activation métabolique (S9), pour l'induction de micronoyaux dans des cellules ovariennes de hamster chinois (Lee <i>et al.</i>, 2007).</p> <p>Synthèse non programmée de l'ADN, altération de l'ADN et échange de chromatides sœurs :</p> <p>Résultats positifs, sans activation métabolique (S9), pour la synthèse non programmée de l'ADN dans des cellules hépatiques de rat F344/N (Parton <i>et al.</i>, 1995).</p> <p>Résultats positifs, avec ou sans activation métabolique (S9), pour l'altération de l'ADN (essai de Comet) dans des cellules de lymphome de souris L5178Y (Lee <i>et al.</i>, 2007).</p> <p>Résultats faiblement positifs, avec ou sans activation métabolique (S9), pour l'échange de chromatides sœurs dans des cellules ovariennes de hamster chinois (Galloway <i>et al.</i>, 1987).</p> <p>Résultats négatifs, sans activation métabolique (S9), pour la synthèse non programmée de l'ADN dans des spermatozoïdes, des spermatides et des cellules hépatiques de rat, ainsi que des cellules hépatiques humaines (Doolittle <i>et al.</i>, 1983; Working et Butterworth, 1984; Furihata et Matsushima, 1987; Butterworth <i>et al.</i>, 1989; Brambilla et Martelli, 1990).</p> <p>Mutagénicité chez les bactéries :</p> <p>Résultats négatifs, avec ou sans activation métabolique (S9), pour les mutations chez les souches TA92, TA94, TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537 et TA1538 de <i>Salmonella typhimurium</i> (Chiu <i>et al.</i>, 1978; Miyata <i>et al.</i>, 1981; Tokiwa <i>et al.</i>, 1981; Spanggord <i>et al.</i>, 1982b; Haworth <i>et al.</i>, 1983; Suzuki <i>et al.</i>, 1983; Nahmi <i>et al.</i>, 1984; Sundvall <i>et al.</i>, 1984; Shimizu et Yano, 1986; Gupta <i>et al.</i>, 1987; Kawai <i>et al.</i>, 1987; JETOC, 1996).</p> <p>Résultats positifs, avec activation métabolique et norharmane, pour les mutations chez la souche TA98 de <i>Salmonella typhimurium</i> (Suzuki <i>et al.</i>, 1983).</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	<p>Résultats négatifs, avec ou sans activation métabolique (S9), pour les mutations inverses chez des souches WP2uvra et WP2uvra/PKM101 de <i>Escherichia coli</i> (JETOC, 1996).</p> <p>Autre :</p> <p>Résultats faiblement positifs, avec activation métabolique, pour la recombinaison génétique chez des souches H17 et M45 de <i>Bacillus subtilis</i> (Shimizu et Yano, 1986).</p> <p>Résultats négatifs, avec activation métabolique, pour la perte de la capacité de transformation de l'ADN chez le <i>Bacillus subtilis</i> (Nahmi <i>et al.</i>, 1984).</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i>	<p>Aberrations chromosomiques :</p> <p>Résultats positifs pour les aberrations chromosomiques chez le <i>Culex fatigans</i>. Des larves de <i>Culex fatigans</i> ont été traitées avec du 2-nitrotoluène (dissous dans du diméthylsulfoxyde) à une concentration de 0,01 µg/mL. Des cassures, des translocations, des fragmentations et des aneuploïdes chromosomiques ont été observés dans les préparations de chromosomes obtenues à partir d'ovaires de femelles adultes âgées de 12 à 15 heures. On n'a relevé aucune cellule polyploïde (Sharma <i>et al.</i>, 1989).</p> <p>Induction de micronoyaux :</p> <p>Résultats négatifs pour l'induction de micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse chez des rats F344/N mâles exposés au 2-nitrotoluène par une unique injection intrapéritonéale (625, 1 250 ou 2 500 mg/kg p.c. dans de l'huile de maïs) après 24 heures ou par une unique injection intrapéritonéale (625 ou 2 500 mg/kg p.c. dans de l'huile de maïs) après 48 heures (NTP, 2002).</p> <p>Résultats négatifs après 72 heures pour l'induction de micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse chez des souris B6C3F1 mâles exposées au 2-nitrotoluène par injections intrapéritonéales (100, 200, 300 ou 400 mg/kg p.c., 3 fois à 24 heures d'intervalle) (NTP, 2002).</p> <p>Résultats négatifs pour l'induction de micronoyaux dans les cellules du sang périphérique de souris B6C3F1 mâles et femelles exposées au 2-nitrotoluène par voie alimentaire (625, 1 250, 2 500, 5 000 ou 10 000 mg/kg) pendant 13 semaines (NTP, 2002).</p> <p>Mutagenicité dans les cellules germinales :</p> <p>Résultats négatifs pour les mutations létales dominantes héréditaires</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	<p>chez le <i>Culex fatigans</i>. Les mâles traités ont été croisés avec des femelles non exposées. Les effets létaux dominants ont été déterminés en fonction de la fréquence en pourcentage d'œufs non éclos (Sharma <i>et al.</i>, 1989).</p> <p>Adduits à l'ADN :</p> <p>Des adduits à l'ADN hépatique (adduits de 2'-déoxyguanosine et de 2'-déoxyadénosine à la 2-méthylaniline) ont été observés chez des rats WELS Fohm mâles (12 individus par groupe, âges de 4 mois) exposés au 2-nitrotoluène par voie alimentaire (40, 96 ou 250 mg/kg p.c. par jour, dissous dans de l'huile de tournesol et ajouté à l'eau de boisson) pendant 12 semaines (Jones et Sabbioni, 2003).</p> <p>Synthèse de l'ADN non programmée :</p> <p>Résultats positifs pour la synthèse non programmée de l'ADN dans des cellules hépatiques de rats F344/N (nombre indéfini de mâles et de femelles dans chaque groupe, individus âgés de 11 à 12 semaines) exposés au 2-nitrotoluène par gavage oral (administration unique de 0, 100, 200 ou 500 mg/kg p.c. pour les mâles et 0, 200, 500 ou 750 mg/kg p.c. pour les femelles) (NTP, 1992).</p> <p>Résultats positifs pour la synthèse non programmée de l'ADN dans des cellules hépatiques de rats F344/N mâles (nombre indéfini d'individus dans chaque groupe) exposés au 2-nitrotoluène par gavage oral (administration unique de 200 ou 500 mg/kg p.c. dissous dans de l'huile de maïs) (Butterworth <i>et al.</i>, 1982; Doolittle <i>et al.</i>, 1983).</p> <p>Résultats négatifs pour la synthèse non programmée de l'ADN dans des cellules hépatiques de souris B6C3F1 (nombre indéfini de mâles et de femelles dans chaque groupe, individus âgés de 11 à 12 semaines) exposées au 2-nitrotoluène par gavage oral (administration unique de 0, 200, 500 ou 750 mg/kg p.c.) (NTP, 1992).</p> <p>Résultats négatifs pour la synthèse non programmée de l'ADN dans des cellules hépatiques de rats F344/N mâles gnotobiotiques (nombre indéfini d'individus dans chaque groupe) exposés au 2-nitrotoluène par gavage oral (administration unique de 200 ou 500 mg/kg p.c. dissous dans de l'huile de maïs) (Butterworth <i>et al.</i>, 1982). Résultats positifs dans un autre groupe de rats gnotobiotiques préalablement traités avec la flore associée Charles River et exposés à des doses semblables (Butterworth <i>et al.</i>, 1982). Résultats positifs dans un autre groupe de rats mâles gnotobiotiques préalablement traités avec la flore associée Charles River et exposés à des doses semblables (Butterworth <i>et al.</i>, 1982), mais résultats négatifs dans un autre groupe de rats femelles gnotobiotiques préalablement traités avec la flore associée Charles River et exposés à des doses semblables. Les chercheurs ont conclu que l'action génotoxique du 2-nitrotoluène pourrait être différente selon le sexe, et ce, indépendamment du métabolisme de la flore intestinale.</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	<p>Mutations géniques :</p> <p>Des mutations du gène suppresseur de tumeur <i>p53</i> ou du proto-oncogène <i>β-caténine</i> ont été observées dans des hémangiosarcomes et des tumeurs du côlon induits par le 2-nitrotoluène chez des souris B6C3F1 (60 individus de chaque sexe par groupe, âgés de 6 semaines) auxquelles on a administré du 2-nitrotoluène à raison de 0, 1 250, 2 000 ou 5 000 mg/kg (soit 0, 165, 360 ou 700 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et 0, 150, 320 ou 710 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) pendant 105 semaines après une période d'acclimatation de 12 jours (NTP, 2002). En outre, des mutations du gène <i>K-ras</i> et de la production de la protéine cycline D1 ont été relevées dans les tumeurs du côlon. Le NTP (2008) a conclu que les mutations des gènes <i>p53</i>, <i>β-caténine</i> et <i>K-ras</i> sont la conséquence des effets génotoxiques du 2-nitrotoluène.</p>
Humains	
Études épidémiologiques	<p>Aucune étude épidémiologique portant sur la toxicité de l'exposition au 2-nitrotoluène n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> <p>Les valeurs limites d'exposition ont été définies pour le cadre professionnel afin de protéger les ouvriers des effets du 2-nitrotoluène. En ce qui concerne l'exposition à court terme (60 min) aux vapeurs de 2-nitrotoluène, une concentration de 200 ppm (1 140 mg/m³) a provoqué des effets toxiques graves chez des ouvriers (Goldblatt, 1955). Une concentration de 40 ppm (228 mg/m³) a été définie comme étant le seuil de concentration non toléré pour les ouvriers exposés aux vapeurs de 2-nitrotoluène, et la concentration limite a été fixée à 1 ppm (5,7 mg/m³) afin de protéger les personnes en cas d'exposition plus longue (Goldblatt, 1955). Ces valeurs ont été définies en tenant compte des données relatives aux effets sur l'être humain, tirées de dossiers cliniques et expérimentaux (EURAR, 2008).</p> <p>Le 2-nitrotoluène peut être utilisé dans la fabrication du magenta. Les ouvriers qui travaillent dans ce domaine peuvent donc être exposés au 2-nitrotoluène (IARC, 1987, 1993). L'IARC (1987, 1993) a étudié la fabrication du magenta et a conclu qu'il existait des preuves suffisantes démontrant que la fabrication de magenta entraîne l'exposition à des substances cancérigènes (groupe 1) pour l'homme (NTP, 2008). Cette conclusion était fondée sur une étude cas-témoins (Vineis et Magnani, 1985) et sur deux études de cohorte (Case et Pearson, 1954; Rubino <i>et al.</i>, 1982). Ces études ne sont pas considérées comme valables pour la présente évaluation mais ont été incluses pour assurer l'exhaustivité de la base de données.</p> <p>Neuf-cent-six ouvriers d'une usine de colorants dans le nord de l'Italie ayant travaillé au moins un mois entre 1922 et 1970 ont été inclus dans une étude de cohorte menée de 1946 à 1976 (Rubino <i>et al.</i>, 1982). Les taux de mortalité de l'étude ont été comparés aux taux de mortalité nationaux entre 1951 et 1976. Une augmentation significative de la mortalité due au cancer vésical a été observée chez 53 ouvriers ayant été</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	<p>directement exposés au 2-nitrotoluène au cours de la fabrication de magenta et de safranine T (indice comparatif de mortalité [ICM] = 62,5; P < 0,001; cinq décès). Toutefois, les ouvriers étaient en même temps exposés à l'o-toluidine et au 2-méthylaniline (NTP, 2008).</p> <p>Une étude de cohorte a été menée entre 1910 et 1952 sur des ouvriers ayant travaillé pendant au moins six mois dans la fabrication d'auramine et de magenta en Angleterre (Case et Pearson, 1954). Une augmentation significative (ICM = 23,8; P < 0,005; trois cas observés) des décès liés au cancer vésical a été relevée chez 85 ouvriers ayant participé à la fabrication de magenta et n'ayant pas pris part à la production d'auramine. Aucune donnée n'a été relevée au sujet de l'exposition potentielle au 2-nitrotoluène ou à d'autres substances chimiques au cours du processus de fabrication du magenta (NTP, 2008).</p> <p>Une étude cas-témoins menée en Italie entre 1978 et 1983 a porté sur 512 cas de cancer vésical chez des sujets de sexe masculin et 596 témoins hospitalisés (Vineis et Magnani, 1985). Les produits chimiques auxquels les sujets avaient été exposés ont été évalués à l'aide des désignations d'emplois, des activités professionnelles et des connaissances sur l'utilisation des produits chimiques en milieu industriel, tirées des publications disponibles. L'étude a porté sur 74 substances dans le cadre d'une matrice d'exposition par activité. Elle a révélé une augmentation du risque de cancer vésical (risque relatif [RR] = 1,8, intervalle de confiance [IC] de 95 % = 1,1-2,9 pour le calcul par branche d'activité industrielle; RR = 3, IC de 95 % = 0,4-20 pour le calcul par désignation d'emploi) chez les ouvriers exposés au magenta. Aucune information disponible n'a permis de déterminer si les sujets avaient été exposés au 2-nitrotoluène (NTP, 2008).</p> <p>L'exposition professionnelle et ses effets connexes sur la santé ont été étudiés chez les ouvriers d'une usine de trinitrotoluène (TNT) (Jones <i>et al.</i>, 2005). La production de TNT implique la nitration en discontinu de nitrotoluènes (NT), puis de dinitrotoluènes (DNT), avec de l'acide sulfurique et de l'acide nitrique. Par conséquent, les ouvriers risquaient d'être exposés à de hautes doses de produits intermédiaires volatiles tels les NT et les DNT. Pour les besoins de l'étude, les ouvriers ont été regroupés en fonction de la description de leur emploi et de leur lieu d'activité. On distinguait les chefs d'équipe, les personnes affectées à la cuve de NT, à la cuve de DNT et à la cuve de TNT, au laboratoire d'analyses chimiques, au transport du TNT jusqu'à la salle de conditionnement, au conditionnement, à la salle de contrôle, à l'élimination de l'acide épuisé ou encore à l'élimination des eaux usées. L'étude comportait également un groupe témoin composé d'ouvriers non exposés. La santé des participants a été vérifiée. On a demandé aux ouvriers de remplir un questionnaire, et on a prélevé des échantillons de sang sur 99 ouvriers exposés et 61 témoins non appariés et non exposés, travaillant dans la même usine. L'exposition des ouvriers aux nitrotoluènes mixtes a été déterminée en mesurant la quantité de produits de clivage de l'arylamine, rejetés de l'hémoglobine à la suite d'une</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	<p>hydrolyse légèrement basique. La plus forte concentration d'adduits à l'hémoglobine concernait le 2-nitrotoluène. Les chercheurs ont indiqué que le 2-nitrotoluène ou ses métabolites étaient capables de former des adduits à l'hémoglobine chez l'être humain (NTP, 2008). Ils ont également conclu que l'évaluation quantitative des adduits à l'hémoglobine constituait un marqueur biologique fiable de l'exposition aux NT (NTP, 2008).</p> <p>L'exposition professionnelle et ses effets connexes sur la santé ont été étudiés chez des ouvriers exposés à des quantités élevées de NT, tels le 2-nitrotoluène, le 2,4-dinitrotoluène (24DNT) et le 2,6-dinitrotoluène (26DNT). Les ouvriers exposés (n = 104) et les ouvriers témoins (n = 72) travaillaient dans une usine de fabrication de DNT et de 2,4,6-trinitrotoluène (TNT) située à Liaoning, en Chine. Le procédé de fabrication industrielle des DNT et du TNT impliquait la nitration en discontinu de mononitrotoluènes (NT) pour obtenir des DNT, puis le traitement de ces DNT avec de l'acide sulfurique et de l'acide nitrique pour produire du TNT. Pour les besoins de l'étude, les ouvriers ont été regroupés en fonction de la description de leur emploi et de leur lieu d'activité. On distinguait notamment les chefs d'équipe, les personnes affectées à la cuve de NT, à la cuve de DNT et à la cuve de TNT, au laboratoire d'analyses chimiques, au transport du TNT jusqu'à la salle de conditionnement, au conditionnement, à la salle de contrôle, à l'élimination de l'acide épuisé ou encore à l'élimination des eaux usées. Les ouvriers du groupe témoin effectuaient des tâches n'entraînant pas l'exposition aux produits chimiques. L'âge médian des ouvriers exposés était de 34,5 ans (étendue comprise entre 22,4 et 54,7 ans), tandis que celui des ouvriers témoins était de 36,8 ans (étendue comprise entre 15,9 et 53,2 ans). Le nombre médian d'années de travail était de 10,5 années (3,6-38 années) pour le groupe exposé et de 17,6 années (4,9-39,4 années) pour le groupe témoin. Le groupe exposé comptait 71 % d'hommes, tandis que le groupe témoin en comptait 82 %. L'étude portait sur la dose externe (quantité dans l'air), la dose interne (métabolites urinaires), la dose biologique efficace (adduits à l'hémoglobine [Hb] et mutagénicité de l'urine), ainsi que sur les effets biologiques (aberrations chromosomiques et effets sur la santé) des nitrotoluènes. La sensibilité individuelle à l'exposition aux nitrotoluènes a été évaluée par l'étude des polymorphismes génétiques des enzymes vraisemblablement impliqués dans le métabolisme des nitrotoluènes. Les niveaux des adduits de 2-méthylaniline à l'hémoglobine, relevés à la suite d'une exposition à une quantité de 2-nitrotoluène comprise entre 759 et 836 µg/m³ (moyenne pondérée dans le temps sur huit heures), se situaient entre 7,54 ± 9,07 pmol/g Hb. On a aussi relevé la présence de mutagènes dans l'urine des ouvriers exposés. Des effets non spécifiques sur la santé, tels l'inertie, la somnolence, les nausées et les vertiges, étaient corrélés avec les niveaux des différents adduits à l'hémoglobine, engendrés par l'exposition aux nitrotoluènes. De plus, une corrélation significative a été établie entre les variables cliniques relatives au sang et à l'urine des ouvriers et les différents niveaux des adduits à l'hémoglobine. On a par ailleurs observé une augmentation des</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{1,2} /Résultats
	aberrations chromosomiques dans les lymphocytes circulants et établi une corrélation significative entre cette augmentation et l'exposition aux nitrotoluènes. L'effet de l'exposition aux nitrotoluènes sur la fréquence des aberrations chromosomiques dépendait également des génotypes SULT1A1, SULT1A2, NAT1, GSTT1 et GSTP1. Les auteurs ont avancé que ces polymorphismes pouvaient avoir une incidence sur les effets génotoxiques des nitrotoluènes (Sabbioni <i>et al.</i> , 2006).

¹CL₅₀, concentration létale médiane; DL₅₀, dose létale médiane; CME0, concentration minimale avec effet observé; DME0, dose minimale avec effet observé; DSEO, dose sans effet observé.