



*Loi canadienne sur  
la protection  
de l'environnement*

---

Liste des substances d'intérêt prioritaire  
Rapport d'évaluation

---

**Phtalate de bis(2-éthylhexyle)**



Gouvernement  
du Canada

Government of  
Canada

Environnement  
Canada

Environment  
Canada

Santé  
Canada

Health  
Canada



LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE  
RAPPORT D'ÉVALUATION

PHTALATE DE BIS(2-ÉTHYLHEXYLE)

Gouvernement du Canada  
Environnement Canada  
Santé Canada

Aussi disponible en anglais sous le titre :  
*Canadian Environmental Protection Act*  
*Priority Substances List*  
*Assessment Report*  
*Bis(2-ethylhexyl) Phthalate*

**DONNÉES DE CATALOGAGE AVANT PUBLICATION (CANADA)**

Vedette principale au titre:

Phtalate de bis(2-éthylhexyle)

(Liste des substances d'intérêt prioritaire,  
rapport d'évaluation)

En-tête du titre: *Loi canadienne sur la protection de  
l'environnement.*

Publ. aussi en anglais sous le titre: Bis(2-ethylhexyl)  
phthalate.

Comprend des références bibliographiques.

ISBN 0-662-98898-1

N° de cat. En40-215/37F

1. Esters phtaliques -- Aspect de l'environnement.  
Canada. 2. Phtalique, acide -- Aspect de  
l'environnement -- Canada. 3. Esters phtaliques --  
Toxicité -- Tests -- Canada. 4. Phtalique, acide --  
Toxicité -- Tests -- Canada. 5. Environnement --  
Surveillance -- Canada. I. Canada. Environnement  
Canada. II. Canada, Santé Canada. III. Coll.

QD341.A2B5714 1994 363.73'84 C94-980089-9

TABLE DES MATIÈRES

|  |    |
|--|----|
| <b>Synopsis</b> .....  | v  |
| <b>1.0 Introduction</b> .....  | 1  |
| <b>2.0 Sommaire des informations essentielles pour l'évaluation de la toxicité</b><br><b>Error! Bookmark not defined.</b>    |    |
| 2.1 Identité, propriétés, production et utilisations .....   | 4  |
| 2.2 Pénétration dans l'environnement.....  | 6  |
| 2.3 Informations sur l'exposition.....   | 8  |
| 2.3.1 <i>Devenir</i> .....   | 8  |
| 2.3.2 <i>Concentrations</i> .....  | 10 |
| 2.4 Toxicocinétique .....  | 14 |
| 2.5 Informations sur les effets .....  | 15 |
| 2.5.1 <i>Animaux de laboratoire et in vitro</i> .....  | 15 |
| 2.5.2 <i>Humains</i> .....   | 25 |
| 2.5.3 <i>Écotoxicologie</i> .....  | 25 |
| <b>3.0 Évaluation de la toxicité au sens de la LCPE</b> .....  | 27 |
| 3.1 Effets sur l'environnement (alinéa 11a)).....  | 27 |
| 3.2 Effets sur l'environnement essentiel pour la vie humaine<br>(alinéa 11b)).....   | 28 |
| 3.3 Effets sur la vie ou la santé humaine<br>(alinéa 11c)).....  | 28 |
| 3.3.1 <i>Exposition des humains</i> .....  | 28 |
| 3.3.2 <i>Effets</i> .....  | 30 |
| 3.4 Conclusion.....  | 35 |
| <b>4.0 Recommandations pour la recherche et l'évaluation</b> .....   | 36 |
| <b>5.0 Bibliographie</b> .....   | 38 |
| <b>Figure</b> Structure du phtalate de bis(2-éthylhexyle).....   | 4  |
| <b>Tableau</b> Dose journalière estimative de phtalate de<br>bis(2-éthylhexyle) pour la population du Canada en général..... | 29 |

## **Synopsis**

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) [appelé phtalate de bis-(éthyl-2 hexyle) dans la Liste des substances d'intérêt prioritaire], un ester dioctylique ramifié de l'acide phtalique, est le plastifiant de type phtalate le plus utilisé au Canada. En 1991, la production canadienne globale de phtalate de bis(2-éthylhexyle) a atteint à peu près 5 kt; à cette quantité viennent s'ajouter les importations qui se sont élevées à 5 kt. D'autres quantités de cette substance sont importées au pays à l'intérieur de produits de chloroéthylène homopolymérisé plastifié et d'autres produits plastiques. Même s'il existe peu de données quantitatives à ce sujet, on sait néanmoins que la fabrication du phtalate de bis(2-éthylhexyle) et son utilisation industrielle entraînent des rejets de cette substance dans l'environnement canadien. Les articles en plastique en dégagent aussi de faibles quantités. Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est éliminé rapidement de l'atmosphère par photo-oxydation, sa demi-vie étant de plusieurs heures. On ne s'attend pas à ce que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) soit persistant en conditions aérobies, sa demi-vie de disparition des eaux de surface étant au maximum de quelques semaines. Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) persiste davantage en conditions anaérobies, car sa demi-vie est alors d'au moins un an.

On possède très peu de données sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes au Canada dans l'atmosphère, les eaux de surface, les effluents industriels et les boues d'égout. En outre, aucune donnée n'a été trouvée sur les emplacements situés près des installations canadiennes connues de production de phtalate de bis(2-éthylhexyle). Aucune donnée toxicologique canadienne n'a été trouvée sur les organismes vivants existant dans des sédiments. Il n'existe pas suffisamment de renseignements récents sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans les organismes vivants pour évaluer l'exposition de la faune terrestre à cette substance.

D'après des estimations, les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans l'atmosphère seraient faibles et cette substance aurait une demi-vie courte dans ce milieu. On ne s'attend pas à ce qu'elle contribue comme telle ni à la formation d'ozone au niveau du sol, ni au réchauffement planétaire, ni à la destruction de l'ozone stratosphérique.

On a évalué, d'après la quantité limitée de données disponibles sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans les aliments, l'air ambiant, l'air intérieur, l'eau potable, le sol et les produits pour enfants, les doses journalières moyennes totales de phtalate de bis(2-éthylhexyle) reçues par divers groupes d'âge de la population en général. Au Canada, ces estimations peuvent être légèrement supérieures, pour certains groupes d'âge, à la dose journalière admissible calculée en fonction des résultats des études faites sur les animaux de laboratoire. La dose journalière admissible est la dose à laquelle on croit qu'une personne peut être exposée pendant toute sa vie sans ressentir d'effets nocifs.

**À la lumière des données disponibles, il n'existe pas suffisamment de renseignements pour conclure si le phtalate de bis(2-éthylhexyle) pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement canadien en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui ont un effet nocif pour l'environnement. On a cependant conclu que cette substance ne pénètre pas dans l'environnement ni en quantité, ni en concentration, ni dans des conditions qui constituent un danger pour l'environnement essentiel pour la vie humaine. On a également conclu que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) peut pénétrer dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions susceptibles de constituer un danger pour la santé humaine au Canada.**

## 1.0 Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) exige que le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé établissent et publient la Liste des substances d'intérêt prioritaire, qui énumère des substances (produits chimiques, groupes de produits chimiques, effluents et déchets) qui peuvent être nocives pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine. En outre, la Loi exige que les deux ministres évaluent ces substances et déterminent si elles sont toxiques au sens de l'article 11 de la Loi, qui prévoit ce qui suit :

[...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à :

- a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement;
- b) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie humaine;
- c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Les substances jugées toxiques au sens de l'article 11 peuvent être inscrites à l'annexe I de la Loi. On peut ensuite envisager d'élaborer des règlements, des directives ou des codes de pratiques en vue de contrôler tous les aspects de leur cycle de vie, depuis la recherche et le développement jusqu'à l'élimination finale, en passant par la fabrication, l'utilisation, le stockage et le transport.

Pour déterminer si le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est toxique au sens de la LCPE, on a déterminé si cette substance **pénètre** ou peut pénétrer dans l'environnement canadien en concentration ou en quantité ou dans des conditions qui pourraient entraîner l'**exposition** des humains ou d'autres organismes vivants à des concentrations susceptibles de causer des **effets** nocifs.

On a relevé les données permettant de déterminer si le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est toxique pour l'environnement au sens de la LCPE à partir de documents de synthèse existants, de documents de référence publiés et par une recherche effectuée entre septembre 1991 et mars 1993 dans les bases de données commerciales suivantes : *CAB Abstracts* (1984 à 1993), *Chemical Abstracts* (1985 à 1991), *Chemical Evaluation Search and Retrieval System (CESARS)*, *Hazardous Substances Data Bank (HSDB)*, *IRPTC-LEGAL* et *Pollution Abstracts* (1985 à 1991). Les données pertinentes qui ont été reçues après avril 1993 ne sont pas incluses dans l'évaluation environnementale de la toxicité du phtalate de bis(2-éthylhexyle).

Pour l'évaluation des données qui n'étaient pas jugées critiques dans l'établissement de la toxicité du phtalate de bis(2-éthylhexyle) pour la santé humaine au sens la Loi, on a consulté, au besoin, les évaluations faites par l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)* des États-Unis (1989, 1991), le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISC, 1992), Woodward (1988), la Consumer Product Safety Commission (CPSC) des États-Unis (1985), le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1982), l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis (1980, 1981, 1991) ainsi qu'une revue historique préparée en vertu d'un contrat par la société Meta System Inc. de février à juin 1989.

Pour inventorier les données toxicologiques, on a effectué des recherches bibliographiques dans les bases de données électroniques suivantes : *HSDB* (1989), *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)* (1989), *Integrated Risk Information System (IRIS)* (1989), *Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS)* (1992), *CA Search* (1982 à 1989), *MEDLINE* (1988 à 1989) et *TOXLINE* (1981 à 1992). En outre, des recherches ont été faites en décembre 1992 dans les trois éditions mensuelles précédentes de *Current Contents*. On a également incorporé d'autres renseignements qui avaient été relevés par la *BIBRA Toxicology International* lors d'une revue préliminaire d'une des premières ébauches des sections du document à l'appui portant sur l'évaluation des effets sur la santé humaine et les recherches faites dans les sources maisons et les bases de données bibliographiques en ligne *TOXLINE/TOXLIT*, *MEDLINE*, *BIOSIS* et *NTIS* (1992). Pour établir les données qui conviennent à l'estimation de l'exposition de la population en général au phtalate de bis(2-éthylhexyle), on a fait une recherche dans les bases de données suivantes *Environmental Bibliography* (1973 à 1992), *ENVIROLINE* (1971 à 1992), *Food Science and Technology Abstracts* (1969 à 1992), *Pollution Abstracts* (1970 à 1992), le catalogue de la bibliothèque ministérielle d'Environnement Canada (*ELIAS*) (1992), *AQUAREF* (1970 à 1992), Micromedia, Canadian Research Index (*MICROLOG*) (1979 à 1992), Cooperative Documents Project, Université de Guelph (*CODOC/GDOC*) (1992) et l'institut canadien de l'information scientifique et technique (*CISTIMON*) (1992). Des rapports pertinents non publiés ont été fournis par la Chemical Manufacturers' Association (CMA, 1984; Rodricks et Turnbull, 1984) et Consommation et Affaires commerciales Canada (CACC, 1992). On n'a pas tenu compte dans l'évaluation de la toxicité du phtalate de bis(2-éthylhexyle) pour la santé humaine des données pertinentes reçues après que les sections du présent rapport (c.-à-d. décembre 1992) ont été complétées.

Des articles de synthèse ont été consultés au besoin. Cependant, toutes les études originales qui ont servi à déterminer si le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est toxique au sens de la LCPE ont été soumises à un examen critique par les employés suivants d'Environnement Canada (en ce qui concerne la pénétration dans l'environnement, l'exposition de l'environnement et les effets sur l'environnement) et



de Santé Canada (en ce qui concerne l'exposition des humains et les effets sur la santé humaine) :

Environnement Canada

L. Brownlee  
C. Fortin  
K. Lloyd  
P. Paine  
K. Taylor

Santé Canada

P.K.L. Chan  
M.E. Meek  
F. Wandelmaier

Le présent rapport contient un synopsis qui paraîtra dans la *Gazette du Canada*. La section 2 offre un sommaire détaillé des données techniques essentielles pour l'évaluation. Cette information est présentée plus en détail dans un document à l'appui disponible sur demande. La section 3 présente une évaluation de la toxicité du phtalate de bis(2-éthylhexyle).

Dans le cadre du processus de révision et d'approbation établi par Environnement Canada pour sa contribution à l'évaluation de substances d'intérêt prioritaire, les sections du présent rapport portant sur l'environnement ont été révisées par : Foster Mayer, Ph.D. (EPA, Gulf Breeze, FL), W.J. Adams, Ph.D. [ABC Laboratories, Columbia (MO)], et V. Zitko, Ph.D. [Pêches et Océans Canada, St. Andrews (N.-B.)]. Après révision à l'externe par des pairs, notamment par le personnel de BIBRA Toxicology International, R. Cattley, Ph.D. (l'Institut de toxicologie de l'industrie chimique) (pour le document à l'appui uniquement), A. DeAngelo, Ph.D. (EPA, Health Effects Laboratory), et R. Okita, Ph.D. (Washington State University), les sections relatives aux effets sur la santé humaine ont été approuvées par le Comité de décision sur les normes et les recommandations du Bureau des dangers des produits chimiques de Santé Canada. L'ensemble du rapport a été révisé et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé Canada.

Pour obtenir des exemplaires du présent rapport d'évaluation et du document à l'appui non publié, on peut communiquer avec l'un ou l'autre des bureaux suivants :

Direction des produits  
chimiques commerciaux  
Environnement Canada  
14<sup>e</sup> étage, Place Vincent-Massey  
351, boul. Saint-Joseph  
Hull (Québec)  
K1A 0H3

Centre d'hygiène du milieu  
Santé Canada  
Pièce 104  
Parc Tunney  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0L2

## 2.0 Sommaire des informations essentielles pour l'évaluation de la toxicité

### 2.1 Identité, propriétés, production et utilisations

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) [appelé phtalate de bis-(éthyl-2 hexyle) dans la Liste des substances d'intérêt prioritaire] est un ester de l'acide phtalique dont le numéro de registre CAS (Chemical Abstracts Service) est 117-81-7. Sa formule moléculaire est  $C_{24}H_{38}O_4$  et son poids moléculaire de 390,6. Il est aussi connu par d'autres noms, dont ester de bis(2-éthylhexyle), acide phtalique, phtalate d'éthyle-2-hexyle, dioctylphtalate (DOP) ainsi que par l'abréviation DEHP [d'après l'appellation anglaise di(2-ethylhexyl) phthalate]. La structure du phtalate de bis(2-éthylhexyle) est donnée à la figure suivante. Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est un liquide huileux incolore (Montgomery et Welkom, 1990) dont la tension de vapeur varie entre  $8,3 \times 10^{-6}$  Pa (Montgomery et Welkom, 1990) et  $8,6 \times 10^{-4}$  Pa à 25 °C (Howard *et al.*, 1985); sa constante de la loi de Henry est de  $3,0 \times 10^{-2}$  Pa·m<sup>3</sup>/mol (Volskay et Grady, 1988). L'intervalle des valeurs du logarithme du coefficient de partage octanol/eau ( $\log K_{oc}$ ) va de 5,11 (Geyer *et al.*, 1984) à 9,61 (EPA, 1982a) et sa solubilité dans l'eau varie entre 270 et 400 µg/L à 25 °C (DeFoe *et al.*, 1990; Volskay et Grady, 1988). La détermination de la solubilité dans l'eau et du coefficient de partage octanol/eau des esters de l'acide phtalique est compliquée, car ces composés donnent facilement des dispersions colloïdales dans l'eau (Klöpfer *et al.*, 1982) et ils sont sujets au «pliage moléculaire»

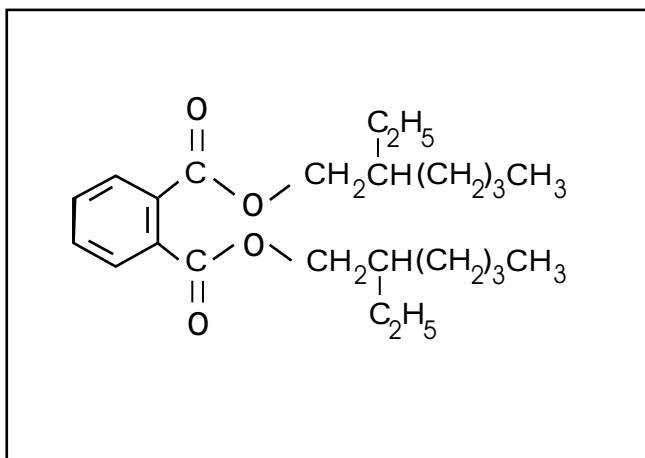


Figure Structure du phtalate de bis(2-éthylhexyle)

(Callahan *et al.*, 1979). Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) absorbe les rayons infrarouges, y compris dans la région de 7 à 13  $\mu\text{m}$  (Sadler Research Laboratories, 1982), ce qui est caractéristique des gaz traces qui contribuent au réchauffement de la troposphère.

La méthode de dosage la plus sensible et la plus sélective pour les esters de l'acide phtalique, dont le phtalate de bis(2-éthylhexyle), dans l'environnement est la chromatographie en phase gazeuse (CG) avec détection par capture d'électrons (Kohli *et al.*, 1989).

Deux difficultés sont inhérentes au dosage du phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'environnement et à la présentation des concentrations environnementales trouvées. En premier lieu, et cela s'applique à tout ce groupe de substances chimiques, les phtalates sont des contaminants qu'on rencontre fréquemment dans l'air et les solvants des laboratoires, et ils servent aussi de plastifiants dans le matériel d'analyse. Il peut donc y avoir contamination des échantillons environnementaux et surestimation de leur teneur en phtalates. Par exemple, Ishida *et al.* (1980) ont mesuré des concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) atteignant 1,96 mg/kg dans les solvants (le benzène) et 4,12 mg/kg dans les réactifs solides (la carboxyméthylcellulose), tandis que les tubes à paroi épaisse qu'ils ont analysés contenaient 67,2% de phtalate de bis(2-éthylhexyle). Il faut donc prendre beaucoup de précautions pour empêcher toute contamination pendant le prélèvement, le stockage et l'analyse des échantillons (Hites et Budde, 1991; Kohli *et al.*, 1989; Mathur, 1974; EPA, 1982b). Dans bien des études signalant des concentrations trouvées dans l'environnement avant 1980, on n'a pas suffisamment tenu compte de la possibilité de contamination (Pierce *et al.*, 1980); la justesse des résultats de ces études est donc douteuse. La deuxième difficulté, propre à la nomenclature anglaise du phtalate de bis(2-éthylhexyle) [*bis(2-ethylhexyl) phthalate*], vient du manque de cohérence de la terminologie dans la documentation technique en ce qui concerne la substance parfois appelée «*dioctyl phthalate*». Ceci a donné lieu à une certaine confusion avec l'isomère à chaîne linéaire, le phtalate de dioctyle (*di-n-octylphthalate*), qu'on nomme aussi parfois «*dioctyl phthalate*», «DnOP» ou «DOP».

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) constitue bien au-delà de 50% de tous les plastifiants de type phtalate utilisés, la production mondiale de phtalate de bis(2-éthylhexyle) étant de 1 000 kt par année (PISC, 1992).

Il existe actuellement deux installations produisant du phtalate de bis(2-éthylhexyle) au Canada. La production totale de cette substance s'est élevée à 5 kt en 1991, alors qu'elle était de 14,8 kt en 1984. À peu près 5 kt de phtalate de bis(2-éthylhexyle) ont été importées au Canada en 1991 (essentiellement en provenance des États-Unis), ce qui est inférieur à l'importation annuelle maximale d'environ 7,5 kt en 1990 (CIS, Inc., 1992). Il s'importe aussi du phtalate de

bis(2-éthylhexyle) au Canada en mélange avec le chloroéthylène homopolymérisé. En 1991, on importait au Canada 14,4 kt de chloroéthylène homopolymérisé plastifié. En supposant que tout ce matériel contenait au moins 10% de phtalate de bis(2-éthylhexyle), en poids, cela donne au moins 1,4 kt de phtalate de bis(2-éthylhexyle) de plus ayant pénétré au Canada en 1991 par cette voie. Les renseignements qu'on possède ne permettent pas d'évaluer les quantités de phtalate de bis(2-éthylhexyle) importées dans les produits plastiques finis. Les ventes de phtalate de bis(2-éthylhexyle) à l'exportation se sont élevées à moins de 2 t aussi bien en 1990 qu'en 1991 (CIS, Inc., 1992).

En 1991, environ 35% de tout l'approvisionnement canadien en phtalate de bis(2-éthylhexyle) a été utilisé comme plastifiant dans les pellicules et les feuilles de chloroéthylène homopolymérisé, 6% dans les revêtements de plancher en chloroéthylène homopolymérisé, 3,5% dans les produits exportés en chloroéthylène homopolymérisé plastifié, environ 51% dans les autres produits en vinyle (p. ex., les fibres revêtues, etc.), 2,6% dans le caoutchouc nitrile-butadiène et 1,8% à diverses applications (CIS, Inc., 1992). Les quantités de phtalate de bis(2-éthylhexyle) utilisées dans les résines de chloroéthylène homopolymérisé varient selon le type de produit. Les boyaux à usage industriel peuvent contenir de 10 à 15% de phtalate de bis(2-éthylhexyle), en poids; par ailleurs, certaines pellicules flexibles de chloroéthylène homopolymérisé peuvent en renfermer plus de 40% (CIS, Inc., 1992).

## **2.2 Pénétration dans l'environnement**

On a trouvé très peu de données concernant le rejet de phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'environnement canadien.

On a fait l'hypothèse que des phtalates d'origine naturelle sont présents dans les échantillons biologiques et géochimiques. Toutefois, cette hypothèse n'a pas été confirmée, en partie du moins à cause de la possibilité de contamination durant l'échantillonnage ou l'analyse (Mathur, 1974). Il est cependant peu probable que les quantités de phtalates d'origine naturelle soient importantes vis-à-vis de celles d'origine anthropique (PISC, 1992).

On croit que les rejets de phtalates directement dans l'atmosphère constituent dans le monde entier le principal mode de pénétration dans l'environnement. L'origine de ces rejets sont, entre autres : les émissions qui surviennent durant la fabrication et l'utilisation de ces substances et celles dues à la combustion incomplète de matières plastiques (PISC, 1992). Aux États-Unis, on estime que les manufactures ont rejeté environ 500 t de phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'environnement en 1989, dont une proportion de 97% dans l'atmosphère (TRI89, 1991). On n'a trouvé aucune donnée récente sur les rejets de phtalates se produisant au Canada. Leah (1977) estime que de 2 à 4,5% de l'approvisionnement canadien global en phtalates

est perdu dans l'environnement durant leur production et leur transformation, 95% de

est perdu dans l'environnement durant leur production et leur transformation, 95% de ces pertes surviennent pendant la transformation. Peakall (1975) estime que la teneur en phtalates des articles contenant des matières plastifiées avec ces substances peut diminuer chaque année d'environ 1% si ces articles sont en contact avec des liquides et de 0,1% en cas de contact avec l'air. Eisenreich *et al.* (1981) sont d'avis que les dépôts atmosphériques au Canada sont une source importante de phtalates dans les Grands Lacs, les dépôts totaux calculés étant de 48 t/a sur les cinq Grands Lacs, car ils vont de 3,7 t/a sur le lac Ontario à 16 t/a sur le lac Supérieur.

Lors d'une enquête réalisée en 1985-1986, on a décelé des concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) atteignant 40 µg/L dans les effluents d'une usine de textile canadienne (fréquence de détection : 19/19; limite de détection : 1 µg/L) (Environnement Canada, 1989). La plage de concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) décelées dans les effluents d'une usine de fabrication de produits chimiques allait de 1 à 100 µg/L (Munro *et al.*, 1985; MEO, 1992a, b). La charge en phtalate de bis(2-éthylhexyle) trouvée dans les effluents liquides de l'industrie des produits chimiques organiques en Ontario était environ de 1,6 kg/j (moyenne sur 12 mois) (MEO, 1992a), alors qu'elle était à peu près de 0,6 kg/j (moyenne sur 12 mois) dans le cas de l'industrie des produits chimiques inorganiques (MEO, 1992b).

En 1982, des concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) atteignant 59 µg/L ont été signalées dans les eaux usées de la ville de Vancouver en Colombie-Britannique (Rogers *et al.*, 1986). Dans les boues de 14 usines municipales de traitement des eaux usées parmi les 15 ayant fait l'objet d'un échantillonnage entre 1980 et 1985 (Webber et Lesage, 1989), on a décelé des concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) allant de 3 à 215 mg/kg, poids sec (p.s.), la concentration moyenne étant de 80 mg/kg.

Des concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) dépassant souvent 10 µg/L (concentration réelle non mentionnée) ont été décelées dans des échantillons d'eaux usées prélevés au Canada entre 1982 et 1984 à des mines de charbon, à des usines de préparation du charbon et à des terminaux de stockage et de transbordement du charbon. La plage des concentrations dans les sédiments de ces installations allait de 5 à 30 mg/kg (p.s.) (concentration réelle non mentionnée) (Atwater *et al.*, 1990).

Les phtalates peuvent être lixiviés des sites d'enfouissement de déchets dangereux. Aucune donnée concernant le Canada n'a été trouvée, mais la concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans le lixiviat d'une décharge municipale des États-Unis était de 0,20 mg/kg (Ghassemi *et al.*, 1984).

Les déversements représentent une des voies potentielles de pénétration du phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'environnement. Bien qu'il ne soit pas possible de

distinguer s'il s'agit de phtalate de dioctyle ou de phtalate de bis(2-éthylhexyle), deux déversements de «*dioctyl phthalate*» ont été signalés dans la base de données du Système national d'analyse des tendances de la lutte antipollution (NATES) d'Environnement Canada : en 1984, 5 t ont été déversées d'un camion citerne à Cornwall en Ontario et, en 1986, 5,6 t se sont échappées d'une usine à Brantford en Ontario (NATES, 1992).

Par ailleurs, on a signalé la présence d'une concentration de «*dioctyl phthalate*» de 15 µg/L dans les effluents d'une usine de pâtes et papier kraft de Red Rock en Ontario, une municipalité située sur le lac Supérieur (Brownlee et Strachan, 1977). On a aussi décelé en Ontario du «*dioctyl phthalate*», sans le doser, dans les extraits de cendres volantes d'un incinérateur municipal (Eiceman *et al.*, 1979).

## 2.3 Informations sur l'exposition

### 2.3.1 Devenir

Les processus les plus importants jouant sur la distribution et la transformation du phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'environnement comprennent la photo-oxydation dans l'atmosphère, le partage dans le sol, les sédiments et les organismes vivants ainsi que la dégradation aérobie (Al-Omran et Preston, 1987; Howard, 1989; Howard *et al.*, 1991; Sullivan *et al.*, 1982; Wolfe *et al.*, 1980a; Zurmühl *et al.*, 1991).

Plus de 50% du phtalate de bis(2-éthylhexyle) présent dans l'atmosphère existe en phase gazeuse plutôt qu'associé aux matières particulaires en suspension (Cautreels et Van Cauwenberghe, 1978; Giam *et al.*, 1980). Howard *et al.* (1991) font une estimation que la demi-vie de photo-oxydation du phtalate de bis(2-éthylhexyle) gazeux allait de 2,9 à 29 heures. Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) adsorbé sur des particules atmosphériques aurait probablement une demi-vie plus longue (EPA, 1987). On croit que l'entraînement par les précipitations et les dépôts secs ont un rôle important dans l'élimination du phtalate de bis(2-éthylhexyle) de l'atmosphère (Eisenreich *et al.*, 1981). En se basant sur des données expérimentales de photolyse du phtalate de diméthyle, Howard *et al.* (1991) ont évalué la demi-vie de photolyse du phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'atmosphère à plus de 144 jours.

On considère que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est moins biodégradable que les autres esters de l'acide phtalique à chaînes alkyles plus courtes (PISC, 1992). Des demi-vies de biodégradation aérobie du phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'eau variant entre cinq jours et un mois ont été signalées dans la documentation (Howard *et al.*, 1991; Saeger et Tucker, 1976; Schouten *et al.*, 1979; Tabak *et al.*, 1981). Dans des conditions anaérobies, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) persiste davantage. En se basant sur des résultats présentés par d'autres auteurs, Howard *et al.*

(1991) estiment que la demi-vie du phtalate de bis(2-éthylhexyle) va de 42 à 389 jours dans l'eau en conditions anaérobies. En s'appuyant sur des valeurs publiées sur la photolyse du phtalate de diméthyle dans l'eau, ils estiment aussi la demi-vie de photolyse du phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'eau à 144 jours ou plus. On considère que la volatilisation du phtalate de bis(2-éthylhexyle) de l'eau est très lente, la demi-vie d'évaporation étant estimée à environ 15 ans dans un étang d'une profondeur de 1 m (Branson, 1978). Par contre, Klöpfer *et al.* (1982) ont trouvé que la demi-vie d'évaporation du phtalate de bis(2-éthylhexyle) est environ de 140 jours dans un récipient ayant une profondeur de 21 cm. L'hydrolyse chimique du phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'eau est extrêmement lente, car cette demi-vie a été évaluée à plus de 100 ans (Wams, 1987; Wolfe *et al.*, 1980b).

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) a fortement tendance à passer de l'eau vers les sédiments (Al-Omran et Preston, 1987; Sullivan *et al.*, 1982; Wolfe *et al.*, 1980a), même si une certaine proportion de la substance peut être désorbée des sédiments par la suite et repasser dans l'eau (Atwater *et al.*, 1990). Dans les sédiments, la biodégradation (rupture des cycles) du phtalate de bis(2-éthylhexyle) s'est avérée plus rapide en conditions aérobies qu'en conditions anaérobies, respectivement 13,8 et 9,9% de dégradation après 28 jours en laboratoire (Johnson *et al.*, 1984).

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) a aussi fortement tendance à s'adsorber sur les sols; il ne devrait donc pas s'évaporer du sol ni être lixivié vers les eaux souterraines (Howard, 1989; Zurmühl *et al.*, 1991). Cette substance peut cependant former un complexe avec l'acide fulvique, qui est hydrosoluble, ce qui peut augmenter sa mobilité et sa réactivité dans le sol (Khan, 1980). Dans le sol, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est biodégradé en phtalate de mono(2-éthylhexyle) et en acide phtalique; ces substances sont ensuite soit minéralisées, soit transformées en résidus fixés au sol (Schmitzer *et al.*, 1988). D'après sa vitesse de biodégradation aérobie, on estime que la plage de demi-vie du phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans le sol varie entre 5 et 23 jours (Howard *et al.*, 1991). Kirchmann *et al.* (1991) ont mentionné que 80 jours après l'addition de concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 5 et de 250 mg/kg, il restait respectivement dans le sol encore 20 et 50% du phtalate de bis(2-éthylhexyle) ajouté. La dégradation a été beaucoup plus rapide durant les 10 premiers jours à la concentration inférieure.

Les facteurs de bioconcentration du phtalate de bis(2-éthylhexyle) par divers types d'algues et d'invertébrés aquatiques vont de 6,9 chez l'huître américaine (*Crassostrea virginica*) (Wofford *et al.*, 1981) à 5 400 chez l'algue *Chlorella fusca* (dans les deux cas pour une période d'exposition de 24 heures) (Geyer *et al.*, 1984). Chez les poissons, les facteurs de bioconcentration vont de 8,9 chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) (Tarr *et al.*, 1990) à 1 380 chez la tête-de-boule (*Pimephales promelas*) (période d'exposition respective : 4 et 28 jours) (Mayer et Sanders, 1973). En général, les facteurs de bioconcentration semblaient plus élevés

chez les algues et les invertébrés aquatiques que chez les poissons. Il semble que les poissons métabolisent le phtalate de bis(2-éthylhexyle) assez facilement (Callahan *et al.*, 1979; Johnson *et al.*, 1977; Wofford *et al.*, 1981). Par exemple, Mayer (1976) a signalé que la demi-vie de métabolisation du phtalate de bis(2-éthylhexyle) par la tête-de-boule (*Pimephales promelas*) est de 12,2 jours en moyenne. Chez les poissons, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est métabolisé par hydrolyse enzymatique en phtalate de mono(2-éthylhexyle), en acide phtalique et en glucuroconjugés de ces composés (Stalling *et al.*, 1973). Chez la truite arc-en-ciel, les branchies constituent le principal site de métabolisation du phtalate de bis(2-éthylhexyle), réduisant ainsi de plus de 95% sa disponibilité systémique et limitant donc son accumulation (Barron *et al.*, 1989). Vu cette activité métabolique, on considère qu'il est peu probable, bien qu'on n'ait pas trouvé de données à ce sujet dans la documentation, que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) soit bioamplifié dans la chaîne alimentaire aquatique (ATSDR, 1991).

Dans les végétaux, l'assimilation du phtalate de bis(2-éthylhexyle) par la racine est très lente et, par conséquent, la bioconcentration négligeable (Schmitzer *et al.*, 1988). On n'a trouvé aucun renseignement sur la bioaccumulation du phtalate de bis(2-éthylhexyle) par les mammifères sauvages.

### 2.3.2 Concentrations

On a relevé des données sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans l'environnement canadien pour les eaux de surface, les sédiments, les sols et les organismes vivants. Toutefois, comme une bonne partie de ces données ont été recueillies avant 1980, il se peut qu'on n'ait pas suffisamment tenu compte de la possibilité de contamination des échantillons en laboratoire. Leur fiabilité est donc remise en question. Sauf dans le cas des aliments, on possède peu de données sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans les milieux auxquels est exposée la population du Canada en général.

On ne possède aucune donnée récente sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) mesurées dans l'atmosphère au Canada. En se basant sur les concentrations atmosphériques de phtalate de bis(2-éthylhexyle) signalées par Giam *et al.* dans un certain nombre de zones océaniques et terrestres (1978, 1980), Eisenreich *et al.* (1981) ont estimé que les concentrations atmosphériques de phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans la région des Grands Lacs variaient entre 0,5 et 5 ng/m<sup>3</sup>, et que les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'eau pluviale allaient de 4 à 10 ng/L. Lors d'une ancienne étude, plusieurs esters de l'acide phtalique ont été identifiés dans des échantillons d'air prélevés près d'un incinérateur municipal de Hamilton en Ontario (Thomas, 1973). La concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) signalée (nombre d'échantillons non mentionné) était de 300 ng/m<sup>3</sup> (limite de détection : 10 ng/m<sup>3</sup>). Weschler (1981) a signalé une concentration de



phtalate de bis(2-éthylhexyle) d'environ 20 ng/m<sup>3</sup> dans un échantillon d'aérosol arctique prélevé en 1979 à Barrow en Alaska.

On n'a relevé qu'un article mentionnant les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans l'air à l'intérieur des immeubles; les données portent sur neuf maisons montréalaises (Otson et Benoît, 1985). La concentration maximale de phtalate de bis(2-éthylhexyle) mesurée dans les échantillons d'air prélevés à l'intérieur pendant trois périodes consécutives de 20 jours durant l'été et l'automne 1983 (d'août à octobre) et l'hiver 1984 (de janvier à mars) était de 3,10 µg/m<sup>3</sup> (limite nominale de dosage 0,50 µg/m<sup>3</sup>). Aucune autre donnée n'a été présentée sur les concentrations mesurées (p. ex., teneurs moyennes) dans les comptes rendus publiés sur cette étude. On n'a trouvé aucune donnée sur les concentrations présentes à l'intérieur des maisons dans d'autres pays.

Les renseignements trouvés dans la base de données NAQUADAT/ENVIRODAT sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans les eaux de surface se limitent à environ 80 entrées concernant l'Alberta et à deux entrées relatives à la Colombie-Britannique pour la période comprise entre 1985 et 1988. Les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) signalées vont de moins de 1 à 14 µg/L (NAQUADAT, 1993). Le ministère de l'Environnement de l'Alberta a signalé la détection de cette substance dans 5 échantillons sur 45 analysés durant un contrôle des eaux de surface brutes de 16 municipalités fait entre 1987 et 1992. La concentration moyenne était inférieure à la limite de détection (1 µg/L) alors que la concentration maximale était de 8 µg/L (Halina, 1993). Dans le cadre du programme ontarien de Stratégie municipale et industrielle de dépollution (SMID), on a décelé des concentrations moyennes de phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 6,1 et de 7,1 µg/L dans les prises d'eau de deux usines de fabrication de produits chimiques organiques (situées toutes deux sur la rivière St. Clair) (MEO, 1992a). Dans les échantillons d'eau prélevés en 1988 et en 1989 (échantillonnage à grand volume pour abaisser la limite de détection), le Niagara River Data Interpretation Group (1990) a signalé des concentrations moyennes de 28,63 ng/L à Fort Érié [chacun des 51 échantillons renfermait une concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) supérieure à la limite de détection, soit 0,16 ng/L, et la concentration maximale était de 265,88 ng/L]. De même, il a signalé une concentration de cette substance de 38,48 ng/L à Niagara-on-the-Lake [40 échantillons sur 44 contenaient une concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) supérieure à la limite de détection, la concentration maximale étant de 136,18 ng/L]. Ayant aussi procédé par échantillonnage à grand volume, Germain et Langlois (1988) ont également rapporté une concentration moyenne de phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 78 ng/L dans le fleuve Saint-Laurent dans la région de Montréal en 1987. On n'a décelé aucun phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans 22 échantillons d'eau potable brute prélevés dans les réserves de 11 municipalités du Lac Saint-Jean et de la région de Charlevoix au Québec (limite de détection: 1 µg/L) (MENVIQ, 1993). Lors d'une étude antérieure, Mayer *et al.* (1972) ont signalé des

concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) atteignant 300 µg/L (dans le secteur de Black Bay de la portion ontarienne du lac Supérieur; la date d'échantillonnage n'est pas mentionnée). La plage des concentrations maximales de phtalate de bis(2-éthylhexyle) signalées en 1979 à la prise d'eau d'usines de produits chimiques situées sur le lac St. Clair allait de 10 à 100 µg/L (Munro *et al.*, 1985).

Lors du contrôle de certaines sources d'approvisionnement de surface (18) et souterraines (10) en eau potable de l'Alberta, la teneur moyenne en phtalate de bis(2-éthylhexyle) des échantillons prélevés entre 1985 et 1986 (n = 329) était de 3,0 µg/L (de traces à 35,0 µg/L) et 2,0 µg/L (de traces à 9,0 µg/L), respectivement (Spink, 1986). Un contrôle plus récent effectué sur 1 237 échantillons prélevés en Alberta de 1987 à 1992 a donné des concentrations moyennes analogues à celles déjà signalées (Halina, 1993). Les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) trouvées dans un nombre non mentionné d'échantillons recueillis dans les sources d'approvisionnement en eau potable de sept villes des régions de Niagara et du lac Ontario en octobre et en novembre 1984 étaient inférieures ou égales à la limite de détection, soit 1,0 µg/L (MEO, 1984).

Des échantillons de sédiments prélevés en 1983 dans l'estuaire du fleuve Fraser en Colombie-Britannique, à 0,5 km en aval de l'exutoire d'un égout, avaient une teneur en phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 0,844 mg/kg (p.s.). À 1,0 km en aval de l'exutoire, cette teneur était de 0,404 mg/kg (p.s.) (Rogers et Hall, 1987).

Dans la seule étude relevée mentionnant les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans le sol au Canada, celles-ci allaient de moins de 0,1 à 11 µg/kg (p.s.) (n = 30) dans les échantillons prélevés à Port Credit et à Oakville / Burlington, en Ontario (Golder Associates, 1987).

Williams (1973) a signalé que l'anguille d'un lac ou d'une rivière non mentionné du Canada contenait des concentrations de 0,104 µg/g. Swain (1978) a rapporté une concentration moyenne de phtalate de bis(2-éthylhexyle) atteignant 1,3 µg/g, poids humide (p.h.) (poisson entier), dans le siscowet (*Salvelinus namaycush siscowet*) et 0,7 µg/g dans le corégone (*Coregonus clupeaformis*) pêchés au voisinage de l'Île Royale dans le lac Supérieur et 0,3 µg/g dans la truite de lac (*Salvelinus namaycush*) du lac Supérieur à l'exception de celle de la région de l'Île Royale. On a mentionné une concentration maximale de phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 2,2 µg/g dans des filets de corégone du lac Supérieur, sans la peau (Glass *et al.*, 1977). Mayer *et al.* (1972) ont rapporté des concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) s'élevant à 0,8 µg/g dans le doré (*Stizostedion vitreum*) de Black Bay dans le lac Supérieur. Dans des extraits commerciaux de lipides de poissons préparés à partir de muscles de harengs atlantiques (*Clupea harengus harengus*) pêchés dans la baie de Fundy, la concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) atteignait 7,24 µg/g (p.h.) (Burns *et al.*, 1981). Les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) mesurées dans des

poissons entiers pêchés dans divers ports des Grands Lacs américains et à l'embouchure de leurs tributaires allaient de moins de 0,04 à 32 µg/g (p.h.) en 1980 et en 1981 (DeVault, 1985). Zitko (1972) a signalé dans le petit lard de phoque commun (*Phoca vitulina*) du Canada Atlantique la présence d'une concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 10,6 µg/g de lipide. On n'a trouvé dans la documentation aucune autre donnée sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans les mammifères et les oiseaux sauvages du Canada.

Lors d'une enquête sur le «panier à provisions» faite à Halifax en 1986 et portant sur 98 types d'aliments différents (SBSC, 1992), on a décelé du phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans :

- les produits laitiers (plage : de 0,01 µg/g dans le lait écrémé à 3,4 µg/g dans le beurre);
- la viande, la volaille et le poisson (plage de 0,1 µg/g dans le poisson d'eau douce, le boeuf haché et le poisson en boîte à 2,6 µg/g dans la volaille);
- les produits céréaliers (plage de 0,02 µg/g dans les céréales de blé et de son à 1,5 µg/g dans le pain de blé entier);
- les pâtisseries danoises et les beignes (3,4 µg/g); la salade de chou (0,14 µg/g);
- les tomates fraîches (0,09 µg/g);
- les concombres et les marinades (0,17 µg/g);
- les agrumes en boîte (0,05 µg/g);
- le jus de raisin en bouteille (0,04 µg/g);
- les prunes et les pruneaux (0,07 µg/g);
- la margarine (1,24 µg/g);
- les tablettes de chocolat (0,51 µg/g);
- les muffins (1,0 µg/g);
- les soupes à la viande en boîte (0,1 µg/g).

Les limites de détection, qui n'étaient pas mentionnées pour chacun des divers aliments, variaient selon la concentration du phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans le solvant, les perturbations causées par les composantes alimentaires coextraites et la teneur en gras de l'aliment (plage : de 0,01 à 0,5 µg/g).

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est un plastifiant dont l'usage est répandu dans les produits de consommation, y compris ceux destinés aux enfants. Lors d'un contrôle préliminaire fait au Canada sur 24 échantillons de produits destinés aux enfants (dix sucres, quatre jouets à dentition, trois tétines et sept jouets flexibles), trois des échantillons étudiés contenaient du phtalate de bis(2-éthylhexyle) à raison de 20 à 23%, en poids (CACC, 1992). Parmi les 21 autres objets, la teneur en phtalate de bis(2-éthylhexyle) de quatre d'entre eux variait entre 0,1 et 0,4%, en poids, et, dans le reste, elle était inférieure à 0,05% (limite de détection : 0,05% pour un échantillon pesant 5 g).

## 2.4 Toxicocinétique

Une fois ingéré par un mammifère, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est d'abord hydrolysé par une lipase non spécifique dans le tractus gastro-intestinal en phtalate de mono(2-éthylhexyle), qui est facilement absorbé, et en 2-éthylhexan-1-ol. Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) semble absorbé du tractus gastro-intestinal plus efficacement chez le rat que chez le primate (Rhodes *et al.*, 1986). Bien qu'on ne possède que peu de données sur son absorption par l'humain après l'ingestion, il semble que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) soit beaucoup moins bien absorbé en cas d'inhalation que lorsqu'il passe par le tractus gastro-intestinal (Pegg, 1982, cité dans EPA, 1987). Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est relativement mal absorbé à travers la peau (El Sisi *et al.*, 1985). Une fois absorbés, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) et le phtalate de mono(2-éthylhexyle) sont largement distribués dans l'organisme entier, mais sans accumulation apparente. Les données existantes montrent qu'il y a, d'une espèce à l'autre, des différences considérables dans la distribution tissulaire du phtalate de bis(2-éthylhexyle) et de ses métabolites lors d'une exposition par voie orale; en effet, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est beaucoup moins biodisponible chez les primates que chez les rats (Eriksson et Darnerud, 1985; Pollack *et al.*, 1985a; Rhodes *et al.*, 1986).

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est transformé par métabolisation oxydative comportant une division lypolitique pour produire du phtalate de mono(2-éthylhexyle) et en 2-éthylhexan-1-ol, puis par oxydation rapide du phtalate de mono(2-éthylhexyle) formé en dérivés plus polaires par  $\alpha$ - et  $\beta$ -oxydation de la chaîne aliphatique latérale. Cette étape est, croit-on, suivie d'une oxydation en cétone ou en acide carboxylique par une déshydrogénase, puis par  $\alpha$ - et  $\beta$ -oxydation des acides formés (Albro *et al.*, 1973). D'après les résultats d'une analyse des excréments après l'administration par voie orale d'une seule dose de  $^{14}\text{C}$ -phtalate de bis(2-éthylhexyle)

de 100 mg/kg (m.c.) par gavage à l'huile de maïs, la métabolisation du phtalate de bis(2-éthylhexyle) par  $\beta$ -oxydation est moins efficace chez le macaque de Buffon que chez le rat F344 (Short *et al.*, 1987). En outre, les métabolites identifiés représentent environ 30 et 19% de la dose administrée chez le rat et le macaque respectivement.

Les données existantes indiquent aussi que certains rongeurs ne font pas la conjugaison des métabolites du phtalate de bis(2-éthylhexyle), contrairement aux primates qui les excrètent sous forme de glucuroconjugués. Lors de l'administration au singe vert d'Afrique de 50 mL (0,5  $\mu$ mol/mL ou 195  $\mu$ g/mL) de  $^{14}$ C-phtalate de bis(2-éthylhexyle) par voie intraveineuse, 80% des métabolites excrétés avec les urines sont des glucuroconjugués (Albro *et al.*, 1981). Ces résultats sont comparables à ceux rapportés pour des humains (Schmid et Schlatter, 1985), mais non pas pour des rats. Les métabolites urinaires du phtalate de bis(2-éthylhexyle) sont en grande partie non conjugués chez le rat, consistant principalement en dérivés ayant un état d'oxydation supérieur à celui observé chez le singe ou l'humain (Gibson *et al.*, 1976; Teirlynck et Belpaire, 1985).

## **2.5 Informations sur les effets**

### **2.5.1 Animaux de laboratoire et in vitro**

La toxicité aiguë du phtalate de bis(2-éthylhexyle) s'est avérée faible lors d'études poussées menées sur diverses espèces et souches d'animaux de laboratoire. La dose létale moyenne (DL<sub>50</sub>) par voie orale dépasse généralement 25 000 mg/kg (m.c.) chez la souris et le rat (Woodward, 1988), 33 900 mg/kg (m.c.) chez le lapin (Shaffer *et al.*, 1945) et 26 000 mg/kg (m.c.) chez le cobaye (Krauskopf, 1973).

On a fait de nombreuses études sur la toxicité à court terme du phtalate de bis(2-éthylhexyle) après son administration par voie orale. La plupart d'entre elles étaient conçues pour évaluer l'hépatotoxicité chez le rat et se limitaient dans plusieurs cas à une seule dose. En général, l'administration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) à des rats par voie orale provoque une diminution du gain en masse corporelle lorsque la concentration dépasse 625 mg/[kg (m.c.)·j] (NTP, 1982). On observe une augmentation du poids du foie et de l'activation mitotique transitoire aux doses supérieures à 50 mg/[kg (m.c.)·j] chez le rat (Morton, 1979; Lake *et al.*, 1991; Mitchell *et al.*, 1985). On note chez le rat des modifications de l'activité des enzymes hépatiques qui correspondent à une prolifération peroxysomale ou à une augmentation du nombre de peroxysomes aux doses allant de plus de 25 à 100 mg/[kg (m.c.)·j] (Morton, 1979; Lake *et al.*, 1991; Dostal *et al.*, 1987; Barber *et al.*, 1987). De plus, des modifications des triglycérides sériques ont été signalées à des concentrations aussi basses que 2,5 mg/[kg (m.c.)·j] (Morton, 1979), mais la signification de cette observation n'est pas évidente, vu l'absence de confirmation ou de réfutation dans les

autres études (CMA, 1984). Des effets sur les reins, y compris des augmentations de masse et des changements des enzymes rénaux, ont aussi été observés après l'exposition à des doses plus élevées de phtalate de bis(2-éthylhexyle) {de 1 000 à 2 000 mg/[kg (m.c.)·j]; Dostal *et al.*, 1987; Reubsat *et al.*, 1990}. En général, le rat mâle s'est avéré plus sensible que le rat femelle aux effets du phtalate de bis(2-éthylhexyle) (Mitchell *et al.*, 1985).

Lors d'études à court terme, on a pu constater des différences marquées d'hépatotoxicité. Si une augmentation de l'activité enzymatique des peroxyosomes a été observée après exposition pendant 14 jours à des doses de phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 100 et de 250 mg/[kg (m.c.)·j], les effets ont été beaucoup moins graves chez le hamster à des doses atteignant 1 000 mg/[kg (m.c.)·j] (Lake *et al.*, 1984). Lors d'études morphologiques en parallèle, l'augmentation du nombre de peroxyosomes hépatiques était plus forte chez le rat que chez le hamster. Un grossissement du foie a été observé chez les deux espèces; les augmentations étaient significatives à une dose supérieure ou égale à 100 mg/[kg (m.c.)·j] chez le rat, mais seulement à 1 000 mg/[kg (m.c.)·j] chez le hamster. D'après ces critères d'hépatotoxicité, les concentrations minimales avec effet observé (CMEO) sont considérées comme étant respectivement de 100 mg/[kg (m.c.)·j] et de 1 000 mg/[kg (m.c.)·j] chez le rat et le hamster. Au cours d'une autre étude (Short *et al.*, 1987), on a observé des manifestations métaboliques, biochimiques et morphologiques d'une prolifération peroxyosomale chez le rat F344 mâle consommant pendant 21 jours des aliments ayant une teneur en phtalate de bis(2-éthylhexyle) d'au moins 1 000 parties par million (ppm) {105 mg/[kg (m.c.)·j]}; en outre, on notait aussi une augmentation du poids du foie à une teneur supérieure ou égale à 6 000 ppm {667 mg/[kg (m.c.)·j]}. Par contre, on n'observait pas de prolifération peroxyosomale chez le macaque de Buffon recevant par gavage pendant la même période une dose de phtalate de bis(2-éthylhexyle) atteignant 500 mg/[kg (m.c.)·j]. En outre, l'administration par voie orale et intrapéritonéale d'une dose de phtalate de bis(2-éthylhexyle) s'élevant à 1 950 mg/[kg (m.c.)·j] pendant 14 jours n'entraînait pas chez le marmouset de modifications morphologiques ou biochimiques du foie comparables à celles observées chez le rat Wistar soumis à une dose semblable, vu une absorption moins efficace manifestée par le profil d'excrétion et de concentration de la radioactivité dans les tissus après administration d'une dose de produit radiomarqué (Rhodes *et al.*, 1986).

Bien que les effets sur le foie n'aient pas en général fait l'objet d'un examen approfondi lors d'études subchroniques, ils se sont montrés semblables à ceux observés lors d'études à court terme, notamment une réduction du gain en masse corporelle à une dose d'au moins 400 mg/[kg (m.c.)·j] chez le rat (Shaffer *et al.*, 1945) et de 100 mg/[kg (m.c.)·j] chez la souris (NTP, 1982). On a aussi observé chez le rat des hépatomégalies et des effets nocifs sur les testicules à une dose supérieure à 143 mg/[kg (m.c.)·j] (Gray *et al.*, 1977). On a observé des signes cliniques et une

certaine mortalité à une dose élevée chez le rat, mais à partir de seulement 370 mg/[kg (m.c.)·j] chez la souris (NTP, 1982). À la suite d'une étude réalisée par Price *et al.* (1988), des modifications thyroïdiennes ont été signalées chez un certain nombre, non spécifié, de rats exposés pendant trois mois à du phtalate de bis(2-éthylhexyle) à raison de 1 000 mg/[kg (m.c.)·j]. On a aussi signalé des lésions rénales prononcées chez la souris DDY/SCL recevant pendant un à trois mois des aliments dont la concentration équivalait à 500 ou à 5 000 mg/[kg (m.c.)·j] respectivement (Ota *et al.*, 1974).

Gray *et al.* (1977) ont administré pendant 17 semaines à des groupes de 15 rats Sprague-Dawley des aliments ayant des teneurs en phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 0, 0,2, 1,0 ou 2,0% {équivalant à 0, 143, 737 ou 1 440 mg/[kg (m.c.)·j] pour les mâles et à 0, 154, 797 ou 1 414 mg/[kg (m.c.)·j] pour les femelles}. Le régime à teneur de 2% en phtalate de bis(2-éthylhexyle) entraînait chez les deux sexes des augmentations du poids relatif de l'estomac, du petit intestin, du cæcum, des reins, du coeur et du cerveau, une perte de poids et un ralentissement du gain en masse corporelle à partir du deuxième jour chez les deux sexes. Ce ralentissement du gain en masse corporelle était aussi noté dans le groupe exposé à la teneur de 1,0% à partir du sixième jour chez les mâles, mais pas avant le 83<sup>e</sup> jour chez la femelle. Une teneur de 1% en phtalate de bis(2-éthylhexyle) entraînait, à partir de la deuxième semaine, une réduction de la concentration en hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire chez les mâles. À la 17<sup>e</sup> semaine, on notait des lésions testiculaires graves chez 2 animaux sur 15 à la teneur de 1% et 10 animaux sur 15 à 2%; les lésions (4 animaux sur 15) n'étaient que légères chez les animaux dont les aliments avaient une teneur de 0,2%. On a observé de l'hépatomégalie chez tous les animaux exposés.

Lors des études de toxicité chronique du phtalate de bis(2-éthylhexyle), qui ont été pour la plupart réalisées sur le rat et qui étaient, dans plusieurs cas, conçues pour étudier un résultat final sensible dans le foie, on a observé à des doses de 12 à 15 mg/[kg (m.c.)·j] au moins des augmentations de la prolifération peroxysomale et des modifications des enzymes hépatiques correspondantes (Ganning *et al.*, 1987, 1991). Chez le rat Wistar mâle, on a observé des effets nocifs sur les reins tels que la néphrite à des doses de seulement 30 mg/[kg (m.c.)·j]. Toutefois, il n'a pas été possible d'estimer la validité de ces résultats, car seul un résumé était disponible en anglais au moment de la présente évaluation (Nagasaki *et al.*, 1974). Au cours d'une étude ne comportant qu'une seule dose {0,92 mg/[kg (m.c.)·j]}, on a observé aussi chez le rat (souche non mentionnée) une diminution significative de la clairance rénale de la créatinine et une augmentation de la gravité des kystes rénaux formés après exposition pendant un an. Cependant, ce genre d'effets [considérés comme étant la conséquence d'un développement accéléré des néphropathies spontanées (PISC, 1992)] n'a pas été confirmé à une dose aussi basse lors des autres études (Crocker *et al.*, 1988).

La cancérogénicité potentielle du phtalate de bis(2-éthylhexyle) a fait l'objet d'une étude approfondie parrainée par le National Toxicological Program (NTP) (NTP, 1982; Kluwe *et al.*, 1982). Lors de cette étude, des groupes de 50 rats F344 de chaque sexe ont reçu pendant 103 semaines des aliments ayant des teneurs en phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 0, 6 000 ou 12 000 ppm et des groupes de 50 souris B6C3F<sub>1</sub> de chaque sexe, des teneurs de 0, 3 000 ou 6 000 ppm. Les doses équivalentes étaient : 0, 322 et 674 mg/[kg (m.c.)·j] pour le rat mâle; 0, 394 et 744 mg/[kg (m.c.)·j] pour le rat femelle; 0, 672, 1 325 mg/[kg (m.c.)·j] pour la souris mâle et 0, 799 et 1 821 mg/[kg (m.c.)·j] pour la souris femelle. On a observé chez les rats mâles et femelles exposés à une dose élevée un ralentissement du gain en masse corporelle moyenne qui était proportionnel à la dose. La consommation quotidienne moyenne d'aliments a diminué légèrement à cette dose. On n'a observé aucun autre signe clinique de toxicité ou de profil de mortalité lié à la dose. L'incidence des nodules néoplasiques du foie a augmenté chez les animaux exposés [mâles : témoins - 2/50 (4%), faible dose - 5/49 (10%), dose élevée - 7/49 (14%), femelles : 0/50 (0%), 4/49 (8%), 5/50 (10%)]. L'incidence réunie des nodules néoplasiques et des carcinomes hépatocellulaires était plus élevée que dans les groupes témoins [mâles 3/50 (6%), 6/49 (12%), 12/49 (24%),  $p = 0,010$ ; femelles 0/50 (0%), 6/49 (12%), 13/50 (16%),  $p = 0,003$ ]. On n'a observé aucune autre augmentation liée à la dose de l'incidence tumorale. Une dégénérescence des canalicules séminifères a été observée chez les mâles du groupe exposé à la dose élevée [1/49 (2%), 2/44 (5%), 43/48 (90%)]. L'hypertrophie des cellules du lobe antérieur de l'hypophyse augmentait chez les rats mâles du groupe exposé à la dose élevée [1/46 (2%), 0/43 (0%), 22/49 (45%)].

Chez la souris femelle, un ralentissement du gain en masse corporelle moyenne proportionnel à la dose s'est manifesté. On n'a observé aucun autre signe clinique ni de toxicité, ni d'un profil de mortalité lié à la dose. L'incidence des carcinomes hépatocellulaires a augmenté de façon significative par rapport aux témoins chez les souris mâles et femelles ayant reçu du phtalate de bis(2-éthylhexyle) [mâles : 9/50 (18%), 14/48 (29%), 19/50 (38%),  $p = 0,022$ ; femelles : 0/50 (0%), 7/50 (14%),  $p = 0,006$ , 17/50 (34%),  $p < 0,001$ ]. L'incidence réunie des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires a augmenté aussi dans les groupes de mâles et de femelles soumis aux doses faibles [25/48 (52%) et 12/50 (24%), respectivement] et élevées [29/50 (58%) et 18/50 (36%), respectivement]. Chez les témoins mâles et femelles, l'incidence réunie s'est chiffrée à 14/50 (28%) et 1/50 (2%), respectivement. Une dégénérescence des canalicules séminifères a été observée chez les mâles du groupe exposé à la dose élevée [1/49 (2%), 2/48 (4%), 7/49 (14%)].

Vu les effets non néoplasiques susmentionnés, on a jugé que les CME0 respectives pour le rat et la souris sont de 322 et 672 mg/[kg (m.c.)·j]. De plus, le NTP a conclu que, dans les conditions de cet essai biologique, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) était cancérogène pour le rat F344 et la souris B6C3F<sub>1</sub>, car il cause



une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez le rat femelle et la souris mâle et femelle et provoque chez le rat mâle une augmentation de l'incidence des nodules néoplasiques ou des carcinomes hépatocellulaires.

Northup *et al.* (1982) ont noté que la dose maximale admissible a été dépassée chez les deux espèces, car le gain en masse corporelle était ralenti de plus de 10% dans les groupes exposés. De plus, la signification de l'augmentation du nombre de tumeurs hépatiques induites par le phtalate de bis(2-éthylhexyle) a, elle aussi, été remise en question vu la variation de l'incidence de ces tumeurs chez les témoins (des mêmes souches) lors d'essais biologiques réalisés simultanément dans les mêmes salles que celles de l'étude du NTP et en raison de l'absence de certaines données sur la consommation d'aliments, la pathologie clinique, les signes cliniques, la flore intestinale et l'état nutritionnel. Les auteurs (Kluwe *et al.*, 1983) ont rétorqué en disant que la survie n'a pas été diminuée lors de l'étude du NTP et que l'analyse statistique des résultats n'a pas permis de démontrer une quelconque corrélation entre la formation de lésions non néoplasiques et le développement de tumeurs hépatocellulaires chez le rat ou la souris des deux sexes. Des évaluations cliniques réalisées tout au long de l'étude n'ont révélé aucune morbidité ni aucun signe de débilitation. En outre, l'incidence des tumeurs hépatiques variait relativement peu par rapport à celle observée jusque là chez l'ensemble des témoins du NTP.

Au cours d'une étude visant à élucider le mécanisme de l'hépatocarcinogénèse due au phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans les conditions de l'essai biologique du NTP (Cattley *et al.*, 1987; Popp *et al.*, 1987), des rats F344 femelles répartis en groupes de 20 animaux ont reçu pendant deux ans (durée des examens histopathologiques non mentionnée) des aliments renfermant des teneurs de 0, 0,03, 0,1 ou 1,2% en phtalate de bis(2-éthylhexyle) {l'équivalent de 0, 15, 50 ou 600 mg/[kg (m.c.)·j]}. Chez les animaux exposés aux deux doses les plus élevées, l'activité de la palmitoyl-Co A-oxydase insensible aux cyanures a augmenté, sans que la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dans les hépatocytes, une indication d'une prolifération cellulaire, ne soit modifiée. Par rapport aux témoins, le nombre des foyers n'était pas élevé chez les animaux exposés au phtalate de bis(2-éthylhexyle), même s'il y avait une augmentation statistiquement significative du nombre des tumeurs hépatiques (nodules néoplasiques et carcinomes hépatocellulaires réunis) dans le groupe soumis à la dose élevée (1/18, 1/19, 6/20). Une dose de 50 mg/[kg (m.c.)·j] a donc été considérée comme une CMEO en se fondant sur l'augmentation de l'activité enzymatique; la concentration sans effet observé (CSEO) pour cet effet s'est élevée à 15 mg/[kg (m.c.)·j].

Lors d'une étude à portée plus limitée menée par Rao *et al.* (1990), de petits groupes (n = 14) de rats F344 mâles ont reçu à volonté des aliments contenant 2% de phtalate de bis(2-éthylhexyle) pendant 108 semaines {soit 1 200 mg/[kg (m.c.)·j]}. Un groupe de 10 rats servait de témoins. Une nécropsie du foie entier a été réalisée et

des parties représentatives du foie, des poumons, des reins et du pancréas ont été préparées à des fins d'étude au microscope optique. La masse corporelle des rats exposés au phtalate de bis(2-éthylhexyle) était inférieure de façon significative à celle des témoins. Le foie des animaux dont l'alimentation contenait du phtalate de bis(2-éthylhexyle) était brun foncé, son volume était plus grand et sa masse relative supérieure de 100% au foie des témoins. Au moment de la nécropsie, des coupes à intervalle de 1 à 2 mm ont été faites à travers l'organe entier afin d'effectuer une analyse quantitative de l'incidence tumorale totale et du nombre de lésions dans chaque foie. Des nodules néoplasiques ou des carcinomes hépatocellulaires ont été observés chez 11 rats exposés sur 14. Lorsque les nodules étaient évalués d'après leur taille, leur diamètre allait de 1 à 3 mm et de 3 à 5 mm, et il était supérieur à 5 mm chez les rats exposés à des teneurs respectives de 57, de 16 et de 36%. Le nombre de nodules par organe variait entre 0 et 4. Chez les témoins, seulement un rat sur 10 avait une tumeur hépatique (diamètre de 15 mm).

Aucune augmentation de l'incidence tumorale n'a été observée lors d'essais biologiques chroniques réalisés sur le rat Sherman ou Wistar par administration d'aliments contenant des teneurs en phtalate de bis(2-éthylhexyle) atteignant 0,4 ou 0,5% (Carpenter *et al.*, 1953; Harris *et al.*, 1956). Toutefois, vu les limitations de ces premières études (p. ex., le petit nombre d'animaux étudiés et la mortalité élevée due à des maladies), ces résultats ajoutent peu de renseignements pertinents à l'ensemble des données servant à l'évaluation de la cancérogénicité du phtalate de bis(2-éthylhexyle). Aucun effet ne s'est fait sentir comparativement aux témoins sur le temps de survie moyen ni sur l'incidence tumorale chez le hamster à la suite d'une exposition au phtalate de bis(2-éthylhexyle) par voie intrapéritonéale et par inhalation (Schmezer *et al.*, 1988).

Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer le ou les mécanismes par lesquels le phtalate de bis(2-éthylhexyle) provoque des tumeurs hépatiques chez les rongeurs. La première concerne le mode d'action, qui est semblable à celui de certains autres agents chimiques cancérogènes, mais non génotoxiques, soit une modification de l'activité et du nombre de peroxyosomes des cellules hépatiques chez les rongeurs. Selon cette hypothèse, l'hépatocarcinogénèse par le phtalate de bis(2-éthylhexyle) n'est pas reliée à un effet initiateur direct du phtalate de bis(2-éthylhexyle) ou de ses métabolites, mais à des substances produites par la prolifération des peroxyosomes et ayant une activité biologique, en particulier le peroxyde d'hydrogène (Rao et Reddy, 1987). La cancérogénèse due au phtalate de bis(2-éthylhexyle) peut être aussi liée au déclenchement d'hyperplasies. Selon cette hypothèse, la cancérogénèse est la conséquence d'une accélération de la division cellulaire et de la synthèse d'ADN causées par l'exposition au phtalate de bis(2-éthylhexyle) (Busser et Lutz, 1987; Smith-Oliver et Butterworth, 1987; Marsman *et al.*, 1988). L'accélération de la division des cellules hépatiques attribuable à l'exposition au phtalate de bis(2-éthylhexyle) ferait augmenter la sensibilité aux

composés génotoxiques. Les modifications subies par l'ADN dans les cellules à division rapide deviennent permanentes, car les cellules se divisent avant que les enzymes de réparation ne puissent corriger les lésions (Smith-Oliver et Butterworth, 1987; Hsia, 1990). Bien qu'elles ne soient pas toujours cohérentes, les données disponibles semblent indiquer que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) peut agir comme cocancérogène, c'est-à-dire comme promoteur chez les rongeurs. Il est impossible de séparer les effets des deux processus ou de décider si l'un est lié davantage à l'hépatocarcinogénèse que l'autre; en fait, la formation de tumeurs pourrait dépendre des deux mécanismes. Il est donc peu probable que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) provoque la formation de tumeurs hépatiques à des doses qui n'entraînent ni une prolifération significative des peroxyosomes, ni une réplication cellulaire notable.

La génotoxicité du phtalate de bis(2-éthylhexyle) a été étudiée à fond au moyen d'essais biologiques *in vitro* et *in vivo*. Les marches à suivre et les résultats de ces essais ont été rapportés dans plusieurs documents de synthèse (ATSDR, 1989, 1991; Butterworth, 1987). L'ensemble de données substantiel montre que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) et ses métabolites primaires [le phtalate de mono(2-éthylhexyle) et le 2-éthylhexan-1-ol] ne sont pas génotoxiques lors de la plupart des essais chez les microbes et les mammifères.

Lors de nombreuses études, faites principalement sur le rat, on a pu observer, après une exposition par voie orale au phtalate de bis(2-éthylhexyle), des effets sur les testicules, dont une perte de poids des organes, des modifications histologiques des canalicules séminifères, une inhibition de la fonction respiratoire chez les mitochondries des cellules de Sertoli et de l'activité enzymatique testiculaire, une réduction du nombre des spermatozoïdes ainsi qu'une réduction de la teneur testiculaire en zinc. Les données existantes indiquent aussi que la sensibilité à l'atrophie des testicules provoquée par le phtalate de bis(2-éthylhexyle) varie avec l'âge (Gray et Butterworth, 1980) et que le hamster et le marmouset sont considérablement moins sensibles que le rat aux effets du phtalate de bis(2-éthylhexyle) sur les testicules (Gray *et al.*, 1982) à cause, on le suppose, de différences probables dans le métabolisme. La dose la plus faible à laquelle ces effets se sont manifestés est celle signalée par Gray *et al.* (1977), selon qui de «petites lésions» testiculaires sont apparues chez le rat Sprague-Dawley après ingestion pendant 17 semaines d'aliments ayant une teneur de 0,2% {143 mg/[kg (m.c.)·j]} en cette substance. On a choisi une dose légèrement inférieure {100 mg/[kg (m.c.)·j]} comme CSEO sur les testicules à la lumière des résultats d'une étude réalisée par Dostal *et al.* (1988) pendant laquelle de petits groupes de rats de la même souche ont été exposés par voie alimentaire au phtalate de bis(2-éthylhexyle) sur une période allant jusqu'à 12 semaines. La concentration minimale avec effet nocif observé (CMENO) pour une baisse de fertilité chez la souris trouvée lors d'une étude menée par Reel *et al.* (1982) était semblable à celle observée par Gray *et al.* au cours d'une autre étude (1977), soit 130 mg/[kg (m.c.)·j]. La CSEO trouvée au cours de la même étude était une teneur

de 0,1% dans l'alimentation {13 mg/[kg (m.c.)·j]}. Il faudrait cependant noter que les doses administrées par Reel *et al.* (1982) l'étaient à intervalle assez long.

L'étude de Reel *et al.* (1982; Lamb *et al.*, 1987), qui est bien documentée, portait sur l'administration à des groupes de souris CD-1 d'aliments ayant une teneur en phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 0, 0,01, 0,1 ou 0,3% {ce qui équivaut à environ 0, 13, 130 et 390 mg/[kg (m.c.)·j]} sur une période de sept jours avant l'accouplement et de 98 jours de cohabitation. Les animaux du groupe exposé à la dose la plus élevée perdaient toute fertilité et ceux soumis à une dose intermédiaire devenaient beaucoup moins fertiles. Chez les animaux recevant des aliments ayant une teneur d'au moins 0,1% {130 mg/[kg (m.c.)·j]}, les accouplements produisaient moins de portées et chaque portée, moins de petits (mâles et femelles) que chez les témoins. D'après les résultats des examens histologiques, on a remarqué une diminution significative de la concentration des spermatozoïdes et de la proportion de spermatozoïdes mobiles chez les mâles exposés à une dose élevée. En outre, on observait une diminution de la masse des testicules et de l'épididyme, et une destruction répandue des canalicules séminifères. Chez les femelles exposées à la dose la plus élevée, la masse des ovaires, des oviductes, de l'utérus et du vagin a aussi diminué de façon significative. On a donc jugé que la CSEO était de 0,01% {13 mg/[kg (m.c.)·j]; CMENO = 130 mg/[kg (m.c.)·j]} pour cette étude.

Au cours d'études relatives à la toxicité sur le développement qui ont été relevées, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) s'est avéré foetotoxique, qu'il ait été ou non toxique pour la mère. [Shiota et Mima (1985) ont signalé des effets tératogènes en l'absence de toxicité pour la mère en se basant sur l'examen du gain en masse corporelle.] Les concentrations à effets toxiques les plus faibles mentionnées lors de ces études l'ont été par Wolkowski-Tyl *et al.* (1984a), Hamano *et al.* (1977) et Shiota *et al.* (1980). Les études faites sur la souris par Wolkowski-Tyl *et al.* (1984a) et Tyl *et al.* (1988) ont révélé, tant chez les mères que chez les petits, une concentration minimale avec effet (nocif) observé [CME(N)O] de 91 mg/[kg (m.c.)·j], à laquelle se sont manifestées une toxicité chez la mère (rugosité du pelage et léthargie reliées au traitement) et une augmentation du nombre de malformations foetales. La CSEO, tant pour les mères que pour les petits, a été fixée à 44 mg/[kg (m.c.)·j]. La CMENO chez la souris établie par Hamano *et al.* (1977), aussi bien pour la mère que pour les petits, était de 130 mg/[kg (m.c.)·j]. À cette dose, on a observé chez les mères une diminution significative du poids de la rate et une augmentation du poids des reins et du foie et une augmentation de la proportion d'embryons résorbés ainsi qu'une baisse du nombre de foetus vivants. Lors de cette étude, on a établi la CSEO à 13 mg/[kg (m.c.)·j], mais il faut noter que l'intervalle entre l'administration des doses était long. Shiota *et al.* (1980; Shiota et Nishimura, 1982) ont signalé une augmentation du nombre de résorptions en l'absence de toxicité chez la mère à une teneur de 0,1% en phtalate de bis(2-éthylhexyle) {190 mg/[kg (m.c.)·j]}; lors de cette

étude, la concentration sans effet nocif observé (CSENO) trouvée pour les petits était de 0,05% {70 mg/[kg (m.c.)·j]}.

Lors de deux études bien documentées, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) s'est montré foetotoxique et tératogène chez la souris CD-1 et foetotoxique chez le rat F344, dans les deux cas à des doses toxiques pour la mère (Tyl *et al.*, 1988; Wolkowsky-Tyl *et al.*, 1984a, b). Chez la souris CD-1, on a noté une corrélation dose-réponse significative pour la perte de masse corporelle chez la mère les 12<sup>e</sup>, 16<sup>e</sup>, et 17<sup>e</sup> jours de la gestation, dans les groupes exposés à des teneurs en phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 0,1 ou de 0,15% {ce qui équivaut à environ 191 ou 292 mg/[kg (m.c.)·j] d'après les données sur la consommation d'aliments}. La masse du foie de la mère a augmenté, par rapport aux témoins, dans les groupes exposés aux deux doses les plus élevées. Les signes cliniques reliés au traitement qui étaient observés chez les mères se limitaient à une rugosité du pelage et à de la léthargie aux teneurs allant de 0,05 à 0,15%. Les résorptions et les décès foetaux ont augmenté numériquement et proportionnellement, et le nombre de foetus vivants a diminué à des teneurs de 0,10 et de 0,15%. Les malformations foetales par portée ont augmenté, de façon proportionnelle à la dose, de 0,05 à 0,15% {de 91 à 292 mg/[kg (m.c.)·j]}. La masse corporelle des foetus a diminué chez les animaux exposés par rapport aux témoins et une relation statistiquement significative s'est manifestée entre la différence de poids et la dose à 0,15%. Chez la souris CD-1, les principales malformations incluaient des anomalies externes, viscérales et squelettiques. La CSEO trouvée lors de cette étude était de 0,025% {44 mg/[kg (m.c.)·j]}, car aucune toxicité significative n'a été observée ni chez la mère, ni sur le développement du foetus à ce niveau de dose; la CME(N)O était de 0,05% {91 mg/[kg (m.c.)·j]}. Chez des rats F344 dont les aliments renfermaient des teneurs en phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 0, 0,5, 1,0, 1,5 ou 2,0% {ce qui, d'après les données relatives à la consommation, équivaut à peu près aux doses suivantes 0, 357, 666, 856 ou 1 055 mg/[kg (m.c.)·j]}, du jour 0 au jour 20 de la gestation, la masse corporelle de la mère et la masse corporelle prise par celle-ci durant la gestation diminuaient de façon significative aux trois doses les plus élevées. On a noté une augmentation significative, tant absolue que relative, de la masse du foie des animaux de tous les groupes exposés. L'incidence de la piloérection et de la rugosité du pelage augmentait proportionnellement à la dose, mais «principalement» à des teneurs en phtalate de bis(2-éthylhexyle) allant de 1,0 à 2,0%. Une réduction significative du poids des foetus a été notée aux trois doses les plus élevées. À la dose la plus forte, le nombre des résorptions a augmenté et celui des foetus vivants a diminué, bien qu'aucune augmentation significative des malformations n'ait été observée. On a donc jugé qu'une teneur de 0,5% dans les aliments {357 mg/[kg (m.c.)·j]} était la CSEO pour les petits et la CMEO pour les mères.

Lors de l'étude réalisée par Hamano *et al.* (1977), on a administré à des souris JCL:ICR des aliments renfermant des teneurs en phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 0,01, 0,1 ou 1,0% {ce qui équivaut à 13, 130 ou 1 300 mg/[kg (m.c.)·j]} durant

les 18 jours de gestation. Aucun effet significatif n'a été observé sur la masse corporelle des mères, la mortalité maternelle, la proportion d'avortements spontanés ou de naissances prématurées entre le groupe témoin et les groupes exposés. Dans les groupes exposés à la dose la plus élevée et intermédiaire, le nombre de souris gravides ne portant pas de foetus vivants à cause d'une mortalité intégrale des embryons implantés était respectivement de 15 et de 1. On a observé une diminution statistiquement significative du poids de la rate et une augmentation du poids du foie et des reins des mères à une teneur supérieure ou égale à 0,1%. Une augmentation significative du nombre d'embryons résorbés a été observée chez les souris exposées aux deux concentrations les plus élevées ainsi qu'une réduction du poids des foetus mâles à 0,1%. Des anomalies externes (spina bifida, exencéphalie, malformation de la queue et paupières ne pouvant se fermer) ont été observées chez les petits de mères dont les aliments avaient une teneur en phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 0,1%, mais l'augmentation de l'incidence n'était pas significative. Par contre, à la dose intermédiaire, l'augmentation de la fréquence des anomalies squelettiques et du retard dans l'ossification était significative. On a donc jugé que la CSEO trouvée lors de cette étude était de 0,01% dans l'alimentation {13 mg/[kg (m.c.)·j]} tant pour les mères que pour les foetus.

Le potentiel de déclenchement de toxicité sur le développement par le phtalate de bis(2-éthylhexyle) semble varier considérablement selon la voie d'administration parce que le composé est plus puissant par voie orale que par voie intrapéritonéale chez la souris JCL:ICR (Shiota et Mima, 1985). Des groupes de souris gravides ont reçu des concentrations de 250, 500, 1 000 ou 2 000 mg/kg (m.c.) par intubation gastrique ou de 500, 1 000, 2 000, 4 000 ou 8 000 mg/kg (m.c.) par injection intrapéritonéale le septième, huitième ou neuvième jour de leur gestation. On a noté une augmentation des résorptions et des malformations chez les souris exposées par voie orale aux deux doses les plus élevées (la toxicité maternelle fondée sur l'étude du gain en masse corporelle ne s'est manifestée chez la mère qu'à la dose la plus élevée); les anomalies foetales prédominantes ont consisté en l'anencéphalie et l'exencéphalie. Le poids des foetus a diminué aussi aux deux doses les plus élevées. Aucun effet tératogène n'a été observé chez des animaux exposés par injection intrapéritonéale. Ce changement de toxicité peut être fonction de la métabolisation du phtalate de mono(2-éthylhexyle) dans le tractus gastro-intestinal.

On n'a trouvé aucune mention de neurotoxicité ni d'immunotoxicité du phtalate de bis(2-éthylhexyle), à l'exception du signalement d'une prolifération peroxydomale dans les neurones du cortex cérébral de rats exposés à cette substance par le lait maternel (Dabholkar, 1988). Hinton *et al.* (1986) ont mentionné une diminution du taux de thyroxine chez des rats Wistar (n = 4) ayant reçu pendant 21 jours des aliments ayant une teneur de 2% {2 000 mg/[kg (m.c.)·j]} en phtalate de bis(2-éthylhexyle). On a noté des manifestations microscopiques de modifications

prononcées de l'ultrastructure de la thyroïde après l'exposition au phtalate de bis(2-éthylhexyle).

### **2.5.2 Humains**

On n'a trouvé aucune donnée sur la cancérogénicité, ni sur les effets sur la reproduction ou le développement dans les populations humaines exposées au phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans leur milieu de travail ou leur environnement en général. De plus, les données qu'on possède sur les effets d'une exposition chronique sur le sang, le système nerveux et la fonction pulmonaire, qui sont tirées d'études faites sur de petits groupes exposés par leur profession, sont limitées et non concluantes (Thiess *et al.*, 1978a, b, cité dans PISC, 1992; Nielsen *et al.*, 1985). Lors d'une étude réalisée par Thiess et Flieg (1978, cité dans PISC, 1992), aucune différence de prévalence des anomalies chromosomiques n'a été observée, par rapport à 20 témoins d'âges correspondants, dans les lymphocytes périphériques de personnes (n = 10) exposées dans leur milieu de travail pendant 10 à 34 ans à des teneurs en phtalate de bis(2-éthylhexyle) allant de 0,000 6 à 0,01 ppm (de 9,6 à 160 µg/m<sup>3</sup>).

### **2.5.3 Écotoxicologie**

Les renseignements concernant les effets du phtalate de bis(2-éthylhexyle) comprennent des données de toxicité aiguë et chronique sur un certain nombre d'espèces de divers niveaux trophiques du milieu aquatique, depuis les bactéries et les algues jusqu'aux poissons et aux amphibiens. On n'a trouvé aucun renseignement sur les effets de cette substance sur les mammifères sauvages.

Volskay et Grady (1988) ont mentionné une concentration inhibitrice moyenne (CI<sub>50</sub>)-30 min pour l'inhibition de la respiration de moins de 400 µg/L chez des micro-organismes de boues activées.

Une concentration efficace moyenne (CE<sub>50</sub>)- 140 h de plus de 100 µg/L a été signalée pour le phtalate de bis(2-éthylhexyle) chez l'algue *Selenastrum capricornutum* en fonction d'un changement du nombre de cellules (CMA, 1990).

Pour les organismes aquatiques, la concentration la plus basse ayant une toxicité aiguë a été observée chez le cladocère *Daphnia pulex*, la concentration létale moyenne (CL<sub>50</sub>)-48 h étant de 133 µg/L (concentration nominale) (Passino et Smith, 1987). On n'a relevé aucune autre étude où la toxicité aiguë pour un organisme aquatique était inférieure à la valeur de la solubilité dans l'eau la plus élevée mentionnée pour le phtalate de bis(2-éthylhexyle), soit 400 µg/L. La concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) la plus faible mentionnée ayant une toxicité chronique a été observée chez *Daphnia magna*, la CMEO-21 j (diminution de la survie de 25%)

étant de 160 µg/L et la CSEO-21 j, de 77 µg/L (Springborn Bionomics, 1984). Lors de cette étude en milieu à circulation continue, la concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) a été mesurée chaque semaine.

La Chemical Manufacturers' Association (CMA) (1990) a signalé des CL<sub>50</sub>-96 h respectives de plus de 320 µg/L et de 670 µg/L chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) et la tête-de-boule (*Pimephales promelas*). DeFoe *et al.* (1990) ont rapporté une CL<sub>50</sub>-96 h de plus de 327 µg/L chez la tête-de-boule. Après une exposition pendant 90 jours à une concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) de 502 µg/L (la plus forte testée), aucun effet nocif significatif n'a été décelé sur l'éclosabilité, la croissance ou la survie de la truite arc-en-ciel.

Aucune donnée toxicologique n'a été trouvée sur les organismes vivants existant dans des sédiments au Canada.

Chez des poules domestiques, l'exposition pendant 230 jours à 5 000 ou 10 000 mg/kg a interrompu la ponte, a provoqué un grossissement du foie et des reins et des altérations des ovaires (Ishida *et al.*, 1982). Cependant, comme ces manifestations sont survenues aux deux niveaux d'exposition à l'étude, on n'a pas été en mesure d'établir de CMEQ ni de CSEO.



### **3.0 Évaluation de la toxicité au sens de la LCPE**

#### **3.1 Effets sur l'environnement (alinéa 11a))**

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est le plus important des plastifiants de type phtalate utilisés au Canada. En 1991, la production nationale et les importations de cette substance s'élevaient chacune à 5 kt. Il s'importe aussi du phtalate de bis(2-éthylhexyle) au pays dans le chloroéthylène homopolymérisé plastifié et dans les produits plastiques. Les données sur les rejets de phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'eau se sont limitées à quelques mesures effectuées sur des effluents industriels; on n'a relevé aucune donnée sur les rejets dans l'atmosphère. Par contre, des renseignements limités de sources internationales indiquent que les rejets des manufactures se font principalement dans l'atmosphère. Aucune donnée récente n'a été relevée sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans l'atmosphère au Canada. On a trouvé très peu de données récentes sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes au Canada dans les eaux de surface, les effluents industriels et les boues d'égout. En outre, aucune donnée n'a été trouvée sur les emplacements voisins des manufactures canadiennes de phtalate de bis(2-éthylhexyle) qui sont connues. Les données relatives à la concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présente au Canada dans les sédiments et les organismes vivants sont d'une fiabilité incertaine vu la possibilité de contamination durant l'échantillonnage ou l'analyse. Celles-ci ne sont donc pas jugées acceptables à des fins d'évaluation.

Bien que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) ne persiste pas en milieu aérobie, à cause de procédés de dégradation, comme la photo-oxydation et la biotransformation, il peut persister et s'accumuler, en conditions anaérobies comme celles prévalant dans les sédiments enfouis. Les renseignements ayant fait l'objet d'une revue pour la présente évaluation montrent que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est susceptible de bioaccumulation chez les invertébrés aquatiques, mais il est peu probable qu'il y ait bioamplification dans la chaîne alimentaire aquatique.

La concentration la plus faible signalée de phtalate de bis(2-éthylhexyle) dissous ayant un effet chronique chez les organismes d'eau douce était de 160 µg/L (CMEQ-21 j, survie) chez *Daphnia magna*. Cette concentration produisant des effets a été divisée par un facteur de 20 (10 pour tenir compte des différences de sensibilité d'une espèce à l'autre et pour extrapoler les données de laboratoire aux conditions de terrain et un facteur de 2 vu l'importance de la baisse de survie observée à la CMEQ). Le résultat de ce calcul donne un seuil d'exposition estimé produisant des effets de 8 µg/L. Des données limitées montrent que les concentrations moyennes présentes dans les eaux de surface au Canada sont généralement inférieures au seuil d'exposition en question. Aucune donnée n'a cependant été trouvée sur les emplacements voisins des manufactures canadiennes de phtalate de bis(2-éthylhexyle). On a donc jugé qu'il

existe trop peu de données fiables pour déterminer si le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est nocif pour les organismes aquatiques du Canada.

Aucune donnée toxicologique n'a été trouvée sur les organismes vivants existant dans des sédiments au Canada.

Aucun renseignement n'a été relevé sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans des organismes vivants ou des milieux environnementaux qui permette une évaluation adéquate de l'exposition de la flore et de la faune terrestres à cette substance.

**Par conséquent, à la lumière des données disponibles, il est impossible de déterminer si le phtalate de bis(2-éthylhexyle) pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui ont ou sont susceptibles d'avoir un effet nocif sur l'environnement.**

### **3.2 Effets sur l'environnement essentiel pour la vie humaine (alinéa 11b))**

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) absorbe les rayons infrarouges dont la longueur d'onde se situe entre 7 et 13  $\mu\text{m}$ ; il est cependant éliminé rapidement de l'atmosphère par photo-oxydation (sa demi-vie va de 2,9 à 29 heures) de sorte qu'il ne persiste pas dans la troposphère. On ne s'attend pas à ce que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) contribue comme tel de façon importante à la formation d'ozone au niveau du sol, pas plus qu'au réchauffement planétaire ni à la destruction de l'ozone stratosphérique.

**Par conséquent, à la lumière des données disponibles, on ne croit pas que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) pénètre dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui constituent un danger pour l'environnement essentiel pour la vie humaine.**

### **3.3 Effets sur la vie ou la santé humaine (alinéa 11c))**

#### **3.3.1 Exposition des humains**

Les doses estimatives de phtalate de bis(2-éthylhexyle) reçues par la population en général sont données au tableau suivant. D'après le peu de données dont on dispose sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans les milieux environnementaux auxquels la population du Canada en général est exposée, et sur les valeurs de référence choisies pour la masse corporelle, le volume d'air inspiré et les quantités d'aliments, d'eau et de sol absorbées (DHM, 1992), la

## Dose journalière estimative de phtalate de bis(2-éthylhexyle) pour la population du Canada en général

| Substrat/<br>milieu <sup>a</sup>          | Dose estimative { $\mu\text{g}/[\text{kg (m.c.)} \cdot \text{j}]$ } |                          |                         |                          |                          |
|---|---|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
|   | Âge   |                          |                         |                          |                          |
|   | 0 à 0,5 an <sup>b</sup>   | 0,5 à 4 ans <sup>c</sup> | 5 à 11 ans <sup>d</sup> | 12 à 19 ans <sup>e</sup> | 20 à 70 ans <sup>f</sup> |
| Air ambiant :<br>région des<br>Grand Lacs | 0,000 03 à 0,000 3  | 0,000 03 à 0,000 3       | 0,000 04 à 0,000 4      | 0,000 03 à 0,000 3       | 0,000 03 à 0,000 3       |
| Air intérieur                             | 0,86  | 0,99                     | 1,15                    | 0,95                     | 0,85                     |
| Eau potable                               | 0,13 à 0,38   | 0,06 à 0,18              | 0,03 à 0,10             | 0,02 à 0,07              | 0,02 à 0,06              |
| Aliments                                  | 7,88  | 17,81                    | 12,85                   | 7,18                     | 4,91                     |
| Sol                                       | 0,000 064   | 0,000 042                | 0,000 014               | 0,000 004                | 0,000 003                |
| Dose totale<br>estimative                 | 8,87 à 9,12   | 18,86 à 18,98            | 14,03 à 14,10           | 8,15 à 8,20              | 5,78 à 5,82              |
| Produits<br>pour enfants                  | <0,025 à 11,51  | <0,008 9 à 4,07          |                         |                          |                          |

<sup>a</sup> Les concentrations moyennes dans l'air ambiant, d'après une petite étude effectuée dans la région des Grands Lacs, étaient de 0,5 à 5,0 ng/m<sup>3</sup> (Eisenreich *et al.*, 1981); les concentrations plutôt élevées dans l'air ambiant près d'un incinérateur, signalées par Thomas (1973), n'ont pas été incorporées dans l'estimation de la dose journalière totale étant donné qu'elles ne représentent vraisemblablement pas celles auxquelles est exposée la population en général dans les conditions actuelles, et qu'elles n'ont été confirmées nulle part ailleurs. La concentration maximale dans l'air intérieur était de 3,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , d'après un petit nombre,  $n = 9$ , de domiciles à Montréal; les valeurs moyennes n'ont pas été précisées (Otsen et Benoit, 1985). On suppose que les gens passent habituellement 4 h à l'extérieur et 20 h à l'intérieur (DHM, 1992). La concentration moyenne de phtalate de bis(2-éthylhexyle) décelée dans l'eau potable était de 1,0  $\mu\text{g}/\text{L}$  (limite de détection) lors d'une étude régionale en Ontario (MEO, 1984) et de 2,0 à 3,0  $\mu\text{g}/\text{L}$  partout en Alberta (Spink, 1986). La dose absorbée de phtalate de bis(2-éthylhexyle) a été estimée à partir des concentrations mesurées dans divers types d'aliments, selon une étude sur le «panier à provisions» (SBSC, 1992) multipliées par l'ingestion, selon l'âge, de diverses denrées alimentaires extraites de l'enquête de Nutrition Canada (DHM, 1992). La teneur en phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans le sol des régions urbaines de Port Credit, Oakville et Burlington, Ontario, était comprise entre moins de 0,1 et 1,1 ng/g (Golder Associates, 1987). La concentration moyenne de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présente dans les produits pour enfants variait entre moins de 0,05 et 23,01% (en poids) pour un certain nombre d'échantillons de sucres, de jouets à dentition, de tétines et de jouets flexibles (CACC, 1992). On suppose que le taux de lixiviation du phtalate de bis(2-éthylhexyle) est de 30  $\mu\text{g}/\text{h}$  et que l'exposition par voie orale serait de 10 h/j pour deux ans et de 3 h/j pour une année supplémentaire (Rodricks et Turnbull, 1984).

<sup>b</sup> Pèse 6 kg, respire 2 m<sup>3</sup> d'air, boit 0,75 L d'eau et ingère 35 mg/j de terre (DHM, 1992).

<sup>c</sup> Pèse 13 kg, respire 5 m<sup>3</sup> d'air, boit 0,8 L d'eau et ingère 50 mg/j de terre (DHM, 1992).

<sup>d</sup> Pèse 27 kg, respire 12 m<sup>3</sup> d'air, boit 0,9 L d'eau et ingère 35 mg/j de terre (DHM, 1992).

<sup>e</sup> Pèse 57 kg, respire 21 m<sup>3</sup> d'air, boit 1,3 L d'eau et ingère 20 mg/j de terre (DHM, 1992).

<sup>f</sup> Pèse 70 kg, respire 23 m<sup>3</sup> d'air, boit 1,5 L d'eau et ingère 20 mg/j de terre (DHM, 1992).

principale voie d'exposition de la population en général au phtalate de bis(2-éthylhexyle) est l'ingestion d'aliments. En effet, on estime ces doses bien inférieures à celles absorbées avec l'eau potable et l'air intérieur d'après la plage des valeurs observées dans un petit nombre de maisons (moyenne non mentionnée). On estime que des doses absorbées avec l'air ambiant (malgré que la documentation n'indique pas très bien les bases ayant servi à l'estimation des valeurs mentionnées) et le sol (estimation basée sur la plage observée, moyenne non mentionnée) sont relativement faibles. La plage des doses journalières totales provenant de ces milieux varierait, selon les évaluations faites pour divers groupes d'âge de la population en général, entre 5,8 et 19,0 µg/[kg (m.c.)·j].

Dans le cas de bébés et d'enfants qui commencent à marcher, la dose totale peut être plus élevée, car ils sont exposés à des produits pour enfants qui contiennent du phtalate de bis(2-éthylhexyle). Toutefois, les estimations de ce type d'exposition sont jugées très incertaines vu l'introduction de facteurs comme la variation de la teneur en phtalate de bis(2-éthylhexyle) et de la tendance à mettre les objets dans la bouche ainsi que l'absence de données fiables sur les taux de lixiviation. En se basant sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans les produits pour enfants mentionnées par Consommation et Affaires commerciales Canada (CACC, 1992), en supposant une exposition de dix heures par jour pendant deux ans, puis de trois heures par jour pendant une autre année, et en estimant le taux moyen de lixiviation à 30 µg/h (Rodricks et Turnbull, 1984), on estime que les enfants canadiens âgés de 0 à 0,5 an et de 0,5 à 4 ans absorbent respectivement de moins de 0,03 à 11,5 µg/[kg (m.c.)·j] et de moins de 0,009 à 4,1 µg/[kg (m.c.)·j]. La dose journalière totale estimative pour les bébés (de 0 à 0,5 an) et les enfants âgés de 0,5 à 4 ans, y compris celle attribuable à ce genre de produits, varie donc entre 8,9 et 20,6 µg/[kg (m.c.)·j] et entre 18,9 et 23,1 µg/[kg (m.c.)·j], respectivement.

### 3.3.2 Effets

La cancérogénicité est peut-être le résultat final le plus sensible pouvant servir à évaluer la toxicité au sens de la LCPE. L'ensemble des données sur la cancérogénicité du phtalate de bis(2-éthylhexyle) a donc été évalué selon le processus de classification élaboré à cette fin (DHM, 1992).

La cancérogénicité potentielle du phtalate de bis(2-éthylhexyle) n'a pas fait l'objet d'études épidémiologiques chez des populations humaines. Lors des essais biologiques les plus poussés réalisés jusqu'ici chez des animaux de laboratoire, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) s'est cependant révélé cancérogène tant chez le rat que chez la souris par l'augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques bénignes et malignes (NTP, 1982; Rao *et al.*, 1990), mais seulement à des doses [ $> 300$  mg/kg (m.c.)] qui étaient supérieures à celles auxquelles étaient observés des changements du nombre et de l'activité des peroxysomes hépatiques. En fait, lors d'études à court terme et à

long terme, des modifications de l'activité des enzymes hépatiques correspondant à une prolifération peroxysomale ont été observées à des doses de seulement 12 à 15 mg/[kg (m.c.)·j] chez le rat (Ganning *et al.*, 1987, 1991).

D'après l'ensemble des données recueillies lors d'études approfondies faites tant *in vitro* que *in vivo* chez des animaux de laboratoire, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) n'est pas considéré comme étant génotoxique. L'ensemble des données indique aussi que les métabolites du phtalate de bis(2-éthylhexyle), soit le phtalate de mono(2-éthylhexyle) et le 2-éthylhexan-1-ol, ne sont pas génotoxiques.

On a émis une hypothèse selon laquelle l'hépatocarcinogénicité du phtalate de bis(2-éthylhexyle) chez les rongeurs serait attribuable à l'activité biologique de produits dus à la prolifération peroxysomale, une manifestation à laquelle les humains sont moins sensibles que les rongeurs (CPSC, 1985; Rhodes *et al.*, 1986; Short *et al.*, 1987). En s'appuyant sur les données concernant les effets des agents de prolifération peroxysomale, notamment le phtalate de bis(2-éthylhexyle), on a conclu récemment que le rat et la souris y sont très sensibles, le hamster, moins sensible, et le cobaye, le marmouset et le macaque de Buffon, «insensibles» (PISC, 1992). Il faudrait cependant noter qu'on n'a trouvé aucune étude réalisée chez le cobaye où un examen adéquat du foie a été fait pour voir si l'exposition au phtalate de bis(2-éthylhexyle) était suivie d'une prolifération peroxysomale. Chez les primates, les données trouvées se limitent à l'exposition de groupes de deux macaques de Buffon mâles à cinq doses de phtalate de bis(2-éthylhexyle) et de groupes de marmousets, constitués de cinq mâles et de cinq femelles, à une seule dose de phtalate de bis(2-éthylhexyle) (Short *et al.*, 1987; Rhodes *et al.*, 1986).

Les variations de sensibilité de diverses espèces à la prolifération peroxysomale (donc à la carcinogénicité) due au phtalate de bis(2-éthylhexyle) peuvent être attribuables, en partie, à des différences dans l'absorption et le métabolisme. Toutefois, il est impossible de prévoir la sensibilité de l'homme en se basant sur les résultats obtenus vu la rareté des données qu'on possède sur l'humain. Les données existantes montrent que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est absorbé et métabolisé plus complètement (principalement par oxydation) chez les rongeurs que chez les primates. En outre, les métabolites du phtalate de bis(2-éthylhexyle) ne sont pas conjugués chez certains rongeurs, alors qu'ils sont excrétés sous forme de dérivés de glucuroconjugués chez les primates.

D'après le peu de données additionnelles qu'on possède sur les autres agents entraînant la prolifération peroxysomale, il semble qu'il soit possible d'attribuer la formation de tumeurs hépatiques chez les rongeurs exposés à de fortes doses de phtalate de bis(2-éthylhexyle) à des mécanismes de toxicité ou de métabolisation auxquels les humains sont beaucoup moins sensibles. On n'a noté aucune augmentation des risques de cancer lors du suivi clinique des patients recevant des

médicaments hypolipidémiques (clofibrate ou gemfibrozil) jugés des agents entraînant une prolifération peroxysomale dans le foie chez les rongeurs. Il faudrait cependant noter que la puissance de ces études est assez limitée en matière de détection d'une augmentation des cancers (Oliver *et al.*, 1984; Frick *et al.*, 1987). Même si les groupes étudiés étaient de bonnes dimensions (1 788 décès et 4 081 patients, respectivement), la période d'administration des médicaments (environ 5 ans dans les deux cas) et le suivi (13,2 et 5 ans, respectivement) étaient courts par rapport à la période de latence nécessaire au développement de la plupart des cancers provoqués par l'exposition aux substances chimiques. Lors d'une étude réalisée *in vitro*, le phtalate de mono(2-éthylhexyle) [un métabolite du phtalate de bis(2-éthylhexyle)] stimulait la prolifération peroxysomale dans des cultures d'hépatocytes de rat, mais pas d'humains (Butterworth *et al.*, 1989; Elcombe et Mitchell, 1986).

Il faut cependant noter que Ganning *et al.* (1987) ont signalé une augmentation du nombre de peroxysomes hépatiques, après un an mais pas après un mois, chez un certain nombre de patients en hémodialyse qui n'auraient reçu aucun médicament ayant une action connue sur les peroxysomes. Les auteurs ont jugé qu'il était possible d'attribuer cette augmentation à la présence de phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans les tubes en plastique, mais ils ont aussi reconnu les effets possibles de l'insuffisance rénale et d'une hyperuricémie continue sur la structure et l'activité des diverses organelles.

En raison de ces considérations, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) a été classé dans le groupe IV («Substances probablement non cancérigènes pour l'homme») du système de classification de la cancérigénicité élaboré pour l'évaluation de la toxicité au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE (DHM, 1992). Il faudrait cependant noter que la base de données existante sur les effets du phtalate de bis(2-éthylhexyle) chez les primates et les humains n'est pas complète et qu'il pourrait donc, pour cette raison, être justifié de classer le phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans le groupe III («Substances possiblement cancérigènes pour l'homme»).

Pour les composés classés dans le groupe IV en vertu du système susmentionné, une dose journalière admissible (DJA) est calculée en divisant par un facteur d'incertitude une dose pertinente, soit une concentration sans effet (nocif) observé [CSE(N)O], soit une concentration minimale avec effet (nocif) observé [CME(N)O] chez l'humain ou une espèce animale. Dans le cas du phtalate de bis(2-éthylhexyle), l'exposition dans le cadre de la très grande majorité des études s'est faite par voie orale; d'après le peu de données qu'on possède sur les concentrations présentes dans divers milieux, (division 2.3.2), il semblerait qu'elle soit la voie la plus importante d'exposition au phtalate de bis(2-éthylhexyle) pour la population en général.

Lors des études épidémiologiques très limitées qu'on a relevées, on n'a pas toujours observé des effets sur la santé attribuables au phtalate de bis(2-éthylhexyle);

ces données ne suffisent donc pas pour fixer une dose efficace pouvant servir de base au calcul d'une DJA.

À l'exception de changements liés chez les rongeurs à une prolifération peroxysomale dans le foie {l'humain y serait moins sensible : CMEO 12 mg/[kg (m.c.)·j] au moins}, la dose de phtalate de bis(2-éthylhexyle) la plus faible à laquelle des effets nocifs sont constamment observés varie entre environ 90 et 100 mg/[kg (m.c.)·j] dans les études dont la réalisation et la documentation sont adéquates. On a bien signalé des effets (nocifs) sur les lipides sériques et les reins à des doses inférieures {CMEO les plus faibles respectives = 2,5 mg/[kg (m.c.)·j] et 0,92 mg/[kg (m.c.)·j]}<sup>1</sup>, mais les données n'étaient pas cohérentes. À un taux de 100 mg/[kg (m.c.)·j]<sup>1</sup>, un ralentissement du gain en masse corporelle (supérieur à 10%) a été observé chez la souris femelle lors de l'essai biologique subchronique du NTP (1982). Par contre, aucune autre manifestation d'effets nocifs ni aucun effet non néoplasique n'ont été observés chez des souris de la même souche exposées à des concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) bien supérieures {6 000 ppm dans les aliments, soit 1 821 mg/[kg (m.c.)·j]} pendant deux ans (NTP, 1982). Les résultats finaux les plus sensibles pour le calcul d'une DJA sont donc les effets sur la reproduction et le développement. La CMENO la plus faible signalée pour une baisse de fertilité chez la souris est de 130 mg/[kg (m.c.)·j] {en doses administrées à long intervalle, la CSEO est de 13 mg/[kg (m.c.)·j]} (Reel *et al.*, 1982). Dans le cas des études sur le développement, la CME(N)O rapportée chez la souris par Wolkowski-Tyl *et al.* (1984a), tant chez les mères que les petits, était de 91 mg/[kg (m.c.)·j]; à ce taux, une toxicité se manifestait chez les mères et le nombre de foetus résorbés et morts augmentait {la CSEO pour les mères aussi bien que les petits est de 44 mg/[kg (m.c.)·j]}. Lors d'une autre étude réalisée sur la souris (Hamano *et al.*, 1977), la CMENO qui s'applique à la fois aux mères et aux petits était de 130 mg/[kg (m.c.)·j] {pour cette étude, la CSEO était de 13 mg/[kg (m.c.)·j], mais il faut noter que les doses étaient administrées à un intervalle long]}.

À partir de ces données, la DJA a été calculée comme ci-dessous :

$$\begin{aligned} \text{DJA} &= \frac{44 \text{ mg/[kg (m.c.)·j]}}{1\ 000} \\ &= 0,044 \text{ mg/[kg (m.c.)·j]} \\ &\quad \{44 \text{ }\mu\text{g/[kg (m.c.)·j]}\} \end{aligned}$$

où:

---

<sup>1</sup> Cette dose a été calculée en se servant de facteurs de conversion normalisés; toutefois, d'après les conversions établies à partir de l'épreuve biologique chronique du NTP, l'absorption peut avoir dépassé cette valeur.

- Le chiffre 44 mg/[kg (m.c.)·j] est la CSEO pour les effets non reliés à la prolifération peroxysomale hépatique<sup>2</sup> [c.-à-d. les effets nocifs observés sur le développement à la dose supérieure suivante lors de l'étude de Wolkowski-Tyl *et al.* (1984a); si d'autres études sur le développement ont donné des CSEO plus petites, c'est en majeure partie dû à l'allongement de l'intervalle entre les doses].
- Le chiffre 1 000 est le facteur d'incertitude [x 10 pour la variation interspécifique, x 10 pour le variation intraspécifique et x 10 pour la tératogénicité potentielle - des effets tératogènes ont été observés à des doses plus élevées lors de l'étude critique, et Shiota et Mima (1985) ont noté des manifestations de tératogénicité en l'absence de toxicité pour la mère (dont l'examen était cependant limité)]. Les données existantes montrent que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) est absorbé et métabolisé moins complètement par oxydation et qu'il est davantage excrété sous forme de dérivés conjugués chez les primates que chez les rongeurs; vu ces constatations, il se peut donc que l'humain soit moins sensible que les rongeurs aux effets du phtalate de bis(2-éthylhexyle). Toutefois, les données existantes ont été jugées insuffisantes pour faire intervenir ces considérations dans le choix du facteur d'incertitude.

D'après le nombre très limité de données existantes, on estime que la plage de la dose journalière totale moyenne de phtalate de bis(2-éthylhexyle) pour divers groupes d'âge de la population du Canada en général s'étend de 5,8 à 19,0 µg/[kg (m.c.)·j]. D'après une estimation de l'exposition additionnelle attribuable aux produits pour enfants, la dose totale moyenne pour les bébés (âgés de 0 à 0,5 an) et, pour les enfants âgés de 0,5 à 4 ans, varie entre 8,9 et 23,1 µg/[kg (m.c.)·j] (de un sixième à une demie de la DJA). Pour la majeure partie de la vie (la vie adulte), on estime que la dose absorbée est voisine de la limite inférieure de la plage susmentionnée. Toutefois, il est probable que la dose reçue avec les aliments (principale voie d'exposition) soit sous-estimée pour tous les groupes d'âge, car les estimations ont été faites en supposant que la concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) était nulle dans les aliments où cette substance n'avait pas été décelée. Les estimations faites en supposant que ces aliments contenaient une concentration de phtalate de bis(2-éthylhexyle) égale la limite de détection la plus élevée donneraient une valeur à peu près deux fois plus élevée. Il se peut donc que la dose journalière moyenne de phtalate de bis(2-éthylhexyle) reçue par les membres de certains groupes d'âge de la population du Canada en général soit légèrement inférieure ou légèrement supérieure à la DJA.

---

<sup>2</sup> Cette DJA est semblable à celle qui serait calculée en fonction de la prolifération peroxysomale ou la tumorigénèse hépatique chez le rat.



**Par conséquent, à la lumière des données disponibles, on a conclu que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) peut pénétrer dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui peuvent constituer un danger pour la santé humaine au Canada.**

### **3.4 Conclusion**

**À la lumière des données disponibles, on ne possède pas suffisamment d'information pour conclure si le phtalate de bis(2-éthylhexyle) pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui ont un effet nocif pour l'environnement. On a conclu, cependant, que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) ne pénètre pas dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui constituent un danger pour l'environnement essentiel pour la vie humaine. On a également conclu que le phtalate de bis(2-éthylhexyle) peut pénétrer dans l'environnement en quantité ou dans des conditions qui peuvent constituer un danger pour la santé humaine au Canada.**

#### **4.0 Recommandations pour la recherche et l'évaluation**

On a relevé plusieurs lacunes dans les données qui ont limité la portée de l'évaluation des effets du phtalate de bis(2-éthylhexyle) sur l'environnement et la santé humaine. Il est donc recommandé que les études suivantes soient effectuées et qu'on leur accorde une priorité élevée

1. Une surveillance doit être effectuée en ce qui concerne les concentrations actuelles de phtalate de bis(2-éthylhexyle) dans les régions où ce produit est soit fabriqué, soit utilisé industriellement, car les données sur les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans l'air intérieur et l'air ambiant, l'eau potable, les eaux de surface, les sédiments, les sols et les organismes vivants sont limitées et parfois contradictoires.
2. L'établissement des quantités de phtalate de bis(2-éthylhexyle) rejetées actuellement dans l'atmosphère.
3. Des essais de toxicité sur des organismes benthiques représentatifs de l'environnement canadien, afin de déterminer les effets du phtalate de bis(2-éthylhexyle) fixé aux sédiments.
4. L'acquisition de renseignements supplémentaires sur le potentiel tératogène du phtalate de bis(2-éthylhexyle) chez des animaux de laboratoire, par des études évaluant aussi la toxicité chez la mère.
5. Des études sur la neurotoxicité et l'immunotoxicité du phtalate de bis(2-éthylhexyle) chez des animaux de laboratoire.
6. Des études sur la cardiotoxicité en cas d'exposition subchronique.
7. Des études épidémiologiques des effets sur le développement et la reproduction et des effets cancérigènes dans des populations exposées en milieu de travail au phtalate de bis(2-éthylhexyle).
8. Des études supplémentaires sur les effets du phtalate de bis(2-éthylhexyle) sur la prolifération peroxysomale chez des patients en dialyse.
9. Un examen de l'incidence du cancer, de la mortalité, des effets sur la reproduction et le développement par un suivi prolongé des populations exposées aux médicaments hypolipidémiques qui provoquent manifestement une prolifération peroxysomale chez les rongeurs.
10. Vu la faible différence entre la dose journalière totale estimative et la dose journalière admissible, on devrait continuer de contrôler les concentrations de phtalate de bis(2-éthylhexyle) présentes dans l'air ambiant, dans l'air intérieur

ainsi que dans les produits pour enfants et les aliments, de même que les quantités de ce composé fabriquées et utilisées au Canada.

## 5.0 Bibliographie

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), «Toxicological Profile for Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate», United States Public Health Service, 119 pp. (1989).
- ATSDR, «Toxicological Profile for Di(2-ethylhexyl) Phthalate», draft for public comment, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, United States Dept. of Health & Human Services, 131 pp. (1991).
- Al-Omran, L.A. et M.R. Preston, «The Interactions of Phthalate Esters with Suspended Particulate Material in Fresh and Marine Waters», *Environ. Pollut.*, 46:177-186 (1987).
- Albro, P., R. Thomas et L. Fishbein, «Metabolism of Diethylhexyl Phthalate by Rats: Isolation and Characterization of the Urinary Metabolites», *J. Chromatog.*, 76:321-330 (1973).
- Albro, P.W., J.R., Hass, C.C. Peck, D.G. Odam, J.T. Corbett, F.J. Bailey, H.E. Blatt et B.B. Barrett, «Identification of the Metabolites of DEHP in Urine from the African Green Monkey», *Drug Metab. Dispos.*, 9:223-225 (1981).
- Atwater, J.W., S.E. Jasper, P.D. Parkinson et D.S. Mavinic, «Organic Contaminants in Canadian Coal Wastewaters and Associated Sediments», *Water Pollut. Res. J. Can.*, 25:187-200 (1990).
- Barber, E.D., B.D. Astill, E.J. Moran, B.F. Schneider, T.J.B. Gray et B.G. Gray, «Peroxisome Induction Studies on Seven Phthalate Esters», *Toxicol. Ind. Health*, 3:7-22 (1987).
- Barron, M.G., I.R. Schultz et W.L. Hayton, «Presystemic Branchial Metabolism Limits Di-2-ethylhexyl Phthalate Accumulation in Fish», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 98:49-57 (1989).
- Branson, D.R., «Predicting the Fate of Chemicals in the Aquatic Environment from Laboratory Data», in: *Estimating the Hazard of Chemical Substances to Aquatic Life*, J. Cairns, Jr., K.L. Dickson, and A.W. Maki (eds.), ASTM STP 657, American Society for Testing and Materials, pp. 55-70 (1978).
- Brownlee, B. et W.M.J. Strachan, «Distribution of Some Organic Compounds in the Receiving Waters of a Kraft Pulp and Paper Mill», *J. Fish. Res. Board Can.*, 34:830-837 (1977).

- Burns, B.G., C.J. Musial et J.F. Uthe, «Novel Cleanup Method for Quantitative Gas Chromatographic Determination of Trace Amounts of Di-2-ethylhexyl Phthalate in Fish Lipid», *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 64:282-286 (1981).
- Busser, M.T. et W.K. Lutz, «Stimulation of DNA Synthesis in Rat and Mouse Liver by Various Tumour Promoters», *Carcinogenesis*, 8:1433-1437 (1987).
- Butterworth, B.E., «Genetic Toxicology of Di(2-ethylhexyl)Phthalate», in: *Banbury Report 25: Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis*, pp. 257-276 (1987).
- Butterworth, B.E., T. Smith-Oliver, L. Earle, D.J. Loury, R.D. White, D.J. Doolittle, P.K. Working, R.C. Cattley, R. Jirtle, G. Michalopoulos et S. Strom, «Use of Primary Cultures of Human Hepatocytes in Toxicology Studies», *Cancer Res.*, 49:1075-1084 (1989).
- CACC (Consommation et Affaires commerciales Canada), «A Survey of Bis[2-ethylhexyl] Phthalate in Children's Products», projet n° 91-0358, Division du service de laboratoire et d'expertises scientifiques, Direction de la sécurité des produits, Ottawa, Ontario (1992). (inédit).
- CIRC (Centre international de recherche sur le cancer), «IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some Industrial Chemicals and Dyestuffs», Vol. 29, Lyon, France, pp. 269-294 (1982).
- CIS (Camford Information Services, inc.) «CPI Product Profiles - Dioctyl Phthalate», Camford information Services Inc., Don Mills, Ontario, 4 p. (1992).
- CMA (Chemical Manufacturers' Association), «A 21-day Dose Relationship Study of Di-2-ethylhexyl Phthalate in Rats», prepared by the British Industrial Biological Research Association, July, Report No. 0512/1/84 (1984).
- CMA, «Comments of the Phthalate Esters Panel of the Chemical Manufacturers' Association on EPA's Proposed Ambient Water Quality Criteria for DEHP», Docket OW-FRL-3762-9, Chemical Manufacturers' Association, (August, 1990).
- CPSC (Consumer Product Safety Commission) des États-Unis, «Report to the U.S. Consumer Product Safety Commission by the Chronic Hazard Advisory Panel on Di-(2-ethylhexyl)Phthalate (DEHP)», Washington, DC, 20 pp. (1985).
- Callahan, M.A., M.W. Slimak, N.W. Gabel, I.P. May, C.F. Fowler, J.R. Freed, P. Jennings, R.L. Durfee, F.C. Whitmore, B. Maestri, W.R. Mabey, B.R. Holt et C. Gould, *Water-related Environmental Fate of 129 Priority Pollutants Volume II*. «Halogenated Aliphatic Hydrocarbons, Halogenated Ethers, Monocyclic Aromatics,

Phthalate Esters, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Nitrosamines, Miscellaneous Compounds», EPA-440/4-79-029b, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC (1979).

Carpenter, C.P., C.J. Weil et H.F. Smyth, «Chronic Oral Toxicity of DEHP for Rats, Guinea Pigs and Dogs», *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Hyg.*, 8:219-226 (1953).

Cattley, R.C., J.G. Conway et J.A. Popp, «Association of Persistent Peroxisome Proliferation and Oxidative injury with Hepatocarcinogenicity in Female F344 Rats Fed Di(2-ethylhexyl)Phthalate for 2 Years», *Cancer Lett.*, 38:15-22 (1987).

Cautreels, W. et K. Van Cauwenberghe, «Experiments on the Distribution of Organic Pollutants Between Airborne Particulate Matter and the Corresponding Gas Phase», *Atmospheric Environment*, 12:1133-1141(1978).

Crocker, J.F.S., S.H. Safe et P. Acott, «Effects of Chronic Phthalate Exposure on the Kidney», *J. Toxicol. Environ. Health*, 23:433-444 (1988).

Dabholkar, A.S., «Peroxisomes in the Rat Brain and the Effects of Di-(2-ethylhexyl)Phthalate During Postnatal Development», *Acta Anat.*, 131:218-221(1988).

DeFoe, D.L., G.W. Holcombe, D.E. Hammermeister et K.E. Biesinger, «Solubility and Toxicity of Eight Phthalate Esters to Four Aquatic Organisms», *Environ. Toxicol. Chem.*, 9:623-636 (1990).

DeVault, D.S., «Contaminants in Fish from Great Lakes Harbors and Tributary Mouths», *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 14:587-594 (1985).

DHM (Direction de l'hygiène du milieu), «Détermination de la toxicité au sens de l'alinéa 11c) de la Loi canadienne sur la protection de l'Environnement», Bureau des dangers des produits chimiques, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, Ottawa, Ontario (1992). (inédit).

Dostal, L.A., W.L. Jenkins et B.A. Schwetz, «Hepatic Peroxisome Proliferation and Hypolipidemic Effects of DEHP in Neonatal and Adult Rats», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 87:81-90 (1987).

Dostal, L.A., R.E. Chapin, S.A. Stefanski, M.W. Harris et B.A. Schwetz, «Testicular Toxicity and Reduced Sertoli Cell Numbers in Neonatal Rats by Di(2-ethylhexyl)Phthalate and the Recovery of Fertility as Adults», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 95:104-121(1988).

- Eiceman, G.A., R.E. Clement et F.W. Karasek, «Analysis of Fly Ash from Municipal incinerators for Trace Organic Compounds», *Anal. Chem.*, 51:2343-2350 (1979).
- Eisenreich, S.J., B.B. Looney et J.D. Thornton, «Airborne Organic Contaminants in the Great Lakes Ecosystem», *Environ. Sci. Technol.*, 15:30-38 (1981).
- El Sisi, A.E., D.E. Carter et I.G. Sipes, «Dermal Absorption and Tissue Distribution of Phthalate Esters», *Toxicologist*, 5:246 (1985).
- Elcombe, C.R. et A.M. Mitchell, «Peroxisome Proliferation Due to Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP): Species Differences and Possible Mechanisms», *Environ. Health Perspect.*, 70:211-219 (1986).
- Environnement Canada, «L'industrie textile canadienne et l'environnement - Une évaluation», Direction des programmes industriels, rapport SPE 5/TX/1 (1989).
- EPA (Environmental Protection Agency) des États-Unis, «Ambient Water Quality Criteria for Phthalate Esters», Office of Water Regulations and Standards, Washington, DC, EPA 440/5-80-067 (1981).
- EPA, «An Exposure and Risk Assessment for Phthalate Esters», Office of Water Regulations and Standards, Washington, DC, PB85-211936, 175 pp. (1981).
- EPA, «Aquatic Fate Process Data for Organic Priority Pollutants», EPA-440/4-81-014, NTIS PB87-169090, Washington, DC (1982a).
- EPA, «Methods for Organic Chemical Analysis of Municipal and Industrial Wastewater», Environmental Monitoring and Support Laboratory, Cincinnati, OH, EPA 600/4-82-057, NTIS PB83-201798 (July, 1982) (1982b).
- EPA, «Health Effects Assessment for Selected Phthalic Acid Esters», EPA-600/8-88-053, NTIS PB88-178934, Washington, DC (1987).
- EPA, «Drinking Water Criteria Document for Phthalic Acid Esters (PAES)», Final Report. Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH, 321 pp. (1991).
- Eriksson, P. et P.O. Darnerud, «Distribution and Retention of Some Chlorinated Hydrocarbons and a Phthalate in the Mouse Brain During the Pre-weaning Period», *Toxicology*, 37:189-203 (1985).
- Frick, M.H., O. Elo, K. Haapa, O.P. Heinonen, P. Heinsalmi, P. Helo, J.K. Huttunen, P. Kaitaniemi, P. Koskinen, V. Manninen, H. Maenpaa, M. Malkonen,

- M. Manttari, S. Norola, A. Pasternack, J. Pikkarainen, M. Romo, T. Sjoblom et E.A. Nikkila, «Helsinki Heart Study: Primary-prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-aged Men with Dyslipidemia, Safety of Treatment, Changes in Risk Factors and incidence of Coronary Heart Disease», *New Engl. J. Med.*, 317:1237-1245 (1987).
- Ganning, A.E., U. Brunk, C. Edlund, A. Elhammer et G. Dallner, «Effects of Prolonged Administration of Phthalate Ester on the Liver», *Environ. Health Perspect.*, 73:251-258 (1987).
- Ganning, A.E., M.J. Olsson, U. Brunk et G. Dallner, «Effects of Prolonged Treatment with Phthalate Ester on Rat Liver», *Pharmacol. Toxicol.*, 68:392-401 (1991).
- Germain, A. et C. Langlois, «Contamination des eaux et des sédiments en suspension du fleuve Saint-Laurent par les pesticides organochlorés, les biphényles polychlorés et d'autres contaminants organiques prioritaires», *Water Pollut. Res. J. Canada*, 23:602-614 (1988).
- Geyer, H., G. Politzki et D. Freitag, «Prediction of Ecotoxicological Behaviour of Chemicals: Relationship Between N-octanol/Water Partition Coefficient and Bioaccumulation of Organic Chemicals by Alga, Chlorella», *Chemosphere*, 13:269-284 (1984).
- Ghassemi, M., S. Quinlivan et J. Bachmaier, «Characteristics of Leachates from Hazardous Waste Landfills», *J. Environ. Sci. Health*, A19:579-620 (1984).
- Giam, C.S., E. Atlas, H.S. Chan et G.S. Neff, «Phthalate Esters, PCB and DDT Residues in the Gulf of Mexico Atmosphere», *Atmospheric Environment*, 14:65-69 (1980).
- Giam, C.S., H.S. Chan, G.S. Neff et E.L. Atlas, «Phthalate Ester Plasticizers: A New Class of Marine Pollutant», *Science*, 199:419-421(1978).
- Gibson, T.P., W.A. Briggs et B.J. Boone, «Delivery of Di-2-ethylhexyl Phthalate to Patients During the Hemodialysis», *J. Lab. Clin. Med.*, 87:519-524 (1976).
- Glass, G.E., W.M.I. Strachan, W.A. Willford, F.A.I. Armstrong, K.L.E. Kaiser et A. Lutz, «Organic Contaminants», in: *The Waters of Lake Huron and Lake Superior, Volume III (Part B), Lake Superior*, rapport du Groupe d'étude de la pollution des lacs Supérieur et Huron à la Commission mixte internationale, EPA-600/J-77-042, pp. 417-429, 499-502 (1977).



- Golder Associates, «Testing of Specific Organic Compounds in Soils in Background Urban Areas: Port Credit and Oakville/Burlington, Ontario», document de travail préparé pour Shell Canada Limitée et Texaco Canada Limitée par Golder Associates (aout 1987).
- Gray, T.J. et K.R. Butterworth, «Testicular Atrophy Produced by Phthalate Esters», *Arch. Toxicol. (Suppl.)*, 4:452-455 (1980).
- Gray, T.J.B., K.R. Butterworth, I.F. Gaunt, P. Grasso et S.D. Gangolli, «Short-term Toxicity Study of Di(2-ethylhexyl)Phthalate in Rats», *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 15:389-399 (1977).
- Gray, T.J., I.R. Rowland, P.M. Foster et S.D. Gangolli, «Species Differences in the Testicular Toxicity of Phthalate Esters», *Toxicol. Lett.*, 11:141-147 (1982).
- Halina, G.P., communication personnelle, lettre de G.P. Halina, Environment Alberta, à K. Taylor, Environnement Canada (27 avril 1993).
- Hamano, Y., A. Kuwano, K. Inoue, Y. Oda, H. Yamamoto, B. Mitsuda et N. Kunita, «Studies on Toxicity of Phthalic Acid Esters, 1st Report - Teratogenic Effects in Mice Administered Orally», *Osaka-furitsu Kosshu Esei kenkyusho Kenkyu Hokoka Shokukhim Eisei Hen.*, 8:29-33 (1977).
- Harris, R.S., H.C. Hodge, E.A. Maynard et H.J. Blanchat, «Chronic Oral Toxicity of 2-ethylhexyl Phthalate in Rats and Dogs», *Arch. Ind. Health*, 3:259-264 (1956).
- Hinton, R.H., F.E. Mitchell, A. Mann, D. Chescoe, S.C. Price, A. Nunn, P. Grasso et J.W. Bridges, «Effects of Phthalic Acid Esters on the Liver and Thyroid», *Environ. Health Perspect.*, 70:195-210 (1986).
- Hites, R.A. et W.L. Budde, «EPA's Analytical Methods for Water: the Next Generation», *Environ. Sci. Technol.*, 25:998-06 (1991).
- Howard, P.H., «Large Production and Priority Pollutants», *Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. Volume I.*, Lewis Publishers Inc., Chelsea, MI (1989).
- Howard, P.H., S. Banerjee et K.H. Robillard, «Measurement of Water Solubilities, Octanol/water Partition Coefficients and Vapor Pressures of Commercial Phthalate Esters», *Environ. Toxicol. Chem.*, 4:653-661(1985).

- Howard, P.H., R.S. Boethling, W.F. Jarvis, W.M. Meylan et E.M. Michalenko, *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Lewis Publishers Inc., Chelsea, MI (1991).
- Hsia, M.T.S., «The Relationship Between Carcinogenesis and Peroxisome Proliferation in Rodent Liver After Exposure to the Plasticizer (DEHP) and (DEHA)», Contract report prepared by The MITRE Corporation for United States Food and Drug Administration, MTR-90W00034 (1990).
- Ishida, M., K. Suyama et S. Adachi, «Background Contamination by Phthalates Commonly Encountered in the Chromatographic Analysis of Lipid Samples», *J. Chromatog.*, 189:421-424 (1980).
- Ishida, M., K. Suyama, S. Adachi et T. Hoshino, «Distribution of Orally Administered Di-ethylhexyl Phthalate in Laying Hens», *Poult. Sci.*, 61:262-267 (1982).
- Johnson, B.T., M.A. Heitkamp et J.R. Jones, «Environmental and Chemical Factors Influencing the Biodegradation of Phthalic Acid Esters in Freshwater Sediments», *Environ. Pollut. (Ser. B)*, 8:101-118 (1984).
- Johnson, B.T., D.L. Stalling, J.W. Hogan et R.A. Schoettger, «Dynamics of Phthalate Acid Esters in Aquatic Organisms», in: *Fate of Pollutants in the Air and Water Environment*, I.H. Suffet (ed.), Part 2, *Adv. Environ. Sci. Technol.*, 8:283-300. Wiley Interscience, New York, NY (1977).
- Khan, S.U., «Role of Humic Substances in Predicting Fate and Transport of Pollutants in the Environment», in: *Dynamics, Exposure and Hazard Assessment of Toxic Chemicals*, Symposium, Miami Beach, FL, Sept. 11-13, 1978, R. Haque (ed.), Ann Arbor, Science Publishers, Inc., Ann Arbor, MI, pp. 215-230 (1980).
- Kirchmann, H., H. Åström et G. Jönsäll, «Organic Pollutants in Sewage Sludge. 1. Effect of Toluene, Naphthalene, 2-methylnaphthalene, 4-n-nonylphenol and Di-2-ethylhexyl Phthalate on Soil Biological Processes and their Decomposition in Soil», *Swedish J. Agric. Res.*, 21:107-113 (1991).
- Klöpfer, W., G. Kaufmann, G. Rippen et H.-J. Poremski, «A Laboratory Method for Testing the Volatility from Aqueous Solution: First Results and Comparison with Theory», *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 6:545-559 (1982).
- Kluwe, K.M., J.K. Haseman, J.F. Douglas et J.E. Huff, «The Carcinogenicity of Dietary DEHP in Fischer 344 Rats and B6C3F<sub>1</sub> Mice», *J. Toxicol. Environ. Health*, 10:797-815 (1982).

- Kluwe, W.M., J.K. Haseman et J.E. Huff, «The Carcinogenicity of Di(2-ethylhexyl)Phthalate (DEHP) in Perspective», *J. Toxicol. Environ. Health*, 12:159-169 (1983).
- Kohli, J., J.F. Ryan et B.K. Afghan, «Phthalate Esters in the Aquatic Environment», in: *Analysis of Trace Organics in the Aquatic Environment*, B.K. Chau and A.S.Y. Chau (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, p. 243-281 (1989).
- Krauskopf, L.G., «Studies on the Toxicity of Phthalates Via Ingestion», *Environ. Health Perspect*, 3:61-72 (1973).
- Lake, B.G., P.G. Brantom, S.D. Gangolli, K.R. Butterworth et P. Grasso, «Studies on the Effects of Orally Administered Di-(2-ethylhexyl) Phthalate in the Ferret», *Toxicology*, 6:341-356 (1976).
- Lake, B.G., W.M. Cook, N.R. Worrell, M.E. Cunninghame, J.G. Evans, R.J. Price, P.J. Young et F.M.B. Carpanini, «Dose-response Relationships for Induction of Hepatic Peroxisome Proliferation and Testicular Atrophy by Phthalate Esters in the Rat», *Hum. Exp. Toxicol.*, 10:67 (abstract, 1991).
- Lake, B.G., T.J.B. Gray, J.R. Foster, C.R. Stubberfield et S.D. Gangolli, «Comparative Studies on Di(2-ethylhexyl) Phthalate Induced Hepatic Peroxisome Proliferation in the Rat and Hamster», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 72:46-60 (1984).
- Lamb, J.C. IV, R.E. Chapin, J. Teague, A.D. Lawton et J.R. Reel, «Reproductive Effects of Four Phthalic Acid Esters in the Mouse», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 88:255-269 (1987).
- Leah, T.D., «Environmental Contaminants inventory Study No. 4. The Production, Use and Distribution of Phthalic Acid Esters in Canada», Direction générale des eaux intérieures, rapport de la série n° 47, Pêches et Environnement Canada, 67 pp. (1977).
- Marsman, D.S., R.C. Cattley, J.G. Conway et J.A. Popp, «Relationship of Hepatic Peroxisome Proliferation and Replicative DNA Synthesis to the Hepatocarcinogenicity of the Peroxisome Proliferators Di(2-ethylhexyl) Phthalate and [4-chloro-6-(2,3-xylidino)-2-pyrimidinylthio]acetic acid (Wy-14,643) in Rats», *Cancer Res.*, 48:6739-6744 (1988).
- Mathur, S.P., «Phthalate Esters in the Environment: Pollutants or Natural Products?», *J. Environ. Qual.*, 3:189-197 (1974).

- Mayer, F.L., «Residue Dynamics of Di-2-ethylhexyl Phthalate in Fathead Minnows (*Pimephales promelas*)», *J. Fish. Res. Board Can.*, 33:2610-2613 (1976).
- Mayer, F.L., Jr. et H.O. Sanders, «Toxicology of Phthalic Acid Esters in Aquatic Organisms», *Environ. Health Perspect.*, 3:153-157 (1973).
- Mayer, F.L., Jr., D.L. Stalling et J.L. Johnson, «Phthalate Esters as Environmental Contaminants», *Nature*, 238:411-413 (1972).
- MENVIQ (Ministère de l'Environnement du Québec) (1993). (données inédites).
- MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario), *Drinking Water Survey of Selected Municipalities in the Niagara Area and Lake Ontario* (1984).
- MEO, «Municipal-Industrial Strategy for Abatement (MISA), Twelve Month Monitoring Data Report, Organic Chemical Manufacturing Sector (October 1, 1989 to September 30, 1990)», Direction des ressources en eau (1992a).
- MEO, «Municipal-Industrial Strategy for Abatement (MISA), Draft. Twelve Month Monitoring Data Report - Inorganic Chemical Sector», périodes couvertes : du 1<sup>er</sup> décembre 1989 au 30 novembre 1990 et du 1<sup>er</sup> février 1990 au 31 janvier 1991, Direction des ressources en eau (1992b).
- Mitchell, F.E., S.G. Price, R.H. Hinton, P. Grasso et J.W. Bridges, «Time and Dose-response Study of the Effects on Rats of the Plasticizer Di(2-ethylhexyl) Phthalate», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 81:371-392 (1985).
- Montgomery, J.H. et L.M. Welkom, *Groundwater Chemicals Desk Reference*, Lewis Publishers Inc., Chelsea, MI (1990).
- Morton, S.J., «The Hepatic Effects of Dietary Di-2-ethyl-hexyl Phthalate», Ph.D. Dissertation, The John Hopkins University, UMI Dissertation Information Service, Ann Arbor, MI, 120 pp. (1979).
- Munro, J.R., M.G. Foster, T. Pawson, A. Stelzig, T. Tseng et L. King., «St. Clair River Point Source Survey 1979-1980», ministère de l'Environnement de l'Ontario et Environnement Canada (1985).
- NAQUADAT (Base nationale de données sur la qualité des eaux), Direction des relevés et des systèmes d'information, Direction générale des sciences et de l'évaluation des écosystèmes, Environnement Canada (1993).

- NATES (Système national d'analyse des tendances de la lutte antipollution), base de données, Direction des urgences environnementales, Environnement Canada (1992).
- Nagasaki, H., S. Tomii, T. Mega, K. Hirao, Y. Shinohara et N. Ito, «Chronic Toxicity of Dioctyl Phthalate (DOP) in Male Rats and Mice», *J. Nara Med. Ass.*, 25:649-654 (1974).
- Nielsen, J., B. Akesson et S. Skerfving, «Phthalate Ester Exposure-air Levels and Health of Workers Processing Polyvinylchloride», *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 46:643-647 (1985).
- Northup, S., L. Martis, R. Ulbricht, J. Garber, J. Miripol et T. Schmitz, «Comment on the Carcinogenic Potential of Di(2-ethylhexyl) Phthalate», *J. Toxicol. Environ. Health.*, 10:493-518 (1982).
- NRDIG (Niagara River Data Interpretation Group), «Joint Evaluation of Upstream/Downstream Niagara River Monitoring Data, 1988-1989», préparé par le Data Interpretation Group, River Monitoring Committee, une publication conjointe d'Environnement Canada, de l'Environmental Protection Agency, du ministère de l'Environnement de l'Ontario et du New York State Department of Environmental Conservation (1990).
- NTP (National Toxicology Program), «Carcinogenesis Bioassay of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 Rats and B6C3F<sub>1</sub> Mice (Feed study)», NTP-80-37, NIH Publication No. 82-1773, Research Triangle Park, NC, 127 pp. (1982).
- Oliver, M.F., J.A. Heady, J.N., Morris et J. Cooper, «WHO Cooperative Trial on Primary Prevention of Ischaemic Heart Disease with Clofibrate to Lower Serum Cholesterol: Final Mortality Follow-up», *The Lancet*, 8403:600-604 (1984).
- Ota, H., H. Onda, H. Kodama et N. Yamada, «Biological Effects of Phthalate Esters; Histopathological Investigation by Experiments on Mice», *Nippon Eiseigaku Zasshi.*, 25:519-524 (1974).
- Otson, R. et F.M. Benoît, «Surveys of Selected Organics in Residential Air», in: *Indoor Air Quality in Cold Climates*, Walkinshaw, D.S. (ed.), An Air Pollution Control Association Speciality Conference, pp. 224-236 (1985).
- Passino, D.R.M. et S.B. Smith, «Acute Bioassays and Hazard Evaluation of Representative Contaminants Detected in Great Lakes Fish», *Environ. Toxicol. Chem.*, 6:901-907 (1987).

- Peakall, D.B., «Phthalate Esters: Occurrence and Biological Effects», *Residue Rev.*, 54:1-41 (1975).
- Pegg, D.G., «Disposition of Di-2-ethylhexyl Phthalate Following Inhalation and Peroral Exposure in Rats», OTS 8(d) submission, Microfiche No. 0206189 (1982). (unpublished).
- Pierce, R.C., S.P. Mathur, D.T. Williams et M.J. Boddington, «Phthalate Esters in the Aquatic Environment», Conseil national de recherches Canada, Comité associé des critères scientifiques concernant l'état de l'environnement, CNRC n° 17583, Ottawa, Ontario (1980).
- PISC (Programme international sur la sécurité des substances chimiques), Diethylhexyl Phthalate, Critère d'hygiène de l'environnement n° 131, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse, 141 pp. (1992).
- Pollack, G.M., R.C. Li, J.C. Ermer et D.D. Shen, «Effects of Route of Administration and Repetitive Dosing on the Disposition Kinetics of DEHP and its Mono-de-esterified Metabolite in Rats», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 79:246-256 (1985a).
- Popp, J.A., L.K. Garvey et R.C. Cattley, «*In vivo* Studies on the Mechanism of Di(2-ethylhexyl)Phthalate Carcinogenesis», *Toxicol. Ind. Health.*, 3:151-163 (1987).
- Price, S.C., D. Chescoe, P. Grasso, M. Wright et R.H. Hinton, «Alterations in the Thyroids of Rats Treated for Long Periods with Di-(2-ethylhexyl)Phthalate or with Hypolipidaemic Agents», *Toxicology Lett.*, 40:37-46 (1988).
- Rao, M.S. et J.K. Reddy, «Peroxisome Proliferation and Hepatocarcinogenesis», *Carcinogenesis*, 8:637-645 (1987).
- Rao, M.S., A.V. Yeldandi et V. Subbbarao, «Quantitative Analysis of Hepatocellular Lesions Induced by Di(2-ethylhexyl) Phthalate in F-344 Rats», *J. Toxicol. Environ. Health*, 30:85-89 (1990).
- Reel, J.R., A.D. Lawton et J.C. Lamb, «Diethylhexyl Phthalate (DEHP): Reproduction and Fertility Assessment in CD-1 Mice when Administered in the Feed», Report ISS RTI-31U-2344, RTI-72, NTP-84-079, PB84-181734, p. 221 (1982).

- Reubsaet, F.A.G., J.H. Veerkamp, H.A.A.M. Dirven, M.L.P. Bruckwilder, T. Hashimoto, J.M.F. Trijbels et L.A.H. Monnens, «The Effect of Di(ethylhexyl)Phthalate on Fatty Acid Oxidation and Carnitine Palmitoyltransferase in Various Rat Tissues», *Biochim. Biophys. Acta.*, 1047:264-270 (1990).
- Rhodes, C., T.C. Orton, I.S. Pratt, P.L. Batten, H. Bratt et S.J. Jackson, «Comparative Pharmacokinetics and Subacute Toxicity of DEHP in Rats and Marmosets: Extrapolation of Effects in Rodents to Man», *Environ. Health Perspect.*, 65:299-308 (1986).
- Rodricks, J.V. et D. Turnbull, «Assessment of Possible Carcinogenic Risk Resulting from Exposure to Di(2-ethylhexyl)Phthalate (DEHP) in Children's Products», prepared for the Phthalate Esters Panel, Chemical Manufacturers' Association, Washington, DC, 122 pp. (1984).
- Rogers, I.H., I.K. Birtwell et G.M. Kruzynski, «Organic Extractables in Municipal Wastewater, Vancouver, British Columbia», *Water Pollut. Res. J. Canada*, 21:187-204 (1986).
- Rogers, I.H. et K. J. Hall, «Chlorophenols and Chlorinated Hydrocarbons in Starry Flounder (*Platichthys stellatus*) and Contaminants in Estuarine Sediments Near a Large Municipal Outfall», *Water Pollut. Res. J. Canada*, 22:197-210 (1987).
- Sadtler Research Laboratories, «Infrared Spectra of Priority Pollutants and Toxic Chemicals», Sadtler Research Laboratories, Philadelphia, PA (1982).
- Saeger, V.W. et E.S. Tucker, «Biodegradation of Phthalic Acid Esters in River Water and Activated Sludge», *Appl. Environ. Microbiol.*, 31:29-34 (1976).
- SBSC (Santé et Bien-être social Canada), «Market Basket Survey of Foods from Halifax», Division de la recherche sur les aliments, Direction des aliments, Direction générale de la protection de la santé, Ottawa, Ontario (1992). (résultats inédits).
- Schmezer, P., B.L. Pool, R.G. Klein, D. Komitowski et D. Schmahl, «Various Short-term Assays and Two Long-term Studies with the Plasticizer Di(2-ethylhexyl) Phthalate in the Syrian Golden Hamster», *Carcinogenesis*, 9:37-43 (1988).
- Schmid, P. et C. Schlatter, «Excretion and Metabolism of DEHP in Man», *Xenobiotica*, 15:251-256 (1985).

- Schmitzer, J.L., I. Scheunert et F. Korte, «Fate of Bis(2-ethylhexyl) [<sup>14</sup>C]Phthalate in Laboratory and Outdoor Soil-plant Systems», *J. Agric. Food Chem.*, 36: 210-215 (1988).
- Schouten, M.J., J.W. Copius Peereboom et U.A.Th. Brinkman, «Liquid Chromatographic Analysis of Phthalate Esters in Dutch River Water», *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 7:13-23 (1979).
- Shaffer, C.B., C.P. Carpenter et H.F. Smyth, «Acute and Subacute Toxicity of DEHP with Note Upon its Metabolism», *J. Indust. Hyg. Toxicol.*, 27:130-135 (1945).
- Shiota, K., M.J. Chou et H. Nishimura, «Embryotoxic Effects of DEHP and Di-n-butyl Phthalate (DBP) in Mice», *Environ. Res.*, 22:245-253 (1980).
- Shiota, K. et H. Nishimura, «Teratogenicity of Di(2-ethylhexyl)Phthalate (DEHP) and Di-n-butyl Phthalate (DBP) in Mice», *Environ. Health Perspect.*, 45:65-70 (1982).
- Shiota, K. et S. Mima, «Assessment of the Teratogenicity of DEHP and MEHP in Mice», *Arch. Toxicol.*, 56:263-266 (1985).
- Short, R.D., E.C. Robinson, A.W. Lington et A.E. Chin, «Metabolic and Peroxisome Proliferation Studies with Di(2-ethylhexyl)Phthalate in Rats and Monkeys», *Toxicol. Ind. Health.*, 3:185-194 (1987).
- Smith-Oliver, T. et B.E. Butterworth, «Correlation of the Carcinogenic Potential of Di(2-ethylhexyl)Phthalate (DEHP) with induced Hyperplasia rather than with Genotoxic Activity», *Mutation Res.*, 188:21-28 (1987).
- Spink, D., Alberta Environment (1986). (unpublished data).
- Springborn Bionomics, «Chronic Toxicity of Fourteen Phthalate Esters to *Daphnia magna*», toxicity test report submitted to Chemical Manufacturers' Association, Washington, DC, Report No. BW-84-5-1567 (1984).
- Stalling, D.L., J.W. Hogan et J.L. Johnson, «Phthalate Ester Residues - Their Metabolism and Analysis in Fish», *Environ. Health Perspect.*, 3:159-173 (1973).
- Sullivan, K.F., E.L. Atlas et C.S. Giam, «Adsorption of Phthalic Acid Esters from Seawater», *Environ. Sci. Technol.*, 16:428-432 (1982).
- Swain, W.R., «Chlorinated Organic Residues in Fish, Water, and Precipitation from the Vicinity of Isle Royale, Lake Superior», *J. Great Lakes Res.*, 4:398-407 (1978).



- TRI89, «Toxic Chemicals Release inventory», National Library of Medicine, National Toxicology Information Program, Bethesda, MD (1991).
- Tabak, H.H., S.A. Quave, C.I. Mashni et E.F. Barth, «Biodegradability Studies with Organic Priority Pollutant Compounds», *J. Water Pollut. Contr. Fed.*, 53:1503-1518 (1981).
- Tarr, B.D., M.G. Barron et W.L. Hayton, «Effect of Body Size on the Uptake and Bioconcentration of Di-2-ethylhexyl Phthalate in Rainbow Trout», *Environ. Toxicol. Chem.*, 9:989-995 (1990).
- Teirlynck, O.A. et F. Belpaire, «Disposition of Orally Administered DEHP and MEHP in the Rat», *Arch. Toxicol.*, 57:226-230 (1985).
- Thiess, A.M. et I. Flieg, «Chromosomal Studies in Workers Exposed to Di-2-ethylhexyl Phthalate (DOP)», *Zentralbl. Arbeitsmed.*, 28:351-355 (1978) (in German, in PISC, 1992).
- Thiess, A.M., A. Korte et H. Flieg, «Mortality Study in Workers Exposed to Di-2-ethylhexyl Phthalate (DOP)», in: *Possibilities and Limits of Biological Monitoring - Problems in Occupational Medicine of the Industrial Occupational Health Services*, proceedings of a conference, Frankfurt, May 1978, Stuttgart, A.W. Gertner, pp. 155-164 (1978a) (in German, in PISC, 1992).
- Thiess, A.M., A. Korte et H. Flieg, «Morbidity Study in Workers Exposed to Di-2-ethylhexyl Phthalate (DEHP)», in: *Possibilities and Limits of Biological Monitoring - Problems in Occupational Medicine of the Industrial Occupational Health Services*, proceedings of a conference, Frankfurt, May 1978, Stuttgart, A.W. Gertner, pp. 137-154 (1978b) (in German, in PISC, 1992).
- Thomas, G.H., «Quantitative Determination and Confirmation of Identity of Trace Amounts of Dialkyl Phthalates in Environmental Samples», *Environ. Health Perspect.*, 3:23-28 (1973).
- Tyl, R.W., C.J. Price, M.C. Marr et C.A. Kimmel, «Developmental Toxicity Evaluation of Dietary Di(2-ethylhexyl)Phthalate in Fischer 344 Rats and CD-1 Mice», *Fund. Appl. Toxicol.*, 10:395-412 (1988).
- Volskay, V.T., Jr. et C.P.L. Grady Jr., «Toxicity of Selected RCRA Compounds to Activated Sludge Micro organisms », *J. Water Pollut. Contr. Fed.*, 60:1850-1856 (1988).

- Wams, T.J., «Diethylhexylphthalate as an Environmental Contaminant - a Review», *Sci. Total Environ.*, 66:1-16 (1987).
- Webber, M.D. et S. Lesage, «Organic Contaminants in Canadian Municipal Sludges», *Waste Manage. Res.*, 7:63-82 (1989).
- Weschler, C., «Identification of Selected Organics in the Arctic Aerosol», *Atmospheric Environment*, 15:1365-1369 (1981).
- Williams, D.T., «Dibutyl- and Di-(2-ethylhexyl)Phthalate in Fish», *J. Agric. Food Chem.*, 21:1128-1129 (1973).
- Wofford, H.W., C.D. Wilsey, G.S. Neff, C.S. Giam et J.M. Neff, «Bioaccumulation and Metabolism of Phthalate Esters by Oysters, Brown Shrimp, and Sheepshead Minnows», *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 5:202-210 (1981).
- Wolfe, N.L., L.A. Burns et W.C. Steen, «Use of Linear Free Energy Relationships and An Evaluative Model to Assess the Fate and Transport of Phthalate Esters in the Aquatic Environment», *Chemosphere*, 9:393-402 (1980a).
- Wolfe, N.L., W.C. Steen et L.A. Burns, «Phthalate Ester Hydrolysis: Linear Free Energy Relationships», *Chemosphere*, 9:403-408 (1980b).
- Wolkowski-Tyl, R., C. Jones-Price, M.C. Marr et C.A. Kinmel, «Teratologic Evaluation of Diethylhexyl Phthalate in CD-1 Mice», Final Report, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, PB85-105674 (1984a).
- Wolkowski-Tyl, R., C. Jones-Price et M.C. Marr, «Teratologic Evaluation of Diethylhexyl Phthalate (CAS No. 117-81-7) in Fischer 344 Rats», Report: 155 RTI-60, FDA/NCTR-84/135, PB85-105658 (1984b).
- Woodward, K.N., *Phthalate Esters Toxicity and Metabolism*, CRC Press Inc., Boca Raton, FL, Vol. I & II (1988).
- Zitko, V., «Determination of Phthalates in Biological Samples», *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 2:241-252 (1972).
- Zurmühl, T., W. Durner et R. Herrmann, «Transport of Phthalate-Esters in Undisturbed and Unsaturated Soil Columns», *J. Contaminant Hydrol.*, 8:111-133 (1991).