

**4,6-Dinitro-*o*-crésol
(DNOC)**

N° CAS : 534-52-1

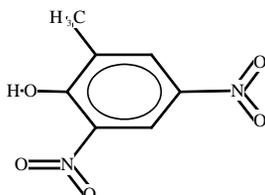


Figure 1. Structure du DNOC

Introduction

En vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* (LCPE 1999), le ministre de la Santé peut recueillir de l'information, mener des enquêtes et procéder à des évaluations, dont des évaluations préalables, afin de déterminer si une substance pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Les évaluations préalables des effets sur la santé visent au départ à déterminer de façon prudente l'importance du risque ou les valeurs associées à la manifestation d'effets critiques et les limites supérieures estimatives de l'exposition, une fois examinées toutes les données pertinentes répertoriées. Les recommandations basées sur la nature des effets critiques, d'une part, et sur les écarts entre les valeurs prudentes associées à la manifestation de tels effets et l'exposition estimative, d'autre part, tiennent compte de la confiance dans l'exhaustivité des bases de données répertoriées tant pour l'exposition que pour les effets, dans un contexte d'évaluation préalable. On peut trouver d'autres renseignements de base sur les évaluations préalables des effets sur la santé réalisées dans le cadre de ce programme à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contaminants/existsub/index_f.html.

Un rapport sur l'état des connaissances scientifiques sous-jacentes à une évaluation préalable a été préparé pour le 4,6-dinitro-*o*-crésol (DNOC) (voir la figure 1), car ce composé fait partie de la phase pilote de l'évaluation préalable de substances qui sont inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS) et qui sont susceptibles d'être jugées d'intérêt prioritaire parce qu'elles présentent les plus importants risques d'exposition pour les humains.

La présente version provisoire du Rapport sur l'état des connaissances scientifiques sous-jacentes à une évaluation préalable ainsi que les documents de travail justificatifs inédits qui s'y rattachent ont été établis par les évaluateurs de la Division des substances existantes de Santé Canada; leur contenu a été examiné au cours de plusieurs réunions de la haute direction de la Division. Ce rapport a ensuite fait l'objet d'un examen externe au cours duquel on a vérifié

l'adéquation des données utilisées et la solidité des conclusions. Les documents de travail justificatifs peuvent être obtenus sur demande par courriel à l'adresse <ExSD@hc-sc.gc.ca>.

Les données répertoriées en date de juin 2003 ont été prises en compte en vue de leur inclusion dans le présent rapport. Les informations et les considérations critiques sur lesquelles il se fonde sont résumées ci-dessous.

Caractéristiques, utilisations et sources d'exposition

Les données soumises dans le cadre d'une enquête réalisée en 2000 montraient que les importations de DNOC au Canada étaient de l'ordre de 100–1 000 tonnes par année (Environnement Canada, 2001). Les utilisations du DNOC sont semblables à celles signalées ailleurs dans le monde (PISC, 2000). Le DNOC a déjà été utilisé comme pesticide, mais il n'est plus homologué à cette fin au Canada et cet usage ne devrait donc pas constituer une source continue d'exposition (ARLA, 2000). À l'heure actuelle, le DNOC est surtout utilisé dans l'industrie des matières plastiques comme inhibiteur de polymérisation (PISC, 2000). Les sources d'exposition dans l'environnement en général sont sans doute limitées à des émissions fugitives ayant pour origine des sites industriels et la combustion de combustibles fossiles. Rien n'indique que le DNOC est présent dans des produits de consommation.

Évaluation de l'exposition, caractérisation du danger et évaluation du risque

La limite supérieure estimative de l'exposition au DNOC de la population générale est de 0,06 µg/kg p.c./par jour chez le groupe d'âge de 0–6 mois (nourri au lait maternisé); cette valeur repose sur des données très limitées tirées d'enquêtes canadiennes sur l'eau potable et le sol (Ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario, 1994; Ville de Toronto, Division des services des eaux et des eaux usées, 2002a,b,c,d) et sur une concentration estimative de DNOC dans l'atmosphère en Suisse (Leuenberger *et al.*, 1988) (voir le tableau 1). On n'a répertorié aucune donnée quantitative sur les concentrations de DNOC dans les aliments. Le degré de confiance à l'égard de la base de données est jugé moyen pour l'estimation de l'exposition, car il existe des données sur l'estimation prudente de l'exposition à partir de l'eau potable et de l'atmosphère, qui sont les principales voies d'exposition probables. Les concentrations de DNOC dans l'eau potable étaient inférieures au seuil de détection; par conséquent, les estimations fondées sur ce seuil surestiment sans doute l'exposition. La concentration du DNOC dans l'air a été établie de manière estimative à partir d'échantillons d'eau de pluie, mais elle est jugée prudente, car elle est supérieure aux valeurs mesurées dans les gaz d'échappement des automobiles, qui sont une source de DNOC (Trempe *et al.*, 1993).

Le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISC) a publié une évaluation des effets du DNOC sur la santé en 2000 (voir le tableau 2 pour un aperçu de la base de données toxicologiques pour laquelle le degré de confiance est jugé élevé, étant donné la large gamme d'études de toxicité qui étaient disponibles). Même si le PISC n'a pas choisi d'étude critique devant servir de fondement à la détermination d'un apport admissible ou d'une valeur de référence, la dose minimale avec effet observé (DMEO) qui a été relevée dans son évaluation et qui est considérée comme la dose avec effet critique est de 2,5 mg/kg p.c./jour. Elle a été établie au terme d'une étude de l'exposition par ingestion (aliments) de 90 jours chez des rats où l'on a

observé des réductions, reliées à la dose, des concentrations sanguines de pyruvate et de triiodothyronine (Den Tonkelaar *et al.*, 1983). L'évaluation du PISC fait état de plusieurs doses plus faibles produisant un effet, mais la confiance accordée à ces études est moindre, car on disposait de trop peu de précisions à leur sujet. Il est cependant à noter que ces valeurs inférieures s'écartaient généralement de moins d'un ordre de grandeur de la valeur jugée critique. De même, au cours des toutes premières études cliniques de l'application potentielle du DNOC dans le traitement de l'obésité, on a observé, chez les personnes auxquelles on a administré des doses de l'ordre de cette valeur critique, des effets associés à des augmentations du métabolisme basal. Le DNOC ne s'est pas avéré cancérigène au cours de la seule étude à long terme répertoriée (Broadmeadow, 1991) et le poids de la preuve de sa génotoxicité a été jugé ambigu par le PISC (2000), car des effets positifs ont été observés au cours d'une partie seulement des essais *in vivo* au cours desquels on a administré à des rongeurs des doses généralement supérieures à celle ayant un effet critique pour l'apparition d'effets non néoplasiques. En outre, les résultats de la modélisation des paramètres de la génotoxicité *in vivo* et *in vitro* étaient eux aussi ambigus.

La comparaison de la dose avec effet critique et de la limite supérieure estimative de l'exposition donne une marge d'exposition de 41 700 environ. D'après le degré de confiance à l'égard de base de données disponible et la nature prudente de l'évaluation, notamment l'utilisation d'une limite supérieure estimative de l'exposition et d'une dose minimale avec effet, cette marge est jugée adéquate pour tenir compte des éléments d'incertitude liées à la base de données.

Tableau 1. Valeurs estimatives de la limite supérieure de l'apport journalier de DNOC chez la population générale du Canada

Voie d'exposition	Apport estimatif (µg/kg p.c./jour) de DNOC, par groupes d'âge						
	0-6 mois ¹		0,5-4 ans ³	5-11 ans ⁴	12-19 ans ⁵	20-59 ans ⁶	60 ans et plus ⁷
	Lait maternisé ²	Lait non maternisé					
Air ⁸	$1,4 \times 10^{-2}$		$3,0 \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-2}$	$1,4 \times 10^{-2}$	$1,1 \times 10^{-2}$	$9,9 \times 10^{-3}$
Eau potable ⁹	$4,3 \times 10^{-2}$	$1,6 \times 10^{-2}$	$1,8 \times 10^{-2}$	$1,4 \times 10^{-2}$	$8,1 \times 10^{-3}$	$8,5 \times 10^{-2}$	$8,9 \times 10^{-3}$
Aliments ¹⁰		N.D. ¹¹	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Sol ¹²	$4,0 \times 10^{-4}$		$6,5 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-4}$	$5,1 \times 10^{-5}$	$4,2 \times 10^{-5}$	$4,2 \times 10^{-5}$
Apport total	$5,7 \times 10^{-2}$	$3,0 \times 10^{-2}$	$4,9 \times 10^{-2}$	$3,8 \times 10^{-2}$	$2,1 \times 10^{-2}$	$2,0 \times 10^{-2}$	$1,9 \times 10^{-2}$

¹ On présume que le nourrisson pèse 7,5 kg, respire 2,1 m³ d'air par jour, boit 0,8 L d'eau par jour (lait maternisé) ou 0,3 L d'eau par jour (lait non maternisé) et ingère 30 mg de sol par jour (DHM, 1998).

² Pour les nourrissons nourris exclusivement au lait maternisé, l'apport provenant de l'eau correspond à l'apport provenant des aliments. On n'a répertorié aucune donnée sur les concentrations de DNOC dans le lait maternisé pour le Canada.

³ On présume que l'enfant pèse 15,5 kg, respire 9,3 m³ d'air par jour, boit 0,7 L d'eau par jour et ingère 100 mg de sol par jour (DHM, 1998).

⁴ On présume que l'enfant pèse 31,0 kg, respire 14,5 m³ d'air par jour, boit 1,1 L d'eau par jour et ingère 65 mg de sol par jour (DHM, 1998).

⁵ On présume que la personne pèse 59,4 kg, respire 15,8 m³ d'air par jour, boit 1,2 L d'eau par jour et ingère 30 mg de sol par jour (DHM, 1998).

⁶ On présume que la personne pèse 70,9 kg, respire 16,2 m³ d'air par jour, boit 1,5 L d'eau par jour et ingère 30 mg de sol par jour (DHM, 1998).

⁷ On présume que la personne pèse 72,0 kg, respire 14,3 m³ d'air par jour, boit 1,6 L d'eau par jour et ingère 30 mg de sol par jour (DHM, 1998).

⁸ Leuenberger *et al.* (1988) ont établi à 0,05 µg/m³ la concentration estimative de DNOC dans l'air ambiant à partir de concentrations mesurées de DNOC dans un échantillon d'eau de pluie (15 nM), prélevé à Dübendorf (Suisse) en 1985 et en appliquant un coefficient de partage pluie-air de référence ($5,6 \times 10^4$). On présume que les Canadiens passent 3 heures par jour à l'extérieur (DHM, 1998). Les données parmi lesquelles les renseignements critiques ont été choisis sont tirées de Tremp *et al.* (1993). À défaut de données, la concentration estimative dans l'air ambiant (0,05 µg/m³) a été utilisée pour l'air intérieur. On présume que les Canadiens passent 21 heures par jour à l'intérieur (DHM, 1998). On a supposé que l'exposition à l'air ambiant était représentative de l'exposition à l'air intérieur, car il n'y avait aucune indication de sources supplémentaires de DNOC à l'intérieur des locaux.

⁹ Le seuil de détection (0,4 µg/L) du DNOC dans 19 échantillons d'eau du robinet de Toronto (Ontario) en 2002 a été utilisé en remplacement de la concentration de DNOC dans l'eau potable canadienne (Ville de Toronto, Division des services des eaux et des eaux usées, 2002a,b,c,d). Les données parmi lesquelles les renseignements critiques ont été choisis sont tirées de Hallberg (1989), Ville de Toronto (1990) et Spliid et Koppen (1998).

¹⁰ On n'a répertorié aucune donnée quantitative sur les concentrations de DNOC dans les aliments. Un seuil de détection de 1 000 µg/g a été utilisé par Schmidt (1970) dans une étude de mesure du DNOC dans des pommes de terre. Cette valeur n'a cependant pas été utilisée ici pour établir l'apport estimatif en raison de l'ancienneté de l'étude et du fait que le DNOC ne devrait pas contaminer les aliments étant donné son mode d'utilisation. Les données parmi lesquelles les renseignements ont été choisis sont tirées de DeVault (1985).

¹¹ N.D. = non disponible.

¹² Le ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario (1994) n'a pas détecté de DNOC dans 161 échantillons de sol prélevés en Ontario. Le seuil de détection de 100 ng/g de la méthode a été utilisé comme estimation de l'absorption en remplacement de la teneur en DNOC du sol canadien. Les données parmi lesquelles les renseignements critiques ont été choisis sont tirées de Webber (1994) et Migaszewski (1999).

Tableau 2. Résumé de l'information portant sur les effets du DNOC sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet observé ¹ /Résultats
Animaux de laboratoire et essais <i>in vitro</i>	
Toxicité aiguë	<p>DL₅₀ minimale par voie orale = 16 mg/kg p.c. (Jongerijs et Jongeneelen, 1991) (plage : de 16 mg/kg p.c. à 100 mg/kg p.c.)</p> <p>[Autres études : Dow Chemical Co., 1940, 1950, 1992; Ambrose, 1942; Spencer <i>et al.</i>, 1948; King et Harvey, 1953a; McGirr et Papworth, 1953; Burkatskaya, 1965b; Ben Dyke <i>et al.</i>, 1970; Driscoll, 1995a]</p> <p>DL₅₀ minimale par voie cutanée = 187 mg/kg p.c. (Arustamyn, 1972) (plage : de 187 mg/kg p.c. à >2 000 mg/kg p.c.)</p> <p>[Autres études : Dow Chemical Co., 1940, 1992; Spencer <i>et al.</i>, 1948; Burkatskaya, 1965b; Ben Dyke <i>et al.</i>, 1970; Jongerijs et Jongeneelen, 1991; Driscoll, 1995b]</p> <p>CL₅₀ minimale par inhalation = 40 mg/m³ (Burkatskaya, 1965a) (plage : de 40 mg/m³ à 230 mg/m³)</p> <p>[Autres études : King et Harvey, 1953b; Dey-Hazra et Heisler, 1981]</p>
Toxicité à court terme causée par une exposition répétée	<p>DMEO la plus basse par ingestion (aliments) (rats) = 7,24 mg/kg p.c./jour : diminution du gain pondéral (étude de 6 semaines) (Broadmeadow, 1988)</p> <p>[Autres études : Dow Chemical Co., 1940, 1992; Spencer <i>et al.</i>, 1948; Quinto <i>et al.</i>, 1989; Takahashi <i>et al.</i>, 1999]</p> <p>CMEO la plus basse par inhalation (chats) = 2 mg/m³ : mortalité (étude de 30 jours) (Burkatskaya, 1965a)</p>
Toxicité subchronique	<p>DMEO la plus basse par ingestion (aliments) (rats) = 2,5 mg/kg p.c./jour : variation de la concentration d'hormones thyroïdiennes (étude de 13 semaines) (Den Tonkelaar <i>et al.</i>, 1983)</p> <p>[Autres études : Til, 1980; Kelly, 1995]</p> <p>CSEO la plus basse par inhalation (chats) = 0,2 mg/m³ : « aucun effet nocif important » (étude de 90 jours) (Burkatskaya, 1965a)</p>
Toxicité chronique/cancérogénicité	<p>DMEO non néoplasique la plus basse par ingestion (aliments) (rats mâles) = 4,12 mg/kg p.c./jour : accroissement de la consommation de nourriture (étude de 104 semaines) (Broadmeadow, 1991)</p> <p>Aucune hausse de l'incidence des tumeurs n'a été observée à des doses atteignant 5 mg/kg p.c./jour au cours d'une étude de 104 semaines portant sur des rats exposés par voie alimentaire (Broadmeadow, 1991). [Nota : Il est impossible de déterminer clairement, à partir de l'article de synthèse portant sur cette étude, si la substance a été mise à l'essai jusqu'à la dose maximale admissible.]</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i>	<p>Résultats positifs : souris – moelle osseuse [micronoyaux; 20 mg/kg p.c. ou 10 mg/kg p.c. par voie intrapéritonéale (i.p.) après un an]; rats – moelle osseuse (aberrations chromosomiques; 7,5–30 mg/kg p.c. par voie i.p.); rats – hépatocytes (déroulement d'ADN; 1–9,3 mg/kg p.c. par voie i.p.); souris (essai de létalité dominante; 8–15 mg/kg p.c. par voie i.p.; aberrations chromosomiques chez des embryons F₁; 5–10 mg/kg p.c. par voie i.p.) (Nehéz <i>et al.</i>[*], 1978, 1981, 1984; Grilli <i>et al.</i>, 1991; Hrelia <i>et al.</i>, 1994)</p> <p>Résultats négatifs : rats et souris – moelle osseuse (aberrations chromosomiques; 4–16 mg/kg p.c. par voie orale et 3–12 mg/kg p.c. par voie i.p., respectivement); souris –</p>

* Il est mentionné dans PISC (2000) que les études de Nehéz *et al.* portaient sur un produit du commerce (Krezonit E) contenant 50 % de DNOC; d'autres constituants du produit peuvent donc avoir influé sur les résultats de ces essais.

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet observé ¹ /Résultats
	moelle osseuse (micronoyaux; 20 mg/kg p.c. par voie i.p.); rats – hépatocytes (synthèse d'ADN non programmée; 28–70 mg/kg p.c. par voie orale) (Kirkland, 1984, 1986; Marzin, 1991c; Fellows, 1998)
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i>	<p>Résultats positifs : <i>Proteus mirabilis</i> (réparation de l'ADN), <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 (mutagénicité), <i>Drosophila</i> (essai léthal récessif lié au sexe), lymphome de la souris (mutagénicité), lymphocytes humains (dommages chromosomiques), cellules de hamster chinois V79 (mutagénicité) (Adler <i>et al.</i>, 1976; Nehéz <i>et al.</i>, 1977, 1978; Muller et Haberzetti, 1980; Martin, 1981; Nishimura <i>et al.</i>, 1982; Sundvall <i>et al.</i>, 1984; Marzin, 1991a,b)</p> <p>Résultats négatifs : <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA100NR, TA1535, TA1537 (mutagénicité), lymphome de la souris (mutagénicité), lymphocytes humains (dommages chromosomiques, échange de chromatides sœurs et synthèse d'ADN non programmée), cellules ovariennes de hamster chinois (dommages chromosomiques) (Martin, 1981; Somani <i>et al.</i>, 1981; Nishimura <i>et al.</i>, 1982; Garner, 1984; Sundvall <i>et al.</i>, 1984; Marzin, 1991a,b,d; Hrelia <i>et al.</i>, 1994)</p>
Toxicité pour le développement	<p>DMEO la plus basse par voie orale (gavage) (lapins) = 25 mg/kg p.c./jour : malformations externes ou viscérales ou modifications squelettiques, dont la microphthalmie ou l'anophtalmie et l'hydrocéphalie ou la microcéphalie (6–18 jours de gestation) (Allen <i>et al.</i>, 1990a)</p> <p>[Autres études : Nehéz <i>et al.</i>, 1981; Dickhaus et Heisler, 1984]</p> <p>DMEO la plus basse par voie cutanée (lapins) = 30 mg/kg p.c./jour : résorption complète chez deux femelles (6–18 jours de gestation) (Allen <i>et al.</i>, 1990b)</p>
Toxicité pour la reproduction	DMEO la plus basse par ingestion (aliments) (rats) = 1,73–2,24 mg/kg p.c./jour : diminution de la taille moyenne de la portée du groupe de la génération F ₀ aux jours 14 et 21 de la lactation (étude de la reproduction portant sur deux générations) (Coles et Brooks, 1997)
Immunotoxicité	CSEO maximale par ingestion (aliments) (rats) = 20 mg/kg p.c./jour (étude de 3 semaines) (Vos <i>et al.</i> , 1983)
Humains	
Étude clinique	<p>Augmentation du métabolisme basal et symptômes de toxicité (sueurs, léthargie, céphalées, modification de la structure du sommeil) à 3 mg/kg p.c. pendant « plusieurs » jours. Chez un patient auquel on a administré 0,5 mg/kg p.c., puis 1 mg/kg p.c. pendant 39 jours, on a observé une légère augmentation du métabolisme basal, mais aucun symptôme de toxicité (données présentées pour deux sujets; nombre de sujets examinés non précisé) (Dodds et Robertson, 1933)</p> <p>[Autre étude : Plotz, 1936]</p>

¹ CL₅₀ = concentration létale médiane; DL₅₀ = dose létale médiane; CMEO = concentration minimale avec effet observé; DMEO = dose minimale avec effet observé; CSEO = concentration sans effet observé.

Références

- Adler, B., Braun, R., Schoneich, J., et Bohme, H. 1976. Repair-defective mutants of *Proteus mirabilis* as a pre-screening system for the detection of potential carcinogens. *Biol. Zentralbl.* 95: 463–469 [cité dans PISC, 2000].
- Allen, P.A., Biedermann, K., et Terrier, C. 1990a. Embryotoxicity study (including teratogenicity) with DNOC Technical in the rabbit (dermal application). Rapport inédit préparé pour Pennwalt Holland bv par RCC, Itingen, Suisse (Étude du RCC n° 215638) [cité dans PISC, 2000].
- Allen, P.A., Biedermann, K., et Terrier, C. 1990b. Embryotoxicity study (including teratogenicity) with DNOC Technical in the rabbit (oral administration). Rapport inédit préparé pour Pennwalt Holland bv par RCC, Itingen, Suisse (Étude du RCC n° 215651) [cité dans PISC, 2000].
- Ambrose, A.M. 1942. Some toxicological and pharmacological studies on 3,5-dinitro-*o*-cresol. *J. Pharm. Exp. Ther.* 76: 245–251 [cité dans PISC, 2000].
- ARLA (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire). 2000. EERE (Étiquettes électroniques : Recherche et Évaluation). Obtenu à l'adresse <<http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/francais/main/search-f.html>> en janvier 2002; dernière modification en 2000.
- Arustamyn, A.N. 1972. [The toxicity of dinitro-*ortho*-cresols for warm-blooded animals and problems of industrial hygiene in its application.] *Tr. Inst. Vet. Sanit.* 45: 166–169 (en russe) [cité dans PISC, 2000].
- Ben Dyke, R., Sanderson, D.M., et Noakes, D.N. 1970. Acute toxicity data for pesticides. *World Rev. Pest Control* 9(3): 119–127 [cité dans PISC, 2000].
- Broadmeadow, A. 1988. Technical DNOC: Preliminary toxicity study by dietary administration to F-344 rats for six weeks. Rapport inédit préparé pour Pennwalt Corporation Agrichemicals Division par Life Science Research, Eye, R.-U. (Étude de Life Science Research n° 87/PTN 001/433) [cité dans PISC, 2000].
- Broadmeadow, A. 1991. Technical DNOC: Combined oncogenicity and toxicity study by dietary administration to F-344 rats for 104 weeks. Rapport inédit préparé pour Pennwalt Corporation par Life Science Research, Eye, R.-U. (Étude de Life Science Research n° PTN/003/DNOC) [cité dans PISC, 2000].
- Burkatskaya, E.N. 1965a. [Maximum permissible concentration of dinitro-*o*-cresol in air.] *Gig. Sanit.* 30: 34–37 (en russe) [cité dans PISC, 2000].
- Burkatskaya, E.N. 1965b. The toxicity of dinitro-*ortho*-cresols for warm-blooded animals and problems of industrial hygiene in its application. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 9(4): 56–57 [cité dans PISC, 2000].
- Coles, R.J., et Brooks, P.N. 1997. Technical DNOC: dietary two generations reproduction study in the rat. Rapport inédit préparé pour Elf Atochem Agri SA par Safepharm Laboratory, Derby, R.-U. (Projet du Safepharm Laboratory n° 764/010) [cité dans PISC, 2000].
- Den Tonkelaar, E.M., Van Leeuwen, F.X.R., et Kuiper, C. 1983. Semichronic toxicity of DNOC in the rat. *Meded. Fac. Landbouwwet. Rijksuniv. Gent* 48(4): 1015–1022 [cité dans PISC, 2000].
- DeVault, D.S. 1985. Contaminants in fish from Great Lakes harbors and tributary mouths. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 14: 587–594.
- Dey-Hazra, A., et Heisler, E. 1981. [Acute toxicity of trifocide 50% flowable, 50% DNOC ammonium salt in water by inhalation in the rat.] Rapport inédit préparé pour Elf Atochem Agri bv par Pharmatox, Hambury, Allemagne (Étude de Pharmatox n° 1-4-246-81) (en allemand) [cité dans PISC, 2000].
- DHM (Direction de l'hygiène du milieu). 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Rapport inédit, décembre 1998, Section des substances d'intérêt prioritaire, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada.
- Dickhaus, S., et Heisler, E. 1984. [Teratogenic/embryotoxic study with the product "trifocide liquid 50%" following oral administration in the rat.] Rapport inédit préparé pour Ruhr-Stickstoff AG par Pharmatox, Hambury, Allemagne (Étude de Pharmatox n° 2-4-240-83) (en allemand) [cité dans PISC, 2000].
- Dodds, E.C., et Robertson, J.D. 1933. The clinical applications of dinitro-*o*-cresol. *Lancet* ii: 1137–1139.

- Dow Chemical Co. 1940. Première présentation : Toxicity and health hazards of 2,4-dinitrophenol, dinitro-*ortho*-cresol and dinitro-*ortho*-cyclohexyl phenol (rapport final) et lettre datée du 180392 (épurée). Présenté (1992) à l'Environmental Protection Agency des États-Unis (microfiche n° OTS0536148; document n° 88-920001472S).
- Dow Chemical Co. 1950. Première présentation : The comparative acute oral toxicity of several dinitrophenols used in agriculture (rapport final) et lettre d'accompagnement datée du 180392 (épurée). Présenté (1992) à l'Environmental Protection Agency des États-Unis (microfiche n° OTS0536145; document n° 88-920001469S).
- Dow Chemical Co. 1992. Lettre présentant diverses études portant sur de nombreux produits chimiques exigées pour le dossier OPTS-82036, et annexes (épurées). Présenté (1992) à l'Environmental Protection Agency des États-Unis (microfiche n° OTS0535413; document n° 88-920000855S).
- Driscoll, R. 1995a. Technical DNOC: Acute oral toxicity test in the rat. Rapport inédit préparé pour Elf Atochem Agri SA par Safepharm Laboratories, Derby, R.-U. (Étude de Safepharm Laboratories n° 765/4) [cité dans PISC, 2000].
- Driscoll, R. 1995b. Technical DNOC: Acute dermal toxicity (limit test) in the rat. Rapport inédit préparé pour Elf Atochem Agri SA par Safepharm Laboratories, Derby, R.-U. (Étude de Safepharm Laboratories n° 764/5) [cité dans PISC, 2000].
- Environnement Canada. 2001. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999*. Avis concernant certaines substances inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS), *Gazette du Canada*, vol. 135, n° 46, p. 4194–4211 <<http://canadagazette.gc.ca/part1/2001/20011117/pdf/g1-13546.pdf>>.
- Fellows, M. 1998. DNOC technical measurement of unscheduled DNA synthesis in rat liver using an *in vivo/in vitro* procedure. Rapport inédit préparé pour Elf Atochem Agri SA par Covance Laboratories Ltd., North Yorkshire, R.-U. (Rapport n° 160711-DS140) [cité dans PISC, 2000].
- Garner, R.C. 1984. Study to evaluate the chromosome damaging potential of DNOC by its effects on cultured Chinese hamster ovary cells using an *in vitro* cytogenetics assay. Rapport inédit préparé pour Pennwalt Holland by par Microtest Research, York, R.-U. (Étude de Microtest Research n° PHARM 1/CYT/RCG 2) [cité dans PISC, 2000].
- Grilli, S., Ancora, G., Valenti, A.M., Mazzullo, M., et Colacci, A. 1991. *In vivo* unwinding fluorometric assay as evidence of the damage induced by fenarimol and DNOC in rat liver DNA. *J. Toxicol. Environ. Health* 34: 485–494 [cité dans PISC, 2000].
- Hallberg, G.R. 1989. Pesticide pollution of groundwater in the humid United States. *Agric. Ecosyst. Environ.* 26: 299–367.
- Hrelia, P., Vigagni, F., Maffei, F., Morotti, M., Colacci, A., Perocco, P., Grilli, S., et Cantelli-Forti, G. 1994. Genetic safety evaluation of pesticides in different short-term tests. *Mutat. Res.* 321: 219–228 [cité dans PISC, 2000].
- Jongerus, O., et Jongeneelen, F.J. 1991. Criteria document for an occupational exposure limit value of 4,6-dinitro-*o*-cresol (CAS 534-52-1). Unité Médecine et hygiène industrielles, Direction Santé et sécurité, Direction générale Emploi, relations industrielles et affaires sociales, Commission des Communautés européennes, Luxembourg (SEG/CDO/29.1992) [cité dans PISC, 2000].
- Kelly, J. 1995. DNOC: 13 week oral (dietary administration) range-finding study in the mouse. Rapport inédit préparé pour Elf Atochem Agri SA par Corning Hazelton, Harrogate, R.-U. (Projet de Corning Hazelton n° CHE 1151/8) [cité dans PISC, 2000].
- King, E., et Harvey, D.G. 1953a. Some observations on the absorption and excretion of 4,6-dinitro-*o*-cresol (DNOC). I. Blood dinitro-*o*-cresol levels in the rat and the rabbit following different methods of absorption. *Biochem. J.* 53: 185–195 [cité dans PISC, 2000].
- King, E., et Harvey, D.G. 1953b. Some observations on the absorption and excretion of 4,6-dinitro-*o*-cresol. *Biochem. J.* 53: 196–200 [cité dans PISC, 2000].

- Kirkland, D.J. 1984. Study to evaluate the chromosome damaging potential of DNOC by its effects on the bone marrow cells of treated rats. Rapport inédit préparé pour Pennwalt Holland bv par Pharmatox, Hanovre, Allemagne (Étude de Pharmatox n° PHM 6/RBM/AR/KF6) [cité dans PISC, 2000].
- Kirkland, D.J. 1986. Study to evaluate the chromosome damaging potential of 4,6-dinitro-*o*-cresol (DNOC) by its effects on the bone marrow cells of treated mice. Rapport inédit préparé pour Pennwalt Holland bv par Microtest Research, York, R.-U. (Étude de Microtest Research n°PEN 1/MBM/KF27/MB1) [cité dans PISC, 2000].
- Leuenberger, C., Czuezwa, J., Tremp, J., et Giger, W. 1988. Nitrated phenols in rain: atmospheric occurrence of phytotoxic pollutants. *Chemosphere* 17(3): 511–515.
- Martin, C.N. 1981. Study to determine the ability of DNOC to induce mutations to ouabain and 6-thioguanine resistance in mouse lymphoma L5178Y cells. Rapport inédit préparé pour Pennwalt Holland bv par Microtest Research, York, R.-U. (Étude de Microtest Research n° PHARM 2/ML/JC/JGL) [cité dans PISC, 2000].
- Marzin, D. 1991a. Recherche de mutagénicité sur *Salmonella typhimurium his* — selon la technique de B.N. Ames sur le produit dinitro-*ortho*-crésol. Rapport inédit préparé pour Elf Atochem Agri SA par l'Institut Pasteur de Lille, Lille, France (Étude de l'Institut Pasteur de Lille n° IPL-R 910901) [cité dans PISC, 2000].
- Marzin, D. 1991b. Étude de mutagenèse au locus HPRT sur cellules V79 de hamster chinois (résistance à la 6-thioguanine) sur le produit dinitro-*ortho*-crésol (2-méthyl-4,6-dinitrophénol). Rapport inédit préparé pour Elf Atochem Agri SA par l'Institut Pasteur de Lille, Lille, France (Étude de l'Institut Pasteur de Lille n° IPL-R910904) [cité dans PISC, 2000].
- Marzin, D. 1991c. Étude de l'activité génotoxique par la technique du micronucléus chez la souris sur le produit dinitro-*ortho*-crésol. Rapport inédit préparé pour Elf Atochem Agri SA par l'Institut Pasteur de Lille, Lille, France (Étude de l'Institut Pasteur de Lille n° IPL-R 910804) [cité dans PISC, 2000].
- Marzin, D. 1991d. Étude de l'activité génotoxique du produit dinitro-*ortho*-crésol par la recherche d'aberrations chromosomiques par analyse de métaphases sur lymphocytes humains en culture. Rapport inédit préparé pour Elf Atochem Agri SA par l'Institut Pasteur de Lille, Lille, France (Étude de l'Institut Pasteur de Lille n° IPL-R 911010) [cité dans PISC, 2000].
- McGirr, J.L., et Papworth, D.S. 1953. Toxic hazards of the newer insecticides and herbicides. *Vet. Rec.* 65(48): 857–862 [cité dans PISC, 2000].
- Migaszewski, Z.M. 1999. Determining organic compounds ratios in soils and vegetation of the Holy Cross Mtns, Poland. *Water Air Soil Pollut.* 111(1–4): 123–138.
- Ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario. 1994. Ontario typical range of chemical parameters in soil, vegetation, moss bags, and snow, déc. 1993. Imprimeur de la Reine pour l'Ontario (ISBN 0-7778-1979-1).
- Muller, J., et Haberzetti, R. 1980. Mutagenicity of DNOC in *Drosophila melanogaster*. *Arch. Toxicol. Suppl.* 4: 59–61 [cité dans PISC, 2000].
- Nehéz, M., Paldy, A., et Selyes, A. 1981. The teratogenicity and mutagenicity effects of dinitro-*o*-cresol-containing herbicide on laboratory mouse. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 5: 38–44 [cité dans PISC, 2000].
- Nehéz, M., Selyes, A., et Paldy, A. 1977. [Examination of dinitro-*o*-cresol-containing fertilizer for mutagenic effects.] *Egeszsegtudomány* 21: 237–243 (en hongrois) [cité dans PISC, 2000].
- Nehéz, M., Selyes, A., Paldy, A., et Berencsi, G. 1978. The mutagenic effect of a dinitro-*o*-cresol containing pesticide on mice germ cells. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2: 401–405 [cité dans PISC, 2000].
- Nehéz, M., Selyes, A., Mazzag, E., et Berencsi, G. 1984. Additional data on the mutagenic effect of dinitro-*o*-cresol containing herbicides. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 8: 75–79 [cité dans PISC, 2000].
- Nishimura, N., Nishimura, H., et Oshima, H. 1982. Survey on mutagenicity of pesticides by the *Salmonella* microsome test. *J. Aichi Med. Univ. Assoc.* 10(4): 305–312 [cité dans PISC, 2000].
- NLM (National Library of Medicine). 2000. 4,6-Dinitro-*o*-cresol. In: Hazardous Substances Data Bank. Obtenu à <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> en avril 2001; dernière modification en 2000.

- PISC (Programme international sur la sécurité des substances chimiques). 2000. Dinitro-*ortho*-cresol. Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse (Critère d'hygiène de l'environnement n° 220).
- Plotz, M. 1936. Dinitro-ortho-cresol, A metabolic stimulator and its toxic side-actions. N.Y. State J. Medicine 41: 266–268.
- Quinto, I., DeMarinis, E., Mallardo, M., Arcucci, A., Della Morte, R., et Staiano, N. 1989. Effect of DNOC, ferbam and imidan exposure on mouse sperm morphology. *Mutat. Res.* 224: 405–408 [cité dans PISC, 2000].
- Schmidt, M. 1970. [Studies of DNOC residues in potatoes after destruction with Hedolit concentrate.] *Nachrichtenbl. Dtsch. Pflanzenschutzdienstes (Braunschweig)* 24(11): 222–224 (en allemand) [cité dans NLM, 2000].
- Somani, S.M., Schaeffer, D.J., et Mack, J.O. 1981. Quantifying the toxic and mutagenic activity of complex mixtures with *Salmonella typhimurium*. *J. Toxicol. Environ. Health* 7: 643–653 [cité dans PISC, 2000].
- Spencer, H.C., Rowe, V.K., Adams, E.M., et Irish, D.D. 1948. Toxicological studies on laboratory animals of certain alkyl-dinitrophenols used in agriculture. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 30(1): 10–25 [cité dans PISC, 2000].
- Spliid, N.H., et Koppen, B. 1998. Occurrence of pesticides in Danish shallow ground water. *Chemosphere* 37(7): 1307–1316.
- Sundvall, A., Marklund, H., et Rannung, U. 1984. The mutagenicity of *Salmonella typhimurium* of nitrobenzoic acids and other wastewater components generated in the production of nitrobenzoic acids and nitrotoluenes. *Mutat. Res.* 137: 71–78 [cité dans PISC, 2000].
- Takahashi, K., Kikuta, M., Aoyama, H., et Teramoto, S. 1999. Appearance of morphologically abnormal sperm in the caput, corpus, and cauda epididymis of male rats after treatment with 4,6-dinitro-*o*-cresol. *J. Toxicol. Sci.* 24(4): 350.
- Til, H.P. 1980. Sub-chronic (90-day) oral toxicity study with DNOC in dogs. Rapport inédit préparé pour Pennwalt Holland bv par CIVO TNO Institute, Zeist, Pays-Bas (Étude du CIVO TNO Institute n° B 80/0359) [cité dans PISC, 2000].
- Tremp, J., Mattrel, P., Fingler, S., et Giger, W. 1993. Phenols and nitrophenols as tropospheric pollutants: emissions from automobile exhausts and phase transfer in the atmosphere. *Water Air Soil Pollut.* 68: 113–123.
- Ville de Toronto. 1990. The quality of drinking water in Toronto: A review of tap water, bottled water and water treated by a point-of-use device. Rapport sommaire. Ville de Toronto, Service de la santé publique.
- Ville de Toronto, Division des services des eaux et des eaux usées. 2002a. Water quality quarterly report — October–December 2002. Ville de Toronto. <http://www.city.toronto.on.ca/water/quality_report/index.htm>.
- Ville de Toronto, Division des services des eaux et des eaux usées. 2002b. Water quality quarterly report — July–September 2002. Ville de Toronto. <http://www.city.toronto.on.ca/water/quality_report/index.htm>.
- Ville de Toronto, Division des services des eaux et des eaux usées. 2002c. Water quality quarterly report — April–June 2002. Ville de Toronto. <http://www.city.toronto.on.ca/water/quality_report/index.htm>.
- Ville de Toronto, Division des services des eaux et des eaux usées. 2002d. Water quality quarterly report — January–March 2002. Ville de Toronto. <http://www.city.toronto.on.ca/water/quality_report/index.htm>.
- Vos, J.G., Karjnc, E.L., Beekhof, P.K., et van Logten, M.J. 1983. Methods for testing immune effects of toxic chemicals: evaluation of the immunotoxicity of various pesticides in the rat. Dans : Miyamoto, J. (réd.), IUPAC pesticide chemistry: human welfare and the environment. Pergamon Press, Kyoto, Japon. p. 497–504 [cité dans PISC, 2000].
- Webber, M.D. 1994. Industrial organic compounds in selected Canadian municipal sludges and agricultural soils. Centre technique des eaux usées, Burlington, Ontario.