

*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*

---

Liste des substances d'intérêt prioritaire  
Rapport d'évaluation

# **Benzidine**

Gouvernement du Canada  
Santé Canada  
Environnement Canada

Also published in English under the title:  
*Canadian Environmental Protection Act*  
*Priority Substances List*  
*Assessment Report: Benzidine*

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

Vedette principale au titre :

Benzidine

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

Publ. aussi en anglais sous le titre : Benzidine.

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

Comprend des références bibliographiques.

ISBN 0-662-98537-0

N° de cat. MAS En40-215/20F

1. Benzidine — Toxicité — Tests — Canada.
2. Benzidine — Aspect de l'environnement.
3. Colorants dérivés de la benzidine — Aspect de  
l'environnement. I. Canada. Environnement Canada.  
II. Canada. Santé Canada.  
III. Coll.

TD195.T48B56 1993      363.73'84      C93-099645-3

© Ministre des Approvisionnement et Services Canada 1993  
Groupe Communication Canada — Édition  
Ottawa, Canada K1A 0S9  
N° de cat. En40-215/20F  
ISBN 0-662-98537-0



Imprimé sur du papier recyclé

# Table des matières

Synopsis . . . . .	v
<b>1.0 Introduction . . . . .</b>	<b>1</b>
<b>2.0 Sommaire des données critiques pour l'évaluation de la toxicité . . . . .</b>	<b>3</b>
2.1 Description, propriétés, production et utilisations . . . . .	3
2.2 Pénétration dans l'environnement . . . . .	3
2.3 Informations sur l'exposition . . . . .	4
2.3.1 Devenir . . . . .	4
2.3.2 Concentrations . . . . .	5
2.4 Informations sur les effets . . . . .	5
2.4.1 Animaux de laboratoire et <i>in vitro</i> . . . . .	5
2.4.2 Humains . . . . .	7
2.4.3 Écotoxicologie . . . . .	9
<b>3.0 Évaluation de la «toxicité» au sens de la LCPE . . . . .</b>	<b>10</b>
3.1 Alinéa 11a) – L'environnement . . . . .	10
3.2 Alinéa 11b) – L'environnement essentiel à la vie humaine . . . . .	10
3.3 Alinéa 11c) – La vie ou la santé humaine . . . . .	10
3.4 Conclusion . . . . .	12
<b>4.0 Recommandations pour la recherche . . . . .</b>	<b>13</b>
<b>5.0 Bibliographie . . . . .</b>	<b>14</b>

## **Synopsis**

La benzidine a été utilisée principalement comme intermédiaire pour la fabrication de colorants et de pigments. Elle n'est pas produite au Canada, et bien qu'elle puisse avoir été importée en petites quantités entre 1980 et 1987, il ne semble plus y avoir d'utilisation commerciale de ce produit au Canada. On n'a trouvé aucune information permettant de tirer des conclusions concernant le rejet ou la présence de benzidine dans l'environnement canadien. D'après les données dont on dispose, on estime que la benzidine ne persiste pas dans l'environnement.

Les données disponibles sur les effets toxiques de la benzidine pour les organismes aquatiques indiquent que des concentrations dans les eaux de surface de l'ordre de 0,1 mg/L seraient requises pour provoquer des effets néfastes sur les poissons. Étant donné qu'actuellement la benzidine n'est ni produite, ni importée au Canada, et étant donné que sa demi-vie dans les milieux environnementaux est inférieure à quelques semaines, la présence de benzidine dans les eaux de surface à des concentrations avoisinantes au seuil d'effet estimé est très peu probable. On n'a pas réussi à obtenir d'informations sur la toxicité de la benzidine pour la faune. Toutefois, à cause de la faible accumulation de la benzidine dans les organismes aquatiques, il est peu probable que des effets néfastes reliés à une pénurie de proies se produisent chez les espèces fauniques des milieux aquatiques.

À cause de la faible volatilité de la benzidine, et parce qu'on croit qu'elle est photo-oxydée rapidement dans l'air, on estime que cette substance ne contribue ni à l'amin-cissement de la couche d'ozone, ni au réchauffement planétaire, ni à la formation d'ozone troposphérique.

Il a été démontré que la benzidine peut être à l'origine du cancer chez des travailleurs exposés à cette substance dans leur milieu de travail, ainsi que chez des animaux expérimentaux. Ce produit est par conséquent considéré comme une «substance toxique sans seuil d'exposition» (c'est-à-dire une substance pour laquelle on croit qu'il existe certains risques d'effets nocifs, peu importe le niveau d'exposition). Pour de telles substances, lorsque les données le permettent, l'exposition estimée est comparée aux évaluations quantitatives de potentiel cancérigène, afin de caractériser les risques et de disposer d'informations permettant de prendre des mesures ultérieures (c'est-à-dire l'analyse d'options pour réduire l'exposition). Dans le cas de la benzidine, on s'attend à ce que de telles valeurs soient faibles, à cause du manque de sources confirmées d'exposition à cette substance pour la population du Canada en général.

**En se basant sur ces considérations, le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé ont conclu que la benzidine ne pénètre pas dans l'environnement dans des quantités, des concentrations ou dans les conditions qui constituent un danger pour l'environnement ou pour l'environnement essentiel à la vie humaine. Toutefois, si de la benzidine devait pénétrer dans l'environnement canadien (par suite d'utilisations commerciales), elle pourrait constituer un danger pour la santé et la vie des êtres humains. Par conséquent, on considère que la benzidine est «toxique», conformément à la définition de l'article 11 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.**

## 1.0 Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) exige que les ministres de l'Environnement ainsi que de la Santé préparent et publient une liste des substances d'intérêt prioritaire, à savoir les produits chimiques, les groupes de produits chimiques, les effluents et les déchets qui peuvent se révéler nocifs pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé des êtres humains. La Loi exige également que les deux ministres évaluent ces substances et déterminent si elles sont «toxiques» au sens de l'article 11, selon lequel :

«[...] est toxique toute substance qui pénètre ou qui 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» selon cet article peuvent être inscrites à l'Annexe I de la Loi et faire éventuellement l'objet de règlements, de lignes directrices ou de codes de pratiques visant à régir un aspect quelconque de leur cycle de vie, à partir de l'étape de la recherche et de la conception jusqu'à la fabrication, l'utilisation, l'entreposage, le transport et l'élimination finale.

Pour évaluer si la benzidine est «toxique», au sens de la LCPE, on a déterminé si elle **pénètre** ou peut pénétrer dans l'environnement canadien dans une concentration ou une quantité ou dans des conditions qui pourraient entraîner l'**exposition** d'êtres humains ou d'autres éléments du biote à un point tel qu'il pourrait en résulter des **effets** nocifs.

Les données pertinentes pour déterminer si la benzidine est «toxique» au sens de la LCPE ont été rassemblées grâce à l'analyse des examens et comptes rendus existants (ATSDR, 1989; EPA [É.-U.], 1980, 1986, 1987; CIRC, 1982, 1987), ainsi que d'un examen non publié du comportement environnemental et des effets sur la santé de cette substance, préparé à contrat par Cambridge Environmental Inc. (Croy et DeVoto, 1990), et augmenté d'informations provenant de textes de référence publiés et de la documentation obtenue par des recherches en ligne (de 1965 à 1992) dans diverses bases de données (HSDB, RTECS, IRIS, CCRIS, TOXLINE, TOXLIT, MEDLINE,

ENVIROLINE, CHEMICAL ABSTRACTS, BIOLOGICAL ABSTRACTS, ELIAS, AQUAREF, MICROLOG, CODOC). En outre, on a demandé à un certain nombre d'organismes provinciaux de fournir toute information disponible sur les teneurs en benzidine de l'eau potable de leur province respective. On a demandé au ministère de l'Environnement du Québec de fournir ses données quantitatives sur les rejets possibles de cette substance par les installations pétrochimiques. Les données pertinentes à l'évaluation des effets de la benzidine sur l'environnement et la santé des êtres humains obtenues après novembre 1992 et février 1993, respectivement, n'ont été ni prises en considération ni incluses.

On a consulté des articles de revues quand ceux-ci étaient pertinents. Toutefois, toutes les études initiales qui ont servi de base pour déterminer si la benzidine est «toxique», au sens de la LCPE, ont fait l'objet d'une évaluation critique par les fonctionnaires ci-dessous de Santé Canada (exposition des êtres humains et effets sur la santé) et d'Environnement Canada (pénétration dans l'environnement, exposition environnementale et effets sur l'environnement) :

R.G. Liteplo (Santé Canada)

R.J. Maguire (Environnement Canada)

M.E. Meek (Santé Canada)

Dans le présent rapport, on trouvera dans la section 2 un résumé des informations techniques indispensables à l'évaluation. L'évaluation de la «toxicité» de la benzidine est présentée dans la section 3. Une documentation d'appui qui examine plus en détail les informations techniques a également été préparée et est disponible sur demande.

Les sections environnementales du présent rapport ont été examinées par C.M. Auer et W.H. Farland de l'Environmental Protection Agency (É.-U.). Les sections en rapport avec les évaluations des effets sur la santé humaine ont été approuvées par le Comité des règlements sur les normes et les lignes directrices du Bureau des dangers des produits chimiques de Santé Canada. Le Rapport d'évaluation au complet a été examiné et approuvé par le comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada/Santé Canada.

Il est possible d'obtenir des exemplaires de ce rapport d'évaluation et de la documentation d'appui aux adresses suivantes :

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

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

## 2.0 Sommaire des données critiques pour l'évaluation de la toxicité

### 2.1 Description, propriétés, production et utilisations

La benzidine (numéro d'enregistrement Chemical Abstracts Service 92-87-5) est une amine aromatique primaire dont la formule moléculaire est  $C_{12}H_{12}N_2$ . Parmi les synonymes de la benzidine, notons la 4,4'-bianiline, la 4,4'-biphényldiamine, le 4,4'-diaminodiphényle et la 4,4'-diphénylènediamine (ATSDR, 1989; Croy et DeVoto, 1990). À la température ambiante, la benzidine est blanche ou rougeâtre et se présente sous forme de cristaux, de poudre ou de feuillets (Ferber, 1978). Elle a une pression de vapeur de  $6,6 \times 10^{-2}$  Pa à 25 °C (Mabey et coll., 1982), une solubilité dans l'eau de 500 mg/L à 25 °C (Bowman et coll., 1976) et un coefficient de partage logarithmique n-octanol/eau de 1,34 (Lu et coll., 1977).

La fabrication commerciale de la benzidine passe par la réduction alcaline du nitrobenzène (Ferber, 1978). Présentement, il ne semble pas y avoir de benzidine produite ou importée au Canada, étant donné qu'aucune compagnie du Canada n'a signalé une activité commerciale utilisant plus de 10 kg de cette substance en 1990 (Environnement Canada, 1991a, 1991b). Les données disponibles indiquent qu'on a importé sporadiquement de la benzidine au Canada depuis 1980, soit : 1980, 4 tonnes; 1981, 12 tonnes; 1982, 0,1 tonne; 1983, 0 tonne; 1984, 0 tonne; 1985, 0,3 tonne; 1986, 0 tonne; et 1987, 1,9 tonne (Statistique Canada, 1990).

On utilise principalement la benzidine comme composé intermédiaire pour la fabrication de colorants et de pigments. On peut également l'utiliser pour l'analyse de divers cations et anions inorganiques, dans diverses analyses organiques ainsi que pour le dosage du sang en médecine clinique et légale, et comme colorant en microscopie (Ferber, 1978; Budavari, 1989).

### 2.2 Pénétration dans l'environnement

On n'a pas noté de données permettant de conclure à des rejets de benzidine dans l'environnement au Canada. Cette substance peut pénétrer dans l'environnement à partir de toute étape de la production, de l'entreposage, du transport, de l'utilisation et de l'élimination de la benzidine elle-même ou de substances qui en contiennent (par exemple, des colorants et des pigments), ou peut-être aussi par le transport atmosphérique ou par voie d'eau de benzidine en provenance d'autres pays. Dans l'eau, la benzidine peut être produite par la photodégradation de la 3,3'-dichlorobenzidine (Banerjee et coll., 1978). On n'a pu obtenir aucune information sur les quantités de benzidine qui



peuvent être formées et rejetées dans l'environnement par ce mécanisme. Environ 100 tonnes de 3,3'-dichlorobenzidine ont été importées au Canada en 1989 (Statistique Canada, 1990). La 3,3'-dichlorobenzidine figure dans la Liste des substances d'intérêt prioritaire de la LCPE.

## 2.3 Informations sur l'exposition

### 2.3.1 Devenir

On croit que l'oxydation, la transformation photochimique, l'absorption par les sédiments ou le sol et la dégradation microbienne sont les principales voies de distribution et de transformation de la benzidine dans l'environnement. On ne croit pas que la benzidine persiste dans l'environnement, étant donné que l'ensemble des demi-vies dans l'eau, le sol et l'air sont inférieures à quelques semaines. Les produits formés par la dégradation de cette substance n'ont pas été bien caractérisés.

On s'attend à ce que la benzidine soit légèrement volatile (à partir de l'eau), d'après sa faible constante de la loi d'Henry  $2,2 \times 10^{-2}$  Pa m<sup>3</sup>/mol (Smith et coll., 1980). Dans l'eau, bien que l'oxydation (par le radical hydroperoxyde ou l'oxygène moléculaire), la biodégradation (Baird et coll., 1977; Tabak et Barth, 1978) et la photolyse (Bilbo et Wyman, 1953; Larson et Zepp, 1988; Lu et coll., 1977; Freitag et coll., 1985) puissent être des processus importants, l'étape la plus déterminante pour le devenir de la benzidine semble être son oxydation par des cations métalliques qu'on trouve dans le milieu; sa demi-vie est de quelques heures environ (Callahan et coll., 1979). La benzidine est rapidement absorbée dans les argiles et ensuite oxydée. Bien que le devenir environnemental de ces complexes ne soit pas connu avec certitude, on suppose qu'une oxydation supplémentaire serait facile (Callahan et coll., 1979). Les demi-vies estimées pour la biodégradation de la benzidine dans les eaux de surface et les eaux souterraines vont de 31 à 192 heures et de 96 à 384 heures, respectivement (Syracuse Research Corp., 1989).

La benzidine est rapidement liée aux sols et aux sédiments; toutefois, on n'a pas réussi à trouver d'informations sur la biodisponibilité de ces résidus liés. Zierath et ses collaborateurs (1980) ont noté que l'adsorption de la benzidine dans le sol et les sédiments était favorisée par un faible pH, et fortement corrélée avec la superficie du sol ou des sédiments. Dans le sol, la benzidine est dégradée par des microbes (Graveel et coll., 1985, 1986; Lu et coll., 1977). La demi-vie de la benzidine était estimée entre 48 et 192 heures dans le cas de la dégradation aérobie (Lu et coll., 1977).

Dans l'air, on s'attend à ce que la benzidine soit photo-oxydée de façon assez rapide, avec une demi-vie estimée comprise entre 0,3 et 3,2 heures (Syracuse Research Corp., 1989).

### 2.3.2 Concentrations

On n'a pas décelé de benzidine (limite de détection : 2 µg/L) dans 34 échantillons d'eau potable brute et 1 015 échantillons d'eau potable traitée provenant de l'Alberta, entre 1987 et 1991 (Alberta Environment, 1992). Au Canada, on n'a pas réussi à obtenir d'autres données sur les concentrations de benzidine dans l'eau potable, les eaux de surface, les eaux souterraines, l'air, le biote, le sol ou les sédiments, les denrées alimentaires ou les produits contenant des colorants provenant de cette substance.

Aux États-Unis, on n'a pas décelé la présence de benzidine lors d'un relevé portant sur le biote et les sédiments; toutefois, on a détecté la présence de cette substance (qui n'a pas été quantifiée) dans 1,1 p. 100 de 1 235 échantillons d'effluents industriels et dans 0,1 p. 100 de 879 échantillons d'eau naturelle recueillis entre 1980 et 1982 (Staples et coll., 1985).

La benzidine n'est accumulée que modérément dans le biote aquatique. Les facteurs de bioconcentration (après 3 jours) étaient de 55 pour la gambusie (*Gambusia affinis*), 293 pour *Daphnia magna*, 456 pour les larves de moustiques (*Culex pipiens quinquefasciatus*), 645 pour les gastéropodes (*Physa* sp.) et 2 617 pour les algues vertes filamenteuses (*Oedogonium cardiacum*) [Lu et coll., 1977]. Freitag et ses collaborateurs (1985) ont signalé un facteur de bioaccumulation de 1 200 dans la boue activée après 5 jours, un facteur de bioaccumulation de 850 dans des algues (*Chlorella fusca*) après 1 jour et un facteur de bioaccumulation de 83 pour un poisson (ide mélanote, *Leuciscus idus melanotus*) après 3 jours. Bien que certains résultats suggèrent une certaine possibilité de bioaccumulation de la benzidine chez des organismes prédateurs, aucun cas n'a été observé, ce qui est conforme aux prévisions pour un produit chimique dont le coefficient de partage logarithmique octanol-eau est de 1,34.

## 2.4 Informations sur les effets

### 2.4.1 Animaux de laboratoire et in vitro

D'après des données provenant d'études portant principalement sur des animaux de laboratoire, il semble que la benzidine peut être métabolisée par un certain nombre de voies métaboliques (compte rendu de Hein, 1988; Weber et Hein, 1985). L'une de ces voies utilise l'acétylation de la benzidine par des enzymes cytosoliques de type *N*-acétyltransférase (dépendant de l'acétyl-coenzyme A), qui sont présents dans un grand nombre de tissus. Les tissus humains (ainsi que ceux de certaines espèces animales) peuvent être classifiés d'acétylateurs «lents» ou «rapides», selon leur aptitude à acétyler diverses substances chimiques (Hein, 1988). D'après les résultats d'études portant sur des personnes avec ou sans tumeurs à la vessie, on a suggéré que ce «polymorphisme de l'acétylation» peut être associé au développement du cancer de la vessie chez des personnes exposées à des amines aromatiques. Les personnes à

«phénotype acétylateur lent» peuvent être plus sujettes à développer un cancer de la vessie que celles à «phénotype acétylateur rapide» (Weber et Hein, 1985; Hein, 1988; Peters et coll., 1990 et références citées). Les êtres humains sont capables de métaboliser une gamme de composés allant des colorants azo à base de benzidine à la benzidine (Martin et Kennelly, 1985; Gregory, 1984).

La carcinogénicité de la benzidine a été évaluée chez un certain nombre d'espèces animales. Une incidence accrue de tumeurs hépatocellulaires (carcinomes, adénomes) a été observée chez des souris exposées à la benzidine dans l'eau potable ou dans le régime alimentaire, par rapport à des témoins non exposés (Littlefield et coll., 1983, 1984; Nelson et coll., 1982; Osanai, 1976; Vesselinovitch et coll., 1975). Des rats auxquels on a administré de la benzidine (par intubation gastrique de cette substance dissoute dans de l'huile de sésame) présentaient une plus grande incidence de lésions mammaires (c'est-à-dire de carcinomes, d'adénomes, de fibromes et d'hyperplasie) par rapport à des témoins auxquels on n'avait administré que le seul véhicule (Griswold et coll., 1968). L'incidence des tumeurs du foie (hépatomes et cholangiomes) présentait une augmentation chez des hamsters syriens auxquels on avait administré de la benzidine (dans leur alimentation), par rapport à des témoins non exposés (Saffiotti et coll., 1967). Lors d'une étude limitée, Spitz et ses collaborateurs (1950, cité dans ATSDR, 1989; et EPA [É.-U.], 1986) ont signalé le développement de carcinomes de la vessie dans 3 des 7 chiens auxquels on avait administré (par voie orale) de la benzidine pendant une période de 5 ans. La benzidine est cancérigène après injection (intrapéritonéenne, sous-cutanée) chez des rongeurs (rats, souris), bien que de telles voies d'exposition soient considérées comme moins pertinentes pour l'évaluation des risques que celles auxquelles les êtres humains sont généralement exposés (voie orale, inhalation). Les résultats d'une étude limitée sur les souris indiquent que la benzidine peut induire des tumeurs par voie transplacentaire (Vesselinovitch, 1983).

Bien que la benzidine ne soit pas mutagène et qu'elle ne forme pas de liens covalents avec l'ADN dans certaines cellules de mammifères en condition *in vitro* (Phillips et coll., 1990; Oglesby et coll., 1983; O'Brien et coll., 1990), l'appréciation de la preuve indique de façon convaincante que la benzidine est mutagène et génotoxique (compte rendu dans ATSDR, 1989; CIRC, 1982; EPA [É.-U.], 1980, 1986; Béland et coll., 1983; Béland et Kadlubar, 1985). Cette substance est mutagène pour les cellules procaryotes et eucaryotes, elle a transformé diverses cellules de rongeurs lors d'essais *in vitro* et a augmenté l'échange de chromatides sœurs, la synthèse d'ADN non prévue et les aberrations chromosomiques induites dans des cellules eucaryotes lors d'essais *in vivo* et *in vitro*. La benzidine est à l'origine de dommages causés à l'ADN dans les cellules eucaryotes après exposition *in vitro* et *in vivo*, et on a observé la formation de liaisons covalentes de la benzidine (ses métabolites) avec l'ADN après exposition *in vivo* d'animaux expérimentaux à cette substance.

Les souris auxquelles on a administré de l'eau potable contenant du dichlorhydrate de benzidine (20 à 160 mg/L) pendant la vie entière présentaient des cas de vacuolation dans le cerveau (Littlefield et coll., 1983, 1984). Les souris auxquelles on avait administré (par gavage) du chlorhydrate de benzidine (10,8 à 43,2 mg/kg pc/jour) pendant 5 jours consécutifs présentaient des fonctions immunologiques diminuées (soit des réponses mitogéniques réduites des cellules B et T, une activité réduite des lymphocytes killer naturels, des réponses retardées d'hypersensibilité et une résistance réduite à l'infection) [Luster et coll., 1985]. On ne disposait que d'une quantité limitée de données sur les effets de la benzidine sur la reproduction et le développement, obtenues avec des animaux expérimentaux. Ces données étaient peu utiles pour évaluer les effets toxicologiques de cette substance.

#### **2.4.2 Humains**

Dans des exposés de cas et des séries de rapports publiés depuis 1927 (cités par l'IARC, 1982, 1987), on note des incidences du cancer de la vessie signalées chez des travailleurs en Allemagne, en Suisse, en Italie, en Angleterre, au Japon, en France et aux États-Unis, après exposition à la benzidine en milieu de travail.

You et ses collaborateurs (1990) ont signalé un rapport d'incidences normalisé significatif ( $p < 0,01$ ) [RIN = 19,2] pour le cancer de la vessie (14 cas observés) chez un groupe d'hommes ( $n = 550$ ) employés pendant au moins 6 mois entre 1946 et 1976 dans 7 usines de Shanghai produisant des colorants à base de benzidine. Le «taux normalisé» d'incidence du cancer de la vessie augmentait proportionnellement à la durée d'exposition à la benzidine. Les périodes moyennes d'exposition et de latence étaient de 8 et de 20 ans, respectivement.

Meigs et ses collaborateurs (1986) ont signalé un important RIN ( $p < 0,01$ ) [3,4, limite de confiance de 95 p. 100 (LC) = 1,5 à 6,8] pour le cancer de la vessie (8 cas observés/2,3 cas prévus) pour un groupe d'hommes ( $n = 830$ ) employés pendant au moins 1 jour entre 1945 et 1965 dans une usine de produits chimiques du Connecticut produisant de la benzidine et ses dérivés substitués. On a signalé des RIN pour le cancer de la vessie de 1,8 (LC à 95 p. 100 = 0,05 à 10,1; 1 cas observé/0,55 prévu), 0 (LC à 95 p. 100 = 0 à 4,7; 0 observé/0,79 prévu), 1,9 (LC à 95 p. 100 = 0,05 à 10,7; 1 observé/0,52 prévu) et 13 (LC à 95 p. 100 = 4,8 à 28,4; 6 observés/0,46 prévu) pour des hommes des groupes à exposition nulle, faible, moyenne et forte, respectivement (classification basée sur la durée d'exposition); toutefois, une tendance semblable n'a pas été observée pour les tumeurs autres que de la vessie. On a signalé des RIN pour le cancer de la vessie de 0 (LC à 95 p. 100 = 0 à 3,2; 0 observé/1,15 prévu), de 3,4 (LC à 95 p. 100 = 0,4 à 12,4; 2 observés/0,58 prévu) et de 10 (LC à 95 p. 100 = 3,6 à 21,7; 6 observés/0,6 prévu) pour des hommes employés dans une usine de 0 à 1, 1 à 5 ans, et pendant plus de 5 ans, respectivement. La RIN pour le cancer de la vessie (4 cas observés) pour des hommes exposés à la benzidine en milieu de travail entre 1945 et

1949 était de 9,8 (LC à 95 p. 100 = 2,7 à 25), alors que la RIN basée sur 1 cas observé était de 2,1 pour des travailleurs employés entre 1950 et 1954 (LC à 95 p. 100 = 0,05 à 11,9). Des mesures visant à réduire l'exposition des travailleurs à la benzidine ont été introduites en 1950. La période moyenne de latence était d'environ 20,9 années.

You et ses collaborateurs (1990) ont signalé un taux de mortalité normalisé significatif ( $p < 0,01$ ) [RMN = 14,7] pour les décès dus au cancer de la vessie (5 cas observés) chez un groupe d'hommes ( $n = 550$ ) employés pendant au moins 6 mois entre 1946 et 1976 dans sept usines de Shanghai produisant des colorants à base de benzidine.

Morinaga et ses collaborateurs (1990) ont signalé un important RMN ( $p < 0,01$ ) [14,3] pour les morts dues au cancer de l'«organe urinaire» (3 décès observés) chez un groupe d'hommes ( $n = 155$ ) exposés à la benzidine en milieu de travail (entre 1945 et 1971) à deux usines de produits chimiques d'Osaka (Japon).

Delzell et ses collaborateurs (1989) ont signalé un RMN significatif ( $p < 0,05$ ) pour le cancer de la vessie (RMN = 12,5; 2 cas observés/0,16 prévu)<sup>1</sup> dans un groupe ( $n = 379$ ) d'employés rémunérés à l'heure d'une usine de colorants azo, exposés à la benzidine (ainsi qu'à d'autres produits chimiques), bien que des cas de cancer de la vessie aient été observés chez des hommes qui avaient déjà été exposés à la benzidine et à la  $\beta$ -naphthylamine (anciens travailleurs de Cincinnati Chemical Works). Les employés affectés aux colorants azo avaient été employés pendant au moins 12 mois (entre 1952 et 1985) à une usine de produits chimiques du New Jersey. La mortalité dans un sous-groupe ( $n = 89$ ) d'hommes ayant déjà été au service de Cincinnati Chemical Works a également été évaluée, et on a noté une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) des RMN dans le cas des décès dus au cancer de la vessie (RMN = 12; 3 observés/0,25 prévu), du rein (RMN = 9,5; 2 observés/0,21 prévu) et du système nerveux central (RMN = 9,1; 2 observés/0,22 prévu) [Delzell et coll., 1989].

Rubino et ses collaborateurs (1982) ont signalé un RMN significatif ( $p < 0,001$ ) [83,3; 5 observés/0,06 prévu] pour les décès dus au cancer de la vessie dans un groupe d'hommes ( $n = 65$ ) employés pendant au moins 1 mois entre 1922 et 1970 à une usine de colorants du nord de l'Italie, qui avaient été exposés à la benzidine pendant l'étape de la fabrication. La période moyenne de latence était de 23,4 années.

---

1. Les RMN pour les décès dus à tous les types de cancer (RMN = 1,9; 16 observés/8,3 prévus), cancer de l'estomac (RMN = 9,7; 3 observés/0,31 prévu), et du système nerveux central (RMN = 9,1; 3 observés/0,33 prévu) présentaient également une augmentation significative ( $p < 0,05$ ).

Case et ses collaborateurs (1954) ont identifié 10 cas de décès dus au cancer de la vessie de 1921 à 1952 dans un groupe (nombre non précisé) de travailleurs de sexe masculin employés dans une industrie de produits chimiques de la Grande-Bretagne, qui avaient été exposés à la benzidine en milieu de travail; le nombre prévu de morts dues au cancer de la vessie était de 0,72.

### **2.4.3 Écotoxicologie**

On a colligé une quantité limitée de données portant sur la toxicité aiguë de la benzidine pour les organismes aquatiques. On a signalé des  $CL_{50}$  de 72 et de 96 heures de 2,5 mg/L pour le méné *Notropis lutrensis* (Jones, 1980), alors que pour le méné *Cyprinodon variegatus*, la  $CL_{50}$  de 96 heures était de 64 mg/L (Martin, 1982).

Baird et ses collaborateurs (1977) ont signalé que la benzidine (à 20 mg/L) présentait certains effets inhibiteurs (non quantifiés) sur la respiration d'organismes dans les boues activées, alors que cette substance était dégradée, ce qui suggère qu'au moins un métabolite peut être responsable de la toxicité observée.

On n'a répertorié aucune donnée sur la toxicité de la benzidine pour les mammifères ou les oiseaux sauvages, ni pour les sédiments ou le biote du sol. À cause de la faible accumulation de la benzidine par les organismes aquatiques, on considère comme peu probables des effets néfastes sur la faune aquatique dus à une plus faible disponibilité des proies.

## 3.0 Évaluation de la «toxicité» au sens de la LCPE

### 3.1 Alinéa 11a) – L'environnement

L'espèce de poissons la plus sensible observée est le méné *Notropis lutrensis*, qui a une CL<sub>50</sub> de 72 et de 96 heures de 2,5 mg/L. On divisait cette concentration par un facteur de 20 pour la convertir en concentration sans effet observé, de façon à tenir compte des différences interspécifiques et à extrapoler aux conditions naturelles des résultats obtenus en laboratoire. Cela a donné un seuil estimé de 0,13 mg/L. Étant donné qu'il n'y a présentement ni production ni importation de benzidine au Canada, et que sa demi-vie dans les milieux environnementaux est inférieure à quelques semaines, la présence de concentrations de benzidine dans les eaux de surface se situant dans la plage du seuil des effets estimé est considérée comme très peu probable.

**Ainsi, d'après les données limitées dont on dispose, la benzidine n'est pas considérée comme étant «toxique» au sens de l'alinéa 11a) de la LCPE.**

### 3.2 Alinéa 11b) – L'environnement essentiel à la vie humaine

La benzidine, semble-t-il, est légèrement volatile et se photo-oxyde rapidement à l'air. Par conséquent, cette substance ne devrait pas contribuer à l'amincissement de la couche d'ozone, au réchauffement planétaire ou à la formation d'ozone troposphérique.

**Ainsi, d'après les données dont on dispose, la benzidine n'est pas considérée comme étant «toxique» au sens de l'alinéa 11b) de la LCPE.**

### 3.3 Alinéa 11c) – La vie ou la santé humaine

#### *Exposition de la population*

On n'a pu colliger de données quantitatives sur la concentration de benzidine dans l'air, l'eau potable, le sol ou les denrées alimentaires au Canada (ou ailleurs). Par conséquent, les données disponibles sont insuffisantes pour estimer l'exposition de la population en général à la benzidine au Canada.

## *Effets*

Les résultats d'un certain nombre d'études épidémiologiques ainsi que les données à l'appui provenant des exposés de cas et des ensembles de données concernant les travailleurs exposés à la benzidine en milieu de travail ont permis de démontrer clairement la carcinogénicité de cette substance pour les êtres humains. En effet, l'association observée entre l'occurrence des cas de carcinomes de la vessie et l'exposition à la benzidine en milieu de travail est conforme aux critères traditionnels (cohérence, force de la démonstration, spécificité, relation temporelle, relation exposition-réponse et plausibilité) utilisés pour l'évaluation de la causalité dans les études épidémiologiques.

L'association observée était très spécifique, du fait que l'exposition a été associée à une augmentation de l'incidence de cancer de la vessie, ou à des cas de décès dus à celui-ci, et constituée de façon presque exclusive de carcinomes de type transitionnel. Les résultats étaient remarquablement cohérents, présentant une association entre l'exposition à la benzidine en milieu de travail et une incidence accrue des cas de cancer de la vessie ou de décès dus à celui-ci, observés dans toutes les études analytiques épidémiologiques (Meigs et coll., 1986; You et coll., 1990; Morinaga et coll., 1990; Delzell et coll., 1989; Rubino et coll., 1982; Case et coll., 1954) où ces rapports ont été étudiés.

L'association entre l'incidence accrue de carcinomes de la vessie ou des cas de décès dus à ceux-ci est forte. Les rapports d'incidence normalisée (RIN) signalés pour le cancer de la vessie chez les travailleurs exposés en milieu de travail sont de 3,4 (Meigs et coll., 1986) et de 19,2 (You et coll., 1990). Les rapports de mortalité normalisés (RMN) signalés pour les cas de décès dus au cancer de la vessie chez des travailleurs exposés en milieu de travail sont compris entre 12 (Delzell et coll., 1989) et 83,3 (Rubino et coll., 1982).

Bien que les informations quantitatives concernant l'exposition à la benzidine n'aient pas été évaluées dans les analyses épidémiologiques analytiques disponibles, un rapport entre les mesures quantitatives de l'exposition et de l'incidence accrue des cas de cancer de la vessie a été signalé dans deux études (You et coll., 1990; Meigs et coll., 1986). Même si les données sont limitées, il semble qu'une réduction de l'exposition (en milieu de travail) était associée à une diminution de l'incidence des carcinomes de la vessie (Meigs et coll., 1986).

La carcinogénicité de la benzidine chez les êtres humains est plausible, compte tenu de la très forte preuve de la génotoxicité de cette substance. Pour ce qui est des animaux expérimentaux (rats, souris et hamsters) elle a aussi été bien documentée.



Étant donné que l'association observée de cas de cancer de la vessie (principalement des cas de carcinomes de type transitionnel) avec l'exposition à la benzidine en milieu de travail est conforme aux critères traditionnels d'évaluation de la causalité dans les études épidémiologiques, d'après les données disponibles, la benzidine a été classifiée dans le Groupe I (substances cancérigènes pour les êtres humains) du système de classification élaboré pour la détermination de la toxicité selon l'alinéa 11c) de la LCPE (DHM, 1992).

Pour de telles substances, si possible, la dose journalière totale estimée pour la population du Canada est comparée aux estimations quantitatives du potentiel carcinogénique de façon à caractériser le risque et à fournir des indications pour guider toute mesure ultérieure (c'est-à-dire l'analyse des options visant à réduire l'exposition). À cause du manque d'informations disponibles sur les concentrations de benzidine dans les milieux environnementaux auxquels les êtres humains sont exposés, il n'est pas possible d'obtenir une estimation quantitative de la dose journalière totale de cette substance absorbée par la population canadienne. Par conséquent, les évaluations de la dose journalière totale n'ont pas été comparées aux estimations quantitatives du potentiel carcinogénique, bien qu'on s'attende à ce que de telles valeurs soient faibles à cause du manque d'utilisations signalées de cette substance au Canada.

**La benzidine a été classée comme étant «cancérogène pour les êtres humains», et est donc considérée comme étant «toxique» au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE.**

Cette approche est cohérente avec l'objectif selon lequel l'exposition aux matières toxiques «sans seuil d'exposition» doit être réduite quand la chose est possible, et elle rend inutile l'établissement d'une concentration arbitraire *de minimis* pour la détermination de la «toxicité» au sens de la LCPE.

### **3.4 Conclusion**

**D'après les données disponibles, la benzidine n'est pas considérée comme étant «toxique» au sens des alinéas 11a) ou 11b) de la LCPE. La benzidine est donc considérée comme étant «toxique» conformément à la définition de l'alinéa 11c) de la LCPE.**

## **4.0 Recommandations pour la recherche**

Bien qu'on ait noté un certain nombre de lacunes dans les données concernant les effets de la benzidine sur l'environnement et la santé humaine, à cause de l'exposition négligeable du biote et de l'ensemble de la population canadienne à cette substance, des recherches supplémentaires portant sur celle-ci sont considérées comme étant de faible priorité.

## 5.0 Bibliographie

Alberta Environment. Communication personnelle avec G.P. Halina, Environmental Protection Services, Alberta Environment, 1992.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological Profile for Benzidine*, Public Health Service des É.-U., 1989, 113 p.

Baird, R., L. Carmona et R.L. Jenkins. «Behaviour of benzidine and other aromatic amines in aerobic wastewater treatment», *J. Water Pollut. Contr. Fed.*, n° 49, 1977, p. 1609–1615.

Banerjee, S., H.C. Sikka, R. Gray et C.M. Kelly. «Photodegradation of 3,3'-dichlorobenzidine», *Environ. Sci. Technol.*, n° 12, 1978, p. 1425–1427.

Béland, F.A., D.T. Beranek, K.L. Dooley, R.H. Heflich et F.F. Kadlubar. «Arylamine-DNA adducts in vitro and in vivo: Their role in bacterial mutagenesis and bladder carcinogenesis», *Environ. Health Perspec.*, n° 49, 1983, p. 125–134.

Béland, F.A. et F.F. Kadlubar. «Formation and persistence of arylamine DNA adducts in vivo», *Environ. Health Perspec.*, n° 62, 1985, p. 19–30.

Bilbo, A.J. et G.M. Wyman. «Steric hindrance to coplanarity in o-fluorobenzidines», *J. Am. Chem. Soc.*, n° 75, 1953, p. 5312–5314.

Bowman, M.C., J.R. King et C.L. Holder. «Benzidine and congeners: analytical chemical properties and trace analysis in five substrates», *Inter. J. Environ. Anal. Chem.*, n° 4, 1976, p. 205–223.

Budavari, S., éd. *The Merck Index*, Rahway, New Jersey, Merck and Co., 1989.

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*, vol. II, *Halogenated aliphatic hydrocarbons, halogenated ethers, monocyclic aromatics, phthalate esters, polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrosamines and miscellaneous compounds*, Environmental Protection Agency des É.-U., Washington (EPA 440/4-79-029b), 1979.

Case, R.A.M., M.E. Hosker, D.B. McDonald et J.T. Pearson. «Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry», *Br. J. Ind. Med.*, n° 11, 1954, p. 75–104.

Croy, R.G. et E. DeVoto. *Benzidine: A Review of Environmental Behavior and Health Effects*, préparé pour la Section des substances d'intérêt prioritaire, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, Ottawa, 1990.

Delzell, E., M. Macaluso et P. Cole. «A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant», *J. Occup. Med.*, n° 31, 1989, p. 273–278.

DHM (Direction de l'hygiène du milieu). 1992. inéd., *Détermination de la «toxicité» au sens de l'alinéa 11c) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, 1<sup>re</sup> éd., le 20 novembre 1992, Bureau des dangers des produits chimiques.

Environnement Canada. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. Avis concernant certaines substances aromatiques aminées et leurs sels, *Gazette du Canada*, Partie I, le 10 août 1991, 1991a, p. 2580–2583.

Environnement Canada. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. Avis concernant certaines substances aromatiques aminées et leurs sels. Résultats préliminaires concernant l'avis sur les substances aromatiques aminées, Section de l'utilisation des produits, Direction des produits chimiques commerciaux, Protection de l'environnement, Ottawa, 1991b.

Environmental Protection Agency des É.-U. *Ambient Water Quality Criteria for Benzidine*, Office of Water Regulations and Standards, 1980.

Environmental Protection Agency des É.-U. *Health and Environmental Effects Profile for Benzidine*, Environmental Criteria and Assessment Office, 1986.

Environmental Protection Agency des É.-U. *Health Effects Assessment for Benzidine*, Environmental Criteria and Assessment Office, 1987.

Ferber, K.H. «Benzidine and related biphenyldiamines», dans H.F. Mark, D.F. Othmer, C.G. Overberger et G.T. Seaborg, éd., *Kirk-Othmer Encyclopaedia of Chemical Technology*, 3<sup>e</sup> éd., vol. 3, Toronto, John Wiley and Sons, 1978, p. 772–777.

Freitag, D., L. Ballhorn, H. Geyer et F. Korte. «Environmental hazard profile for organic chemicals. An experimental method for the assessment of the behaviour of organic chemicals in the ecosphere by means of simple laboratory tests with <sup>14</sup>C-labelled chemicals», *Chemosphere*, n° 14, 1985, p. 1589–1616.

Graveel, J.G., L.E. Sommers et D.W. Nelson. «Decomposition of benzidine,  $\alpha$ -naphthylamine and p-toluidine in soils», *J. Environ. Qual.*, n° 15, 1986, p. 53–59.

Graveel, J.G., L.E. Sommers et D.W. Nelson. «Sites of benzidine,  $\alpha$ -naphthylamine and p-toluidine retention in soils», *Environ. Toxicol. Chem.*, n° 4, 1985, p. 607–613.

Gregory, A.R. «The carcinogenic potential of benzidine-based dyes», *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, n° 5, 1984, p. 243–259.

Griswold, D.P., A.E. Casey, E.K. Weisburger et J.H. Weisburger. «The carcinogenicity of multiple intragastric doses of aromatic and heterocyclic nitro or amino derivatives in young female Sprague-Dawley rats», *Cancer Res.*, n° 28, 1968, p. 924–933.

Hein, D.W. «Acetylator genotype and arylamine-induced carcinogenesis», *Biochim. Biophys.*, Acta 948, 1988, p. 37–66.

IARC (International Agency for Research on Cancer). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Industrial Chemicals and Dyestuffs*, vol. 29, Lyon, France, 1982, p. 149–183.

IARC (International Agency for Research on Cancer). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluation of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs*, vol. 1 à 42, suppl. 7, Lyon, France, 1987, p. 123–125.

Jones, T.C. *Risk assessment, phase 1: benzidine, its congeners and their derivative dyes and pigments*, Environmental Protection Agency des É.-U., Washington (EPA 560/11-80-019), 1980.

Larson, R.A. et R.G. Zepp. «Reactivity of the carbonate radical with aniline derivatives», *Environ. Toxicol. Chem.*, n° 7, 1988, p. 265–274.

Littlefield, N.A., C.J. Nelson et C.H. Frith. «Benzidine dihydrochloride: Toxicological assessment in mice during chronic exposures», *J. Toxicol. Environ. Health*, n° 12, 1983, p. 671–685.

Littlefield, N.A., C.J. Nelson et D.W. Gaylor. «Benzidine dihydrochloride: Risk assessment», *Fund. Appl. Toxicol.*, n° 4, 1984, p. 69–80.

Lu, P.-Y., R.L. Metcalf, N. Plummer et D. Mandel. «The environmental fate of three carcinogens: benzo(a)pyrene, benzidine and vinyl chloride evaluated in laboratory model ecosystems», *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, n° 6, 1977, p. 129–142.

Luster, M.I., A.N. Tucker, H.T. Hayes, O.J. Pung, T. Burka, R. McMillan et T. Eling. «Immunosuppressive effects of benzidine in mice: evidence of alterations in arachidonic acid metabolism», *J. Immunol.*, n° 135, 1985, p. 2754–2761.

Mabey, W.R., J.H. Smith, R.T. Podoll, H.L. Johnson, T. Mill, T.-W. Chou, J. Gates, I.W. Partridge, H. Jaber et D. Vandenberg. *Aquatic fate process data for organic priority pollutants*, Environmental Protection Agency des É.-U., Washington (EPA 440/4-81-014), 1982.

Martin, B.J. *Development of a carcinogen assay system utilizing estuarine fishes*, Environmental Protection Agency des É.-U., Gulf Breeze, Floride, (EPA 600/3-82-091), 1982, 50+ p.

Martin, C.N. et J.C. Kennelly. «Metabolism, mutagenicity, and DNA binding of biphenyl-based azodyes», *Drug Metabol. Rev.*, n° 16, 1985, p. 89–117.

- Meigs, J.W., L.D. Marrett, F.U. Ulrich et J.T. Flannery. «Bladder tumor incidence among workers exposed to benzidine: A thirty-year follow-up», *J. Natl. Cancer Inst.*, n° 76, 1986, p. 1–8.
- Morinaga, K., S. Yutani et I. Hara. «Cancer mortality of male workers exposed to benzidine and/or  $\beta$ -naphthylamine», *Jpn. J. Hyg.*, n° 45, 1990, p. 909–918 [en japonais].
- Nelson, C.J., K.P. Baetcke, C.H. Frith, R.L. Kodell et G. Schieferstein. «The influence of sex, dose, time, and cross on neoplasia in mice given benzidine dihydrochloride», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, n° 64, 1982, p. 171–186.
- O'Brien, K.A.F., D.G. Gatehouse et M. Tiley. «Induction of mutations in TK6 human lymphoblastoid cells by ethyl methanesulphonate, benzo[*a*]pyrene and benzidine», *Mutagenesis* 5, suppl., 1990, p. 55–60.
- Oglesby, L.A., C. Hix, L. Snow, P. MacNair, M. Seig et R. Langerbach. «Bovine bladder urothelial cell activation of carcinogens to metabolites mutagenic in Chinese hamster V-79 cells and *Salmonella typhimurium*», *Cancer Res.*, n° 43, 1983, p. 5194–5199.
- Osanai, H. «An experimental study on hepatoma caused by aromatic amines», *Jpn. J. Sci. Labour*, n° 52, 1976, p. 179–201.
- Peters, J.H., G.H. Gordon, E. Lin, C.E. Green et C.A. Tyson. «Polymorphic N-acetylation of sulfamethazine and benzidine by human liver: Implications for cancer risk», *Anticancer Res.*, n° 10, 1990, p. 225–230.
- Phillips, D.H., M.F. Cross, J.C. Kennelly, P. Wilcox et M.R. O'Donovan. «Determination of benzidine-DNA adduct formation in CHO, HeLa, L5178Y, TK6 and V79 cells», *Mutagenesis* 5, suppl., 1990, p. 67–69.
- Rubino, G.F., G. Scansetti, G. Piolatto et E. Pira. «The carcinogenic effect of aromatic amines: An epidemiological study on the role of *o*-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man», *Environ. Res.*, n° 27, 1982, p. 241–254.
- Saffiotti, U., F. Cefis, R. Montesano et A.R. Sellakumar. «Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines», dans W.B. Deichmann, K.F. Lampe, R.A. Penalver et A. Soto, éd., *Bladder Cancer, A Symposium*, Birmingham, Alabama, Aesculapis Publishing Co., 1967, p. 129–135.
- Smith, J.H., D.C. Bomberger, Jr. et D.L. Haynes. «Prediction of the volatilization rates of high-volatility chemicals from natural water bodies», *Environ. Sci. Technol.*, n° 14, 1980, p. 1332–1337.

Staples, C.A., A.F. Werner et T.J. Hoogheem. «Assessment of priority pollutant concentrations in the United States using STORET data base», *Environ. Toxicol. Chem.*, n° 4, 1985, p. 131–142.

Statistique Canada. *Importations, commerce de marchandises, différentes années*, Ottawa, 1990.

Syracuse Research Corp. *Chemical fate rate constants for SARA Section 313 chemicals and Superfund health evaluation manual chemicals*, rapport (EPA 68-02-4254, Versar Task 176, SRC F0107-10, EPA 68-C8-0004, SRC F0111-119) préparé pour l'Environmental Protection Agency des É.-U., Office of Toxic Substances, Washington, 1989, p. 267–268.

Tabak, H.H. et E.F. Barth. «Biodegradability of benzidine in aerobic suspended growth reactors», *J. Water Pollut. Contr. Fed.*, n° 50, 1978, p. 552–558.

Vesselinovitch, S.D. «Perinatal hepatocarcinogenesis», *Biol. Res. Pregnancy and Perinatol.*, n° 4, 1983, p. 22–25.

Vesselinovitch, S.D., K.V.N. Rao et N. Mihailovich. «Factors modulating benzidine carcinogenicity bioassay», *Cancer Res.*, n° 35, 1975, p. 2814–2819.

Weber, W.W. et D.W. Hein. «N-Acetylation pharmacogenetics», *Pharmacol. Rev.*, n° 37, 1985, p. 25–79.

You, X.-Y., J.-G. Chen et Y.-N. Hu. «Studies on the relation between bladder cancer and benzidine or its derived dyes in Shanghai», *Br. J. Ind. Med.*, n° 47, 1990, p. 544–552.

Zierath, D.L., J.P. Hassett, W.L. Banwart, S.G. Wood et J.C. Means. «Sorption of benzidine by sediments and soils», *Soil Sci.*, n° 129, 1980, p. 277–281.