



Figure 1. Structure du 1,1'-biphényle

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 1,1'-biphényle (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 juillet 2003 ont été prises en compte en vue de leur inclusion dans le présent rapport. Les informations et les considérations critiques sur lesquelles l'évaluation est fondée sont résumées ci-dessous. D'autres données répertoriées entre juillet 2003

et la fin de l'examen par les pairs externes (mars 2004) ont aussi été analysées, mais on a déterminé qu'elles n'avaient aucun effet sur les conclusions formulées dans le présent document.

Caractéristiques, utilisations et sources d'exposition

Le biphényle est un composé aromatique bicyclique. Sa structure chimique est présentée à la figure 1. Il est naturellement présent dans le goudron de houille, le pétrole brut et le gaz naturel (PISC, 1999), et il est formé au cours de la combustion incomplète de la biomasse, des combustibles fossiles, du caoutchouc, du plastique et des déchets municipaux (NLM, 2002).

Une enquête réalisée en vertu de l'article 71 de la LCPE 1999 (Environnement Canada, 2001) a révélé que le profil de l'utilisation industrielle de cette substance au Canada était semblable à celui signalé ailleurs dans le monde. À l'échelle internationale, le biphényle est utilisé comme véhiculeur de teinture et fluide caloporteur (Kroschwitz et Howe-Grant, 1991). Selon les résultats de cette enquête, le volume total de biphényle fabriqué ou importé au Canada a été supérieur à 100 000 kg en 2000 (Environnement Canada, 2001). Toutefois, la principale source industrielle de biphényle résulte de sa formation en tant que sous-produit de l'hydrodésalkylation du toluène en benzène.

Le biphényle a déjà été utilisé comme fongicide pour lutter contre la pourriture des agrumes (Nagy et Wardowski, 1981), mais cette application n'est plus homologuée au Canada (Masi, 2002). Il était aussi utilisé, au cours des années 1970, comme intermédiaire pour la production des biphényles polychlorés (BPC), mais en raison de la limitation ou de l'interdiction de l'utilisation des BPC dans de nombreux pays, cette utilisation n'est plus courante (PISC, 1999).

Aucune utilisation du biphényle dans des produits de consommation n'a été signalée au cours de l'enquête réalisée en vertu de l'article 71 (Environnement Canada, 2001) et aucune donnée traitant de l'exposition au biphényle par le biais de tels produits n'a été répertoriée. Les teneurs en biphényle de ces produits ne devraient donc pas contribuer de façon appréciable à l'exposition de la population canadienne générale. Du biphényle a été détecté dans une crème contenant du goudron de houille servant au traitement de maladies cutanées, mais cet usage thérapeutique particulier ne devrait pas donner lieu à une exposition étendue de la population générale.

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

Si l'on se fonde sur l'apport de divers milieux pertinents pour six groupes d'âge de la population générale et sur les concentrations de biphényle dans l'air ambiant (Hoff et Chan, 1987), l'air intérieur (Otson *et al.*, 1994), l'eau potable (Williams *et al.*, 1982), la poussière (en remplacement du sol) (Wilson *et al.*, 2001) et divers aliments (Braune *et al.*, 1999; U.S. FDA, 2002a, 2003a), la limite supérieure estimative de l'apport pour le groupe d'âge le plus exposé (0,5–4 ans) est de 1,5 µg/kg p.c./jour pour la population générale (tableau 1). Aucune donnée sur la teneur en biphényle du lait maternisé ou du lait maternel n'a été répertoriée pour le Canada. Toutefois, étant donné l'absence de biphényle dans les produits laitiers analysés par l'U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA, 2002a, 2003a), l'exposition des nourrissons allaités ne

devrait pas être supérieure à celle établie de manière estimative pour les autres groupes d'âge. Les valeurs estimatives présentées au tableau 1 montrent que les aliments constituent la principale source d'exposition au biphényle de la plupart des groupes d'âge de la population générale, mais cette constatation résulte en grande partie du fait que l'on a fondé l'estimation de l'apport de ce milieu sur les seuils de détection indiqués dans les études critiques. Cette façon de procéder se traduit sans doute par une surestimation, dont l'ampleur ne peut être déterminée, et l'apport de l'air intérieur et de l'air ambiant à l'exposition est sans doute proportionnellement plus important que ne l'indiquent les limites supérieures estimatives. Les valeurs mesurées dans l'air concordent avec les valeurs prévues établies à partir des données disponibles sur les rejets dans l'environnement et sur les propriétés chimiques et physiques du biphényle. La fumée de cigarette peut aussi être une source d'exposition au biphényle, mais les données actuelles sont insuffisantes pour quantifier l'apport éventuel de cette source aux valeurs totales.

Malgré les limites de la base de données disponible sur l'exposition, on peut croire avec un degré élevé de confiance que les expositions réelles au Canada ne seront pas supérieures aux valeurs estimatives présentées ici.

Selon une évaluation des effets sur la santé publiée en 1999 par le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISC), une exposition à long terme au biphényle par voie alimentaire a donné lieu à une hausse marquée de l'incidence des papillomes et des carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie chez des rats mâles ainsi qu'à une hausse marquée, mais non liée à la dose, de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez des souris femelles (Japan Bioassay Research Center, 1996; Umeda *et al.*, 2002). Chez des rats, on a observé des effets importants liés à la dose sur les concentrations d'enzymes sériques (phosphatase alcaline, aspartate transaminase et alanine transaminase) et d'azote uréique sanguin à des doses de 38 mg/kg p.c./jour ou plus, les doses plus élevées ayant donné lieu à l'apparition d'effets hématologiques, de calculs et de modifications histopathologiques touchant la vessie ou le rein (Japan Bioassay Research Center, 1996). Il a été avancé, comme cela a été résumé par le PISC (1999), que les tumeurs de la vessie observées chez des rats mâles exposés à certaines substances chimiques non génotoxiques pouvaient être corrélées avec une hyperplasie régénérative causée par une irritation attribuable à la présence de calculs dans la vessie (Cohen, 1995). Le PISC (1999) a souligné à cet égard que le mécanisme de la formation des tumeurs n'avait pas été totalement élucidé et que plusieurs points non encore résolus portaient à croire que ces tumeurs ne résultaient pas seulement de la formation de calculs dans la vessie; par conséquent, certaines préoccupations demeurent quant au potentiel cancérigène du biphényle chez les humains. En outre, des essais *in vitro* donnent aussi certains indices, même si les données disponibles ne sont pas entièrement cohérentes, d'un potentiel mutagène du biphényle (PISC, 1999) (voir le tableau 2). Cependant, à quelques exceptions près, des résultats valables de modélisation des relations quantitatives structure-activité et des relations structure-activité, pour lesquelles le biphényle ne faisait pas partie de l'ensemble d'apprentissage, étaient négatifs.

Une série d'essais réalisés il y a assez longtemps sur la toxicité subchronique par inhalation a permis d'observer des effets non néoplasiques chez des rats, notamment une augmentation de la mortalité et de l'irritation des muqueuses, de même qu'une augmentation de la mortalité et des

modifications bronchopulmonaires chez des souris, à des concentrations de 5–300 mg/m³ (Deichmann *et al.*, 1947).

Le degré de confiance à l'égard de la base de données sur les effets du biphényle sur la santé varie de moyen à élevé, étant donné l'importance de la série de données qui comprend notamment des essais de toxicité à court terme, de toxicité chronique, de toxicité pour le développement et de génotoxicité *in vitro*. Le mode d'action de l'effet cancérigène demeure cependant imprécis.

La comparaison de la dose minimale avec effet observé (DMEO) la plus basse (38 mg/kg p.c./jour) causant des effets non néoplasiques (c.-à-d. des modifications des concentrations d'enzymes sériques et de l'azote uréique sanguin) avec la limite supérieure estimative de l'apport journalier (1,5 µg/kg p.c./jour) donne une marge d'exposition de 25 000 environ. Toutefois, comme les estimations de l'apport journalier de biphényle à partir des aliments sont surtout fondées sur les seuils de détection et que l'apport de l'air ambiant ou de l'air intérieur pourrait proportionnellement être plus important, on a aussi tenu compte des marges d'exposition par inhalation. Une marge d'exposition de 5 000 a donc aussi été obtenue en comparant la concentration minimale avec effet observé (CMEO) la plus basse causant des effets non néoplasiques (mortalité et irritation des voies respiratoires) (5 mg/m³) avec la limite supérieure estimative de la concentration dans l'air intérieur (1 µg/m³). Les marges pour les effets non néoplasiques sont relativement grandes (5 000–25 000), mais de très importantes incertitudes demeurent quant au mode d'induction des tumeurs de la vessie et du foie chez les rongeurs et à sa pertinence pour les humains.

D'après cette évaluation du 1,1'-biphényle, il y a lieu de soupçonner que ces marges ne sont peut-être pas adéquates pour tenir compte des incertitudes entourant le mode d'induction de tumeurs chez les animaux de laboratoire, de même que les variations intraspécifiques et interspécifiques de la sensibilité. Il faudrait disposer de renseignements additionnels pour lever ces incertitudes et dégager une conclusion plus définitive.

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

Voie d'exposition	Apport estimatif (µg/kg p.c./jour) de biphényle, par groupes d'âge						
	0–6 mois ^{1,2,3}		0, 5–4 ans ⁴	5–11 ans ⁵	12–19 ans ⁶	20–59 ans ⁷	60 ans et plus ⁸
	Lait maternisé	Lait non maternisé					
Air ambiant ⁹	$7,7 \times 10^{-4}$		$1,7 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$7,3 \times 10^{-4}$	$6,3 \times 10^{-4}$	$5,5 \times 10^{-4}$
Air intérieur ¹⁰	0,25		0,53	0,41	0,23	0,2	0,17
Eau potable ¹¹	$3,4 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-3}$	$6,4 \times 10^{-4}$	$6,7 \times 10^{-4}$	$7,1 \times 10^{-4}$
Aliments et boissons ¹²		0,98	0,97	0,74	0,43	0,33	0,28
Sol ¹³	$3,2 \times 10^{-5}$		$5,2 \times 10^{-5}$	$1,7 \times 10^{-5}$	$4,0 \times 10^{-6}$	$3,4 \times 10^{-6}$	$3,3 \times 10^{-6}$
Apport total	0,25	1,22	1,5	1,15	0,67	0,53	0,46

- ¹ On n'a répertorié aucune donnée sur les concentrations de biphényle dans le lait maternel.
- ² 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 par jour (lait non maternisé) et ingère 30 mg de sol par jour (DHM, 1998).
- ³ Pour les nourrissons nourris exclusivement au lait maternisé, l'apport provenant de l'eau correspond à l'apport provenant des aliments. La teneur en biphényle de l'eau utilisée pour reconstituer le lait maternisé est fondée sur les valeurs indiquées dans Williams *et al.* (1982). On n'a répertorié aucune donnée sur les concentrations de biphényle dans le lait maternisé pour le Canada. Environ 50 % des nourrissons non nourris au lait maternisé commencent à consommer des aliments solides vers l'âge de 4 mois; à 6 mois, cette proportion atteint 90 % (MSN, 1990).
- ⁴ 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).
- ⁵ 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).
- ⁶ 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).
- ⁷ 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).
- ⁸ 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).
- ⁹ La concentration de biphényle la plus élevée mesurée dans l'air extérieur le long de la rivière Niagara à Fort Erie, Niagara Falls et Niagara-on-the-Lake (Ontario) était de 0,022 µg/m³ (Hoff et Chan, 1987). On présume que les Canadiens passent 3 heures par jour à l'extérieur (DHM, 1998). Cette concentration se situe dans la gamme des concentrations signalées dans une autre étude portant sur l'air extérieur au Canada (Patton *et al.*, 1991) et de nombreuses études réalisées aux États-Unis et en Norvège.
- ¹⁰ La concentration de biphényle dans l'air intérieur, fondée sur un échantillon composite de 757 prélèvements d'air intérieur effectués dans des résidences canadiennes, était de 1 µg/m³ (Otson *et al.*, 1994). On présume que les Canadiens passent 21 heures par jour à l'intérieur (DHM, 1998). Cette concentration se situe dans la gamme des concentrations signalées au cours d'études de l'air intérieur au Canada (Otson et Benoit, 1986), aux États-Unis (Wilson *et al.*, 2001) et en Finlande (Kostiainen, 1995).
- ¹¹ La concentration de biphényle la plus élevée mesurée dans 24 échantillons d'eau potable prélevés dans 12 municipalités des Grands Lacs en Ontario s'élevait à 0,0319 µg/L (Williams *et al.*, 1982). Il s'agit de la valeur la plus élevée signalée dans les études disponibles réalisées au Canada (Benoit *et al.*, 1979a, 1979b; LeBel *et al.*, 1987; Ville de Toronto, Division des services des eaux et des eaux usées, 2002a,b,c,d).
- ¹² Les estimations de l'apport provenant des aliments sont fondées sur les concentrations dans des aliments représentatifs des 12 groupes alimentaires choisis pour le calcul de cet apport (DHM, 1998) :
- Produits laitiers : 5 µg/kg; seuil de détection de l'enquête américaine (U.S. FDA, 2002a, 2003a)
 - Matières grasses : 5 µg/kg; seuil de détection de l'enquête américaine (U.S. FDA, 2002a, 2003a)
 - Fruits et produits fruitiers : 5 µg/kg; seuil de détection de l'enquête américaine (U.S. FDA, 2002a, 2003a)
 - Légumes : 5 µg/kg; seuil de détection de l'enquête américaine (U.S. FDA, 2002a, 2003a)

Produits céréaliers : 48 µg/kg; concentration maximale de cinq échantillons de produits d'avoine à grains entiers importés du Canada (U.S. FDA, 2003b)
Viandes et volailles : 5 µg/kg; seuil de détection de l'enquête américaine (U.S. FDA, 2002a, 2003a)
Poissons : 2,64 µg/kg; concentration maximale de 239 échantillons de poissons d'eau douce provenant des Territoires du Nord-Ouest (Braune *et al.*, 1999)
Œufs : 5 µg/kg; seuil de détection de l'enquête américaine (U.S. FDA, 2002a, 2003a)
Aliments, principalement le sucre : 5 µg/kg; seuil de détection de l'enquête américaine (U.S. FDA, 2002a, 2003a)
Plats composés : aucune donnée répertoriée
Noix et graines : 7 µg/kg; concentration la plus élevée de biphenyle dans 53 échantillons de noix de cajou notée au cours de l'enquête américaine (U.S. FDA, 2002b)
Boissons (boissons gazeuses, alcool, café, thé) : 5 µg/kg; seuil de détection de l'enquête américaine (U.S. FDA, 2002a, 2003a)

Les quantités d'aliments consommés quotidiennement selon le groupe d'âges sont décrites par Santé Canada (DHM, 1998).

- ¹³ Aucune donnée sur le biphenyle dans le sol au Canada n'a été répertoriée. La concentration la plus élevée de biphenyle mesurée dans des échantillons de poussière prélevés dans des centres de soins de santé de jour à Raleigh, Durham et Chapel Hill (Caroline du Nord) était de 8 µg/kg (Wilson *et al.*, 2001). Des concentrations plus élevées ont été signalées en Norvège (Vogt *et al.*, 1987; Aamot *et al.*, 1996), mais ces données sont plus anciennes et les données américaines sont jugées plus pertinentes pour l'estimation des concentrations dans les sols canadiens.

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

Paramètres	Doses ou concentrations minimales avec effet observé ¹ /Résultats
Toxicité aiguë	DL₅₀ minimale par voie orale >1 900 mg/kg p.c. (BUA, 1990) CL₅₀ minimale par inhalation , rat >275 mg/m ³ (Sun Co. Inc., 1977a) [Autres études : Monsanto Co., 1959; Dow Chemical Co., 1974]
Toxicité à court terme causée par une exposition répétée	DMEO la plus basse par voie orale (aliments) (rat) = 50 mg/kg p.c./jour : augmentation de la masse relative du rein, évolution polykystique du rein, accroissement du volume et de la masse spécifique de l'urine (étude de 21 jours) (Sondergaard et Blom, 1979) [Autres études: Booth <i>et al.</i> , 1956, 1961] DMEO la plus basse par voie cutanée (lapin) = 500 mg/kg p.c./jour : réduction de la masse corporelle, effets histopathologiques (étude de 28 jours) (Deichmann <i>et al.</i> , 1947) CSEO la plus basse par inhalation (souris) = 160 mg/m ³ (aucune CMEO précisée; étude de 14 jours) (Sun Co. Inc., 1977b)
Toxicité subchronique	DMEO la plus basse par voie orale (aliments) (rat) = 75 mg/kg p.c./jour : polyurie, urine trouble, dilatation des tubules rénaux (étude de 24 semaines) (Booth <i>et al.</i> , 1961) [Autres études: Takita, 1983; Kurata <i>et al.</i> , 1986; Shibata <i>et al.</i> , 1989a,b] CMEO la plus basse par inhalation (souris) = 5 mg/m ³ (mortalité accrue et irritation des voies respiratoires; étude de 4 semaines) (résultats fondés sur une étude limitée de Deichmann <i>et al.</i> , 1947, effectuée sans groupe témoin, avec un nombre restreint d'animaux et une exposition à une seule concentration)
Toxicité chronique/ cancérogénicité	DMEO non néoplasique la plus basse par voie orale (aliment) (rat) = 38 mg/kg p.c./jour : augmentation des concentrations d'enzymes sériques et de l'azote uréique sanguin (étude de 2 ans) (Japan Bioassay Research Center, 1996; Umeda <i>et al.</i> , 2002) [Autres études: Newell, 1953; Takita, 1983; Shiraiwa <i>et al.</i> , 1989] Essai de cancérogénicité par voie alimentaire chez des rats mâles et des rats femelles : 0, 500, 1 500 ou 4 500 mg/kg [0, 38, 113 ou 338 mg/kg p.c./jour; conversion tirée de PISC (1999)] pendant 2 ans; hausse marquée de l'incidence des papillomes et des carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie chez les rats mâles à 338 mg/kg p.c./jour (Japan Bioassay Research Center, 1996; Umeda <i>et al.</i> , 2002) Essai de cancérogénicité par voie alimentaire chez des souris mâles et des rats femelles : 0, 667, 2 000 ou 6 000 mg/kg (0, 100, 300 ou 900 mg/kg p.c./jour; conversion tirée de Santé Canada [1994]) pendant 104 semaines; chez les femelles, hausse marquée de l'incidence des adénomes hépatocellulaires à 300 et à 900 mg/kg p.c./jour et des carcinomes hépatocellulaires à 300 mg/kg p.c./jour (Japan Bioassay Research Center, 1996)
Toxicité pour le développement	DMEO la plus basse par voie orale (gavage) (rat) = 500 mg/kg p.c./jour : toxicité fœtale, dont une augmentation non appréciable du nombre de fœtus à sternèbres absentes ou non ossifiées; toxicité maternelle à 1 000 mg/kg p.c./jour (jours de gestation 6 à 15) (Khera <i>et al.</i> , 1979) [Autres études: Stanford Research Institute, sans date; Ambrose <i>et al.</i> , 1960]
Toxicité pour la reproduction	DMEO la plus basse par voie orale (aliments) = 750 mg/kg p.c./jour : baisse de la fertilité, de la taille des portées et du taux de croissance (Stanford Research Institute, sans date)

Paramètres	Doses ou concentrations minimales avec effet observé ¹ /Résultats
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i>	<p>Aberrations chromosomiques</p> <p>Résultats négatifs : rat, moelle osseuse (Kawachi <i>et al.</i>, 1980) (aucune autre information disponible)</p> <p>Résultats négatifs : rat, moelle osseuse (Dow Chemical Co., 1976) (par inhalation, 64 ou 320 mg/m³, 30 jours)</p> <p>Test des comètes</p> <p>Résultats positifs : souris, estomac, foie, rein, vessie, poumon, cerveau, moelle osseuse (Sasaki <i>et al.</i>, 1997) (voie orale, 200 mg/kg p.c.)</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i>	<p>Aberrations chromosomiques</p> <p>Résultats positifs : cellules de hamster chinois, avec activation (Sofuni <i>et al.</i>, 1985)</p> <p>Résultats négatifs : cellules de hamster chinois, sans activation (Abe et Sasaki, 1977; Ishidate et Odashima, 1977; Kawachi <i>et al.</i>, 1980; Sofuni <i>et al.</i>, 1985)</p> <p>Domages à l'ADN</p> <p>Résultats positifs : cellules L5178Y (essai de déroulement d'ADN en milieu alcalin), avec activation (Garberg <i>et al.</i>, 1988)</p> <p>Résultats négatifs : cellules L5178Y (essai de déroulement d'ADN en milieu alcalin), sans activation (Garberg <i>et al.</i>, 1988)</p> <p>Fibroblastes humains (essai de translation de coupure), sans activation (Snyder et Matheson, 1985)</p> <p><i>Bacillus subtilis</i> (essai de recombinaison), sans activation (Kawachi <i>et al.</i>, 1980)</p> <p><i>Escherichia coli</i> P637, avec et sans activation (Brams <i>et al.</i>, 1987)</p> <p>Conversion génique</p> <p>Résultats négatifs : <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3, avec et sans activation (Waters <i>et al.</i>, 1982; Zimmermann <i>et al.</i>, 1984)</p> <p>Mutagénicité</p> <p>Résultats positifs : essai sur lymphome de souris L5178Y T/K+/-, avec activation (Wangenheim et Bolcsfoldi, 1988)</p> <p><i>S. cerevisiae</i> D7, avec et sans activation (Pagano <i>et al.</i>, 1983)</p> <p>Cellules de hamster chinois (V79), avec activation (Glatt <i>et al.</i>, 1992)</p> <p>Résultats négatifs : <i>Salmonella typhimurium</i> TA92, TA94, TA97, TA97a, TA98, TA100, TA102, TA1532, TA1535, TA1537, TA1538, TA2636, avec et sans activation (Cline et McMahon, 1977; Purchase <i>et al.</i>, 1978; Kawachi <i>et al.</i>, 1980; NTP, 1980; Bronzetti <i>et al.</i>, 1981; Probst <i>et al.</i>, 1981; Waters <i>et al.</i>, 1982; Haworth <i>et al.</i>, 1983; Pagano <i>et al.</i>, 1983, 1988; Ishidate <i>et al.</i>, 1984; Fujita <i>et al.</i>, 1985; Brams <i>et al.</i>, 1987; Bos <i>et al.</i>, 1988; Glatt <i>et al.</i>, 1992)</p> <p><i>E. coli</i>, avec et sans activation (Cline et McMahon, 1977; Probst <i>et al.</i>, 1981; Waters <i>et al.</i>, 1982)</p> <p><i>S. cerevisiae</i> D3, avec et sans activation (Waters <i>et al.</i>, 1982; Zimmermann <i>et al.</i>, 1984)</p> <p>Cellules de hamster chinois, sans activation (Glatt <i>et al.</i>, 1992)</p> <p>Essais sur lymphome de souris L5178Y T/K+/-, sans activation (Wangenheim et Bolcsfoldi, 1988)</p> <p>Échange de chromatides soeurs</p> <p>Résultats négatifs : cellules de hamster chinois, sans activation (Abe et Sasaki, 1977; Kawachi <i>et al.</i>, 1980)</p>

Paramètres	Doses ou concentrations minimales avec effet observé ¹ /Résultats
	<p>Synthèse d'ADN non programmée</p> <p>Résultats négatifs : rat, hépatocytes, avec activation (Williams, 1978; Brouns <i>et al.</i>, 1979; Probst <i>et al.</i>, 1981)</p> <p>Fibroblastes pulmonaires humains, avec et sans activation (Waters <i>et al.</i>, 1982)</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

- Aamot, E., Steinnes, E., et Schmid, R. 1996. Polycyclic aromatic hydrocarbons in Norwegian forest soils: Impact of long range atmospheric transport. *Environ. Pollut.* 92(3): 275–280.
- Abe, S., et Sasaki, M. 1977. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.* 58: 1635–1641 [cité dans PISC, 1999].
- Ambrose, A.M., Booth, A.N., DeEds, F., et Cox, A.J. 1960. A toxicological study of biphenyl, a citrus fungistat. *Food Res.* 25: 328–336 [cité dans PISC, 1999].
- Benoit, F.M., LeBel, G.L., et Williams, D.T. 1979a. Polycyclic aromatic hydrocarbon levels in Eastern Ontario drinking waters, 1978. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 23(6): 774–778.
- Benoit, F.M., LeBel, G.L., et Williams, D.T. 1979b. The determination of polycyclic aromatic hydrocarbons at the ng/L level in Ottawa tap water. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 6(4): 277–287.
- Booth, A.N., Ambrose, A.M., et DeEds, F. 1956. Reversible nephrotoxic effects of biphenyl. *Fed. Proc.* 15: 403 (résumé n° 1313) [cité dans PISC, 1999].
- Booth, A.N., Ambrose, A.M., DeEds, F., et Cox, A.J. 1961. The reversible nephrotoxic effects of biphenyl. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 3: 560–567 [cité dans PISC, 1999].
- Bos, R.P., Theuvs, J.L.G., Jongeneelen, F.J., et Henderson, P.T. 1988. Mutagenicity of bi-, tri- and tetra-cyclic aromatic hydrocarbons in the “taped-plate assay” and in the conventional *Salmonella* mutagenicity assay. *Mutat. Res.* 204: 203–206 [cité dans PISC, 1999].
- Brams, A., Buchet, J.P., Crutzen-Fayt, M.C., de Meester, C., Lauwerys, R., et Leonard, A. 1987. A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the *Salmonella* assay and the SOS chromotest (kit procedure). *Toxicol. Lett.* 38: 123–133 [cité dans PISC, 1999].
- Braune, B., Muir, D., DeMarch, B., Gamberg, M., Poole, K., Currie, R., Dodd, M., Duschenko, W., Eamer, J., Elkin, B., Evans, M., Grundy, S., Hebert, C., Johnstone, R., Kidd, K., Koenig, B., Lockhart, L., Marshall, H., Reimer, K., Sanderson, J., et Shutt, L. 1999. Spatial and temporal trends of contaminants in Canadian Arctic freshwater and terrestrial ecosystems: a review. *Sci. Total Environ.* 230: 145–207.
- Bronzetti, G., Esposito, A., Pagano, G., et Quinto, I. 1981. A comparative study on the toxicity and mutagenicity of biphenyl (BP) and diphenyl ether (DPE) in sea urchin, *S. typhimurium* and *S. cerevisiae*. *Mutat. Res.* 85: 233 [cité dans PISC, 1999].
- Brouns, R.E., Poot, M., de Vrind, R., van Hoek-Kon, T., et Henderson, P.T. 1979. Measurement of DNA-excision repair in suspensions of freshly isolated rat hepatocytes after exposure to some carcinogenic compounds. Its possible use in carcinogenicity screening. *Mutat. Res.* 64: 425–432 [cité dans PISC, 1999].
- BUA (Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe). 1990. BUA-Stoffbericht Biphenyl (1,1'-Biphenyl). German Chemical Society Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. VCH VerlagsgmbH, Weinheim, juillet (Rapport n° 50) [cité dans PISC, 1999].
- Cline, J.C., et McMahan, R.E. 1977. Detection of chemical mutagens. Use of concentration gradient plates in a high capacity screen. *Res. Commun. Chem. Pathol.* 16: 523–533 [cité dans PISC, 1999].
- Cohen, S.M. 1995. Human relevance of animal carcinogenicity studies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 21: 75–80.
- Deichmann, W.B., Kitzmiller, K.V., Dierker, M., et Witherup, S. 1947. Observations on the effects of diphenyl, *o*- and *p*-aminodiphenyl, *o*- and *p*-nitrodiphenyl and dihydroxyoctachlorodiphenyl upon experimental animals. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 29: 1–13 [cité dans PISC, 1999].
- 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. Section des substances d'intérêt prioritaire, Santé Canada, Ottawa, Ontario.
- Dow Chemical Co. 1974. Acute inhalation toxicity and industrial handling hazards of biphenyl heated to 85°C (document de l'EPA n° 878213725, reçu en 1983), cité dans BUA, 1994 [cité dans PISC, 1999].

- Dow Chemical Co. 1976. Cytogenetic effects of diphenyl-99 on rat bone marrow cells (document de l'EPA n° 878213726, reçu en 1983), cité dans BUA, 1994 [cité dans PISC, 1999].
- 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/partI/2001/20011117/pdf/g1-13546.pdf>>.
- Fujita, H., Kojima, A., Sasaki, M., et Hiraga, K. 1985. Mutagenicity test of antioxidants and fungicides with *Salmonella typhimurium* TA97a, TA102. *Kenkyu Nenpo-Tokyo-toritsu Eisei Kenkyusho* 36: 413–417 [cité dans PISC, 1999].
- Garberg, P., Akerblom, E.-L., et Bolcsfoldi, G. 1988. Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat. Res.* 203: 155–176 [cité dans PISC, 1999].
- Glatt, H., Ankla, E., et Robertson, L.W. 1992. Biphenyl and fluorinated derivatives: liver enzyme-mediated mutagenicity detected in *Salmonella typhimurium* and Chinese hamster V79 cells. *Mutat. Res.* 281: 151–156 [cité dans PISC, 1999].
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., et Zeiger, E. 1983. *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5(Suppl. 1): 3–142 [cité dans PISC, 1999].
- Hoff, M., et Chan, K.W. 1987. Measurement of polycyclic aromatic hydrocarbons in the air along the Niagara River. *Environ. Sci. Technol.* 21(6): 556–561.
- Ishidate, M., et Odashima, S. 1977. Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro* — a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 48: 337–354.
- Ishidate, M., Sofuni, T., Yoshikawa, K., Hayashi, M., Nohmi, T., Sawada, M., et Matsuoka, A. 1984. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.* 22: 623–636 [cité dans PISC, 1999].
- Japan Bioassay Research Center. 1996. Two year feeding study of biphenyl in rats and mice. Rapport inédit. National Institute of Health Sciences, Tokyo.
- Kawachi, T., Yahagi, T., Kada, T., Tazima, Y., Ishidate, M., Sasaki, M., et Sugiyama, T. 1980. Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. Dans : Montesano, R., Bartsch, H., et Tomatis, L. (éd.), *Molecular and cellular aspects of carcinogen screening tests*. Centre international de recherche sur le cancer, Lyon. p. 323–330 (publication scientifique n° 27) [cité dans PISC, 1999].
- Khera, K.S., Whalen, C., Angers, G., et Trivett, G. 1979. Assessment of the teratogenic potential of piperonyl butoxide, biphenyl, and phosalone in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 47: 353–358 [cité dans PISC, 1999].
- Kostiainen, R. 1995. Volatile organic compounds in the indoor air of normal and sick houses. *Atmos. Environ.* 29(6): 693–702.
- Kroschwitz, J.I., et Howe-Grant, M. (éd.). 1991. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*. 4th ed. John Wiley and Sons, New York, NY.
- Kurata, Y., Asamoto, M., Hagiwara, A., Masui, T., et Fukushima, S. 1986. Promoting effects of various agents in rat urinary bladder carcinogenesis initiated by *N*-butyl-*N*(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Cancer Lett.* 32: 125–135 [cité dans PISC, 1999].
- LeBel, G.L., Williams, D.T., et Benoit, F.M. 1987. Use of large-volume resin cartridges for the determination of organic contaminants in drinking water derived from the Great Lakes. Dans Suffet, I.H.M., et Malaiyandi, M. (éd.), *Organic pollutants in water: Sampling, analysis, and toxicity testing*. American Chemical Society, Washington, D.C. p. 309–325 (Advances in Chemistry Series No. 214).
- Masi, F. 2002. Communication personnelle. Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada, Ottawa, Ontario.
- Monsanto Co. 1959. Animal inhalation study on biphenyl at 80°F and 100°F (document de l'EPA n° 878213571, reçu en 1983), cité dans BUA, 1994 [cité dans PISC, 1999].

- MSN (Ministère de la Santé nationale et du Bien-être du Canada). 1990. L'allaitement maternel au Canada : pratiques et tendances, ministère de la Santé et du Bien-être du Canada, Ottawa, Ontario. 9 p. (n° de catalogue H39-199/1990F; ISBN 0-662-18397-5) [cité dans DHM, 1998].
- Nagy, S., et Wardowski, W.F. 1981. Diphenyl absorption by honey tangerines: The effects of washing and waxing and time and temperature storage. *J. Agric. Food Chem.* 29(4): 760–763.
- Newell, G.W. 1953. A toxicological study of diphenyl in citrus wraps (Stanford Research Institute Report No. B 326), cité dans Monsanto Co. 1996. Toxicological data on biphenyl [cité dans EPA, 1984; PISC, 1999].
- NLM (National Library of Medicine). 2002. Biphenyl. Hazardous Substances Data Bank (HSDB) n° 530. Obtenu à <http://toxnet.nlm.nih.gov/> le 21 août 2002; dernière modification le 8 août 2002.
- NTP (National Toxicology Program). 1980. Annual plan for fiscal year 1981. U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina. p. 32 [cité dans PISC, 1999].
- Otson, R., et Benoit, F.M. 1986. Surveys of selected organics in residential air. Dans : Walkinshaw, D.S. (ed.), *Indoor air quality in cold climates: Hazards and abatement measures*. Air Pollution Control Association, Pittsburgh, Pennsylvania. p. 224–233.
- Otson, R., Fellin, P., et Tran, Q. 1994. VOCs in representative Canadian residences. *Atmos. Environ.* 28(22): 3563–3569.
- Pagano, G., Esposito, A., Giordano, G.G., Vamvakinos, E., Quinto, I., Bronzetti, G., Bauer, C., Corsi, C., Nieri, R., et Ciajolo, A. 1983. Genotoxicity and teratogenicity of diphenyl and diphenyl ether: a study of sea urchins, yeast, and *Salmonella typhimurium*. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 3: 377–393 [cité dans PISC, 1999].
- Pagano, G., Cipollaro, M., Corsale, G., Della Morte, R., Esposito, A., Giordano, G.G., Micallo, G., Quinto, I., et Staiano, N. 1988. Comparative toxicity of diphenyl, diphenyl ester, and some of their hydroxy derivatives. *Med. Biol. Environ.* 6: 291–297 [cité dans PISC, 1999].
- Patton, G.W., Walla, M.D., Bidleman, T.F., et Barrie, L.A. 1991. Polycyclic aromatic and organochlorine compounds in the atmosphere of northern Ellesmere Island, Canada. *J. Geophys. Res.* 96(D6): 10 867–10 877.
- PISC (Programme international sur la sécurité des substances chimiques). 1999. Biphenyl. Organisation mondiale de la santé, Genève (Concise International Chemical Assessment Document 6).
- Probst, G.S., McMahon, R.E., Hill, L.E., Thompson, C.Z., Epp, J.K., et Neal, S.B. 1981. Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagen.* 3: 11–32 [cité dans PISC, 1999].
- Purchase, I.F.H., Longstaff, E., Ashby, J., Styles, J.A., Anderson, D., Lefevre, P.A., et Westwood, F.R. 1978. An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. *Br. J. Cancer* 37: 873–959 [cité dans PISC, 1999].
- Santé Canada. 1994. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement — L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire*. Ministre des Approvisionnements et Services, Ottawa, Ontario. 42 p. <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/pdf/approache.pdf>.
- Sasaki, Y.F., Saga, A., Akasaka, M., Yoshida, K., Nishidate, E., Su, Y.Q., Matsusake, N., et Tsuda, S. 1997. *In vivo* genotoxicity of *ortho*-phenylphenol, biphenyl, and thiabendazole detected in multiple mouse organs by the alkaline single cell gel electrophoresis assay. *Mutat. Res.* 395(2–3): 189–198.
- Shibata, M.A., Yamada, M., Tanaka, H., Kagawa, M., et Fukushima, S. 1989a. Changes in urine composition, bladder epithelial morphology, and DNA synthesis in male F344 rats in response to ingestion of bladder tumor promoters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99: 37–49 [cité dans PISC, 1999].
- Shibata, M.A., Tanaka, H., Yamada, M., Tamano, S., et Fukushima, S. 1989b. Proliferative response of renal pelvic epithelium in rats to oral administration of *ortho*-phenylphenol, sodium *ortho*-phenylphenate and diphenyl. *Cancer Lett.* 48: 19–28 [cité dans PISC, 1999].

- Shiraiwa, K., Takita, M., Tsutsumi, M., Kinugasa, T., Denda, A., Takahashi, S., et Konishi, Y. 1989. Diphenyl induces urolithiasis but does not possess the ability to promote carcinogenesis by *N*-ethyl-*N*-hydroxyethylnitrosamine in kidneys of rats. *J. Toxicol. Pathol.* 2: 41–48 [cité dans PISC, 1999].
- Snyder, R.D., et Matheson, D.W. 1985. Nick translation — a new assay for monitoring DNA damage and repair in cultured human fibroblasts. *Environ. Mutagen.* 7: 267–279 [cité dans PISC, 1999].
- Sofuni, T., Hayashi, M., Matsuoka, A., Sawada, M., Hatanaka, M., et Ishidate, M. 1985. Mutagenicity tests on organic chemical contaminants in city water and related compounds. II. Chromosome aberration tests in cultured mammalian cells. *Eisei Shikensho Hokoku* 103: 64–75 [cité dans PISC, 1999].
- Sondergaard, D., et Blom, L. 1979. Polycystic changes in rat kidney induced by biphenyl fed in different diets. *Arch. Toxicol. Suppl.* 2: 499–502 [cité dans PISC, 1999].
- Stanford Research Institute. Non daté. Final report — a toxicological study of diphenyl in citrus wraps. Menlo Park, California, cité dans EPA, 1984 [cité dans PISC, 1999].
- Sun Co. Inc. 1977a. Acute inhalation toxicity of biphenyl — avec lettre d'accompagnement (document de l'EPA n° 878213530, reçu en 1983), cité dans BUA, 1994 [cité dans PISC, 1999].
- Sun Co. Inc. 1977b. Subacute inhalation toxicity of biphenyl (document de l'EPA n° 878213531, reçu en 1983), cité dans BUA, 1994 [cité dans PISC, 1999].
- Takita, M. 1983. Urolithiasis induced by oral administration of diphenyl in rats. *J. Nara (Med. Univ.) Med. Assoc.* 34: 565–584.
- Umeda, Y., Arito, H., Kano, H., Ohnsihi, M., Matsumoto, M., Nagano, K., Yamamoto, S., et Matsushima, T. 2002. Two-year study of carcinogenicity and chronic toxicity of biphenyl in rats. *J. Occup. Health* 44: 176–183.
- U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 1984. Health and environmental effects profile for 1,1'-biphenyl. Environmental Criteria and Assessment Office, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio (EPA 600/X-84/147).
- U.S. FDA (U.S. Food and Drug Administration). 2002a. Food and Drug Administration Pesticide Program: Residue monitoring 2000. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Obtenu à <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/pes00rep.html> le 15 janvier 2003.
- U.S. FDA. 2002b. Biphenyl. Pesticide Program Pesticide Monitoring Database 2000. Obtenu à <http://www.cfsan.fda.gov/~download/pes00db.html> le 15 janvier 2003; dernière modification le 2 décembre 2002.
- U.S. FDA. 2003a. Food and Drug Administration Pesticide Program: Residue monitoring 2001. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Obtenu à <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/pes01rep.html> le 13 août 2003.
- U.S. FDA. 2003b. Biphenyl. Pesticide Program Pesticide Monitoring Database 2001. Obtenu à <http://www.cfsan.fda.gov/~download/pes01db.html> le 13 août 2003; dernière modification le 21 avril 2003.
- Ville de Toronto, Division des services des eaux et des eaux usées. 2002a. Water quality quarterly report — January–March 2002. Toronto, Ontario. 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 — April–June 2002. Toronto, Ontario. 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 — July–September 2002. Toronto, Ontario. 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 — October–December 2002. Toronto, Ontario. http://www.city.toronto.on.ca/water/quality_report/index.htm.
- Vogt, N.B., Brakstad, F., Thrane, K., Nordenson, S., Krane, J., Aamot, E., Kolset, K., Esbensen, K., et Steinnes, E. 1987. Polycyclic aromatic hydrocarbons in soil and air: Statistical analysis and classification by the SIMCA method. *Environ. Sci. Technol.* 21(1): 35–44.

- Wangenheim, J., et Bolcsfoldi, G. 1988. Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis* 3: 193–205 [cité dans PISC, 1999].
- Waters, M.D., Sandhu, S.S., Simmon, V.F., Mortelmans, K.E., Mitchell, A.D., Jorgenson, T.A., Jones, D.C.L., Valencia, R., et Garrett, N.E. 1982. Study of pesticide genotoxicity. *Basic Life Sci.* 21: 275–326 [cité dans PISC, 1999].
- Williams, D.T., Nestmann, E.R., LeBel, G.L., Benoit, F.M., et Otson, R. 1982. Determination of mutagenic potential and organic contaminants of Great Lakes drinking water. *Chemosphere* 11(3): 263–276.
- Williams, G.M. 1978. Further improvements in the hepatocyte primary culture DNA repair test for carcinogens: Detection of carcinogenic biphenyl derivatives. *Cancer Lett.* 4: 69–75 [cité dans PISC, 1999].
- Wilson, N.K., Chuang, J.C., et Lyu, C. 2001. Levels of persistent organic pollutants in several child day care centers. *J. Expos. Anal. Environ. Epidemiol.* 11: 449–458.
- Zimmermann, F.K., von Borstel, R.C., von Halle, E.S., Parry, J.M., Siebert, D., Zetterberg, G., Barale, R., et Loprieno, N. 1984. Testing of chemicals for genetic activity with *Saccharomyces cerevisiae*: a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.* 133: 199–244 [cité dans PISC, 1999].