



*Loi canadienne sur
la protection
de l'environnement*

Liste des substances d'intérêt prioritaire
Rapport d'évaluation

3,3'-Dichlorobenzidine



Gouvernement
du Canada

Government of
Canada

Environnement
Canada

Environment
Canada

Santé
Canada

Health
Canada



**LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE
RAPPORT D'ÉVALUATION**

3,3'-DICHLOROBENZIDINE

Gouvernement du Canada
Santé et Bien-être social Canada
Environnement Canada

Publié également en anglais
sous le titre *Priority Substances List
Assessment Report
3,3'-Dichlorobenzidine*

DONNÉES DE CATALOGAGE AVANT PUBLICATION (CANADA)

Vedette principale au titre 3,3'-Dichlorobenzidine

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

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

Publ. aussi en anglais sous le titre : 3,3'-Dichlorobenzidine.

Comprend des références bibliographiques.

ISBN 0-662-98225-8

N° de cat. MAS En40-215/15F

1. Dichlorobenzidine – Toxicité – Tests.
2. Dichlorobenzidine – Aspect de l'environnement.
3. Eau – Pollution . 4. Environnement –
Surveillance – Canada. I. Canada. Environnement Canada.
II. Canada. Santé et Bien-être social
Canada. III. Coll.

TD427.D6514 1993

363.73'84

C93-099521-X



Groupe	Canada
Communication	Communication
Canada	Group
Édition	Publishing

©Ministre des Approvisionnements et Services Canada 1993

En vente au Canada chez

votre libraire local

ou par la poste auprès du

Groupe Communication Canada – Édition

Ottawa, Canada K1A 0S9

N° de cat. En40-215/15F

ISBN 0-662-98225-8



Imprimé sur
du papier recyclé

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	v
1.0 Introduction.....	1
2.0 Sommaire des données critiques pour l'évaluation de la «toxicité».....	3
2.1 Description, propriétés, production et utilisations	3
2.2 Pénétration dans l'environnement.....	3
2.3 Exposition	4
2.3.1 Devenir	4
2.3.2 Concentrations.....	5
2.4 Effets	6
2.4.1 Animaux de laboratoire et <i>in vitro</i>	6
2.4.2 Êtres humains	8
2.4.3 Écotoxicologie	9
3.0 Évaluation de la toxicité au sens de la LCPE.....	10
3.1 Alinéa 11a) - Environnement.....	10
3.2 Alinéa 11b) - Environnement essentiel à la vie humaine	10
3.3 Alinéa 11c) - Effets sur la vie ou la santé humaine.....	10
3.4 Conclusion	12
4.0 Recommandations pour la recherche.....	13
5.0 Bibliographie.....	14

Sommaire

La 3,3'-dichlorobenzidine n'est pas produite au Canada, mais elle est importée à raison d'environ 100 tonnes par année. On l'utilise au Canada principalement pour la production de pigments pour les encres d'impression, les textiles, les peintures, les plastiques et les crayons de couleurs. On suppose que la pénétration de la 3,3'-dichlorobenzidine dans l'environnement canadien est associée à cette activité industrielle, bien que cela n'ait pu être confirmé. On estime que la 3,3'-dichlorobenzidine n'est pas persistante dans l'environnement, car sa demi-vie totale dans l'eau, les sols et l'air est inférieure à quelques semaines.

On n'a trouvé aucune information sur les concentrations de 3,3'-dichlorobenzidine dans l'air, les eaux de surface, les eaux souterraines, le biote, les sols ou les sédiments au Canada. On a donc prévu les concentrations de 3,3'-dichlorobenzidine auxquelles les êtres humains et divers autres organismes peuvent être exposés dans différents milieux. La concentration prévue pour des eaux de surface est inférieure d'environ 11 ordres de grandeur à la concentration qui cause des effets nocifs sur l'espèce aquatique la plus sensible, à savoir la bactérie.

En raison de sa faible volatilité, de sa très faible persistance et de sa faible concentration dans l'atmosphère, il est peu probable que la 3,3'-dichlorobenzidine soit associée au réchauffement de la planète, à l'amincissement de la couche d'ozone stratosphérique ou à la formation d'ozone troposphérique.

Bien que les informations dont on dispose soient jugées insuffisantes pour déterminer la cancérogénicité de la 3,3'-dichlorobenzidine pour les êtres humains, il a été démontré que cette substance cause le cancer chez plusieurs espèces animales. La 3,3'-dichlorobenzidine est donc considérée comme un «toxique sans seuil d'exposition» (c'est-à-dire une substance dont on pense qu'elle peut avoir des effets nocifs sur la santé à tout niveau d'exposition). Pour ce type de substance, on compare l'exposition estimée aux estimations quantitatives de son pouvoir cancérogène, afin de caractériser les risques et d'orienter l'établissement de priorités en matière d'analyse des mesures d'intervention et l'évaluation des mesures spécifiques d'intervention, dans le but de protéger la santé humaine. Dans le cas de la 3,3'-dichlorobenzidine, une telle comparaison laisse entendre que la priorité en matière d'analyse des mesures visant à réduire l'exposition serait très faible.

Par conséquent, le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social ont conclu que les concentrations prévues de 3,3'-dichlorobenzidine dans l'environnement canadien ne constituent pas un danger pour l'environnement en général ou l'environnement essentiel à la vie humaine, mais peuvent toutefois constituer un danger pour la vie et la santé humaine. Par conséquent, la 3,3'-dichlorobenzidine est jugée «toxique» au sens de l'article 11 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE)*.

1.0 Introduction

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

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

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

Les substances jugées «toxiques» au sens de l'article 11 peuvent être inscrites sur la Liste des substances d'intérêt prioritaire (Annexe I de la Loi). On peut ensuite envisager d'élaborer des directives, des codes de pratique ou des règlements en vue de contrôler tous les aspects de leur cycle de vie, depuis la recherche et le développement jusqu'à l'élimination finale, en passant par la fabrication, l'utilisation, l'entreposage et le transport.

Pour évaluer la «toxicité» de la 3,3'-dichlorobenzidine au sens de la LCPE, on a déterminé si cette substance pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement au Canada en une concentration ou en une quantité ou dans des conditions pouvant entraîner l'exposition des êtres humains ou d'autres organismes vivants à des concentrations susceptibles de causer des effets nocifs.

Les données requises pour évaluer la «toxicité» de la 3,3'-dichlorobenzidine au sens de la LCPE ont été tirées de documents de synthèse existants (ATSDR, 1989; EPA des É.-U., 1980; 1988; IARC, 1982), ainsi que d'un document de synthèse non publié qui traite du comportement environnemental et des effets sur la santé de cette substance, document préparé en vertu d'un contrat par Cambridge Environmental Inc. (Croy et DeVoto, 1990). De plus, on a trouvé des documents de référence et des articles dans des bases de données électroniques (HSDB, RTECS, IRIS, CCRIS, TOXLINE, TOXLIT, ENVIROLINE, CHEMICAL ABSTRACTS, BIOLOGICAL ABSTRACTS, ELIAS, AQUAREF, MICROLOG, CODOC). On a aussi obtenu des informations dans la liste intérieure des substances de la LCPE, dans un avis publié en vertu du paragraphe 16(1) de la LCPE, et de Statistique Canada. En outre, on a demandé à plusieurs organismes provinciaux de fournir toute information sur les concentrations de 3,3'-dichlorobenzidine dans l'eau potable dans leurs provinces. Le présent rapport ne tient pas compte des données sur les effets de la 3,3'-dichlorobenzidine sur l'environnement et la santé humaine obtenues après avril et octobre 1992, respectivement.

Des articles de synthèse ont été consultés lorsqu'ils étaient appropriés; toutefois, toutes les études originales qui ont servi à déterminer si la 3,3'-dichlorobenzidine est «toxique» au sens de la LCPE ont été soumises à un examen critique par les employés suivants de Santé et Bien-être social Canada (exposition des êtres humains et effets sur la santé humaine) et

d'Environnement Canada (pénétration dans l'environnement, exposition environnementale et effets sur l'environnement)

R.G.Liteplo (Santé et Bien-être social Canada)

R.J. Maguire (Environnement Canada)

M.E. Meek (Santé et Bien-être social Canada)

M. Walker, de Santé et Bien-être social Canada, a fourni des estimations quantitatives du pouvoir cancérigène de la 3,3'-dichlorobenzidine.

La section 2 contient un sommaire des données techniques essentielles à l'évaluation, qui sont exposées plus en détail dans un document à l'appui non publié. L'évaluation de la «toxicité» de la 3,3'-dichlorobenzidine au sens de la LCPE est décrite à la section 3.

Les sections du rapport traitant de l'environnement ont été révisées par M. C.M. Auer et M. W.H. Farland, de l'Environmental Protection Agency des États-Unis. Les sections traitant des effets sur la santé humaine ont été approuvées par le Comité de décision sur les normes et les recommandations du Bureau des dangers des produits chimiques de Santé et Bien-être social Canada. Le rapport d'évaluation final a été révisé et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé et Bien-être social Canada.

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

Centre d'hygiène du milieu
Santé et Bien-être social Canada
Pré Tunney
Pièce 104
Ottawa (Ontario) Canada
K1A 0L2

Direction des produits chimiques
commerciaux
Environnement Canada
Place Vincent Massey, 14^e étage
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 3,3'-dichlorobenzidine est une amine aromatique primaire chlorée, qui porte le numéro de registre 91-94-1 dans le Service des résumés analytiques de chimie (Chemical Abstracts Service, CAS). Sa formule moléculaire est $C_{12}H_{10}N_2Cl_2$. Les synonymes de la 3,3'-dichlorobenzidine comprennent les dénominations suivantes 4,4'-diamino-3,3'-dichlorobiphényle, *o,o'*-dichlorobenzidine, 3,3'-dichlorobiphényle-4,4' -diamine et 3,3'-dichloro-4,4' -diamino(1,1-biphényle). La 3,3'-dichlorobenzidine se présente habituellement sous forme du dichlorhydrate, à savoir le dichlorhydrate de 3,3'-dichlorobenzidine ($C_{12}H_{10}N_2Cl_2 \cdot 2HCl$). La 3,3'-dichlorobenzidine est un solide cristallin d'une couleur grise à pourpre (Banerjee et coll., 1978) dont le point de fusion est de 133 °C (Ferber, 1978). Sa pression de vapeur est relativement basse, soit $1,33 \times 10^{-3}$ Pa à 22°C (Mabey et coll., 1982), et son hydrosolubilité est faible, soit 4 mg/L à 20 °C, sous la forme du dichlorhydrate (Banerjee et coll., 1978). Enfin, le logarithme de son coefficient de partage *n*-octanol/eau est de 3,02 (Callanan et coll., 1979).

La 3,3'-dichlorobenzidine peut être produite par la réduction alcaline de l'*o*-chloronitrobenzène et le réarrangement du composé hydrazo ainsi produit (Ferber, 1978).

La 3,3'-dichlorobenzidine n'est pas produite au Canada (Environnement Canada, 1980; 1991a; 1991b), mais elle est importée sur une base régulière (Statistique Canada, 1990). Les quantités suivantes ont été importées depuis 1986 : 21 tonnes en 1988, 60 tonnes en 1987, pas de données disponibles pour 1988 et 109 tonnes en 1989. Les destinations de ces importations au Canada sont généralement inconnues, sauf pour l'année 1989, où on a importé 80 des 109 tonnes en Ontario.

Au Canada, la 3,3'-dichlorobenzidine, et certains de ses dérivés, sont utilisés avant tout comme intermédiaires dans la production de pigments pour les encres d'impression, les textiles, les peintures, les plastiques et les crayons de couleurs (Environnement Canada, 1991a, 1991b). On peut aussi l'utiliser comme agent de cure dans les élastomères de polyuréthane et pour le dosage analytique de l'or (Ferber, 1978; Budavari, 1989).

2.2 Pénétration dans l'environnement

La 3,3'-dichlorobenzidine peut pénétrer dans l'environnement canadien à tout stade de la production, de l'entreposage, du transport, de l'utilisation et de l'élimination des matières contenant de la 3,3'-dichlorobenzidine au Canada, ou encore par le transport dans l'atmosphère ou par l'eau en provenance d'autres pays. Bien qu'il n'y ait pas de données à l'appui, il semble que les sources de rejets les plus importantes soient les émissions directes par les usines qui fabriquent des matières contenant de la 3,3'-dichlorobenzidine, et la dégradation des pigments contenant de la 3,3'-dichlorobenzidine. Dans les polymères, la teneur en 3,3'-dichlorobenzidine résiduelle serait habituellement si faible que ce type de perte ne constituerait pas une voie de pénétration importante. Quant aux matières contenant de la 3,3'-dichlorobenzidine qui sont incinérées, il est probable que l'incinération détruit la 3,3'-dichlorobenzidine qui n'a pas réagi.

On n'a pas relevé de données sur les rejets de 3,3'-dichlorobenzidine dans l'environnement canadien. Aux États-Unis en 1988, les émissions totales de 3,3'-dichlorobenzidine dans l'environnement provenant d'usines ont été de 6 tonnes, selon les estimations (EPA des É.-U., 1990). Si l'on suppose que l'utilisation de 3,3'-dichlorobenzidine aux États-Unis était de 5×10^3 tonnes en 1988, les pertes auraient été évaluées à 0,1 % de la consommation totale. Selon les données relatives à la consommation canadienne en 1989, les pertes auraient été de 0,1 tonne.

2.3 Exposition

2.3.1 Devenir

Vu la demi-vie relativement courte (c'est-à-dire moins de quelques semaines) de la 3,3'-dichlorobenzidine dans l'eau, les sols et l'air, on ne s'attend pas que cette substance persiste dans l'environnement. Les principaux mécanismes de répartition et de transformation de la 3,3'-dichlorobenzidine dans l'environnement seraient la photolyse, la photo-oxydation, le partage dans les sols, le biote et le sédiment, ainsi qu'une faible dégradation microbienne (Sikka et coll., 1978; Callahan et coll., 1979; Howard, 1989).

On a estimé à 72 jours la demi-vie de la 3,3'-dichlorobenzidine par volatilisation à partir d'eaux de surface (1 m de profondeur, courant de 1 m/s à vitesse du vent de 3 m/s, à 20 °C), vers l'atmosphère (Thomas, 1982). Dans la plupart des eaux naturelles, la 3,3'-dichlorobenzidine sera présente presque entièrement sous forme de base libre, d'après les valeurs pKa de 4,5 et de 3,3 pour cette substance (Korenman et Nikolaev, 1974). Dans l'eau, la 3,3'-dichlorobenzidine pourra être dégradée par photo-oxydation (Mill et Mabey, 1985), par photolyse (Banerjee et coll., 1978) et par biodégradation (Sikka et coll., 1978). Dans un milieu aqueux, la 3,3'-dichlorobenzidine est très rapidement photodégradée par la lumière, ce qui produit de la monochlorobenzidine, de la benzidine et un certain nombre de composés fort colorés et insolubles dans l'eau (Banerjee et coll., 1978); la demi-vie de la 3,3'-dichlorobenzidine dans l'eau est inférieure à 10 minutes. La photodégradation de la 3,3'-dichlorobenzidine peut comporter sa déchloration séquentielle, ce qui donne de la benzidine.

La 3,3'-dichlorobenzidine résiste assez bien à la dégradation par les communautés microbiennes aquatiques naturelles (Sikka et coll., 1978) et par une inoculation de boues d'égout (Brown et Laboureur, 1983), sur une période de 4 semaines. On a calculé des demi-vies de 4 à 26 semaines et de 16 à 101 semaines pour la biodégradation de la 3,3'-dichlorobenzidine dans les eaux de surface et les eaux souterraines anaérobies, respectivement (Syracuse Research Corp., 1989).

La 3,3'-dichlorobenzidine se lie fortement aux sols et est donc très immobile dans ceux-ci. La formation de liaisons covalentes entre la 3,3'-dichlorobenzidine et les composantes humiques du sol représente peut-être la principale voie de dégradation de cette substance dans les sols. On a démontré que la 3,3'-dichlorobenzidine devenait rapidement non extractible des sols après l'épandage de boues d'égout municipales, puisque l'on n'avait récupéré aucune quantité de ce composé par extraction au solvant organique après 4 mois (Demirjian et coll., 1987). Dans les sols, la 3,3'-dichlorobenzidine est minéralisée très lentement dans des conditions aérobies et anaérobies (Boyd et coll., 1984; Chung et Boyd, 1987). On estime que la demi-vie de la 3,3'-dichlorobenzidine par dégradation aérobie dans les sols varie de

4 à 26 semaines (Syracuse Research Corp., 1989). La 3,3'-dichlorobenzidine peut également être oxydée par des ions métalliques comme le fer (III) présent dans les argiles. On n'a pas identifié les produits formés par la dégradation de la 3,3'-dichlorobenzidine dans les sols.

On a calculé des demi-vies de 1,5 à 5 minutes et de 0,9 à 9 heures pour la photolyse et la photo-oxydation, respectivement, de la 3,3'-dichlorobenzidine dans l'air (Syracuse Research Corp., 1989).

2.3.2 Concentrations

On n'a trouvé aucune information sur les concentrations, au Canada, de 3,3'-dichlorobenzidine dans l'eau potable, les eaux de surface, les eaux souterraines, le biote, les sols, les sédiments, la nourriture ou les produits contenant des pigments ou des teintures dérivés de cette substance.

De plus, on n'a relevé aucune information sur la concentration ou la présence de la 3,3'-dichlorobenzidine dans l'eau potable ou la nourriture aux États-Unis. Toujours aux États-Unis on n'a pas trouvé de 3,3'-dichlorobenzidine dans l'air ambiant près de deux fabriques de teinture, à des seuils de détection de 0,1 et de 5 ng/m³ (Narang et coll., 1982; Riggin et coll., 1983, tous deux cités dans ATSDR, 1989). De même, on n'a pas détecté de 3,3'-dichlorobenzidine dans des échantillons de biote ou de sédiments aux États-Unis, bien que l'on en ait détecté (mais non quantifié) dans 1 % des 1 239 échantillons d'effluents industriels, et dans 0,1 % des 863 échantillons d'eau naturelle (Staples et coll., 1985).

La 3,3'-dichlorobenzidine peut s'accumuler dans le biote aquatique. Appleton et Sikka (1980) ont fait état d'un facteur de bioconcentration d'environ 500 pour le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*), basé sur une étude dans laquelle les poissons étaient exposés à 5 ou 100 µg/L de [¹⁴C]3,3'-dichlorobenzidine; l'équilibre avait été atteint après une période de 96 à 168 heures. Freitag et coll. (1985) ont indiqué un facteur de bioaccumulation de 610 après 3 jours chez un poisson (l'ide mélanote, *Leuciscus idus melanotus*), un facteur de 3 100 après 5 jours dans une boue activée, et un facteur de bioaccumulation de 940 après 1 jour dans l'algue *Chlorella fusca*.

Compte tenu de l'absence de données sur le devenir et les concentrations de 3,3'-dichlorobenzidine dans l'environnement canadien, on a prévu la répartition probable de la 3,3'-dichlorobenzidine dans l'environnement en faisant appel au modèle informatique de fugacité de niveau III de Mackay et Paterson (1991), modèle que l'on a appliqué au sud de l'Ontario, dans un scénario du pire cas. On a supposé que toute la 3,3'-dichlorobenzidine importée au Canada en 1989 était destinée seulement au sud de l'Ontario, et qu'elle serait rejetée dans l'eau à raison de 0,05 mol/h, en supposant des pertes de 0,1 tonne (voir la section 2.2). Les résultats ont indiqué qu'en régime stable les proportions de 3,3'-dichlorobenzidine rejetées dans l'environnement s'établiraient comme suit: air (< 0,001 %), eaux de surface (99,75 %), sédiments (0,254 %) et sols (< 0,001 %). Les concentrations en régime stable seraient donc de 7,6 x 10⁻¹⁶ µg/m³ dans l'air, 3,44 x 10⁻⁷ ng/L dans l'eau, 1,1 x 10⁻¹⁶ µg/g de poids sec dans les sols et 3,1 x 10⁻¹² µg/g de poids sec dans les sédiments. Comme ce modèle ne porte pas sur la formation de résidus liés dans les sédiments, on a peut-être sous-estimé les concentrations dans les sédiments et surestimé celles dans l'eau.

2.4 Effets

2.4.1 Animaux de laboratoire et in vitro

On croit de façon générale que le métabolisme hépatique de la 3,3'-dichlorobenzidine chez les rongeurs (c'est-à-dire des rats) comporte son oxydation en intermédiaires N-oxygénés très réactifs, par le biais du cytochrome microsomique P_{450d} et des complexes de l'enzyme flavine-monooxygénase (document de synthèse par Iba, 1990). Bien que l'on n'ait pas identifié sans équivoque les intermédiaires N-oxygénés dérivés de la 3,3'-dichlorobenzidine, on croit qu'ils sont responsables des effets mutagènes et génotoxiques (c'est-à-dire associés à la liaison de l'ADN) de la 3,3'-dichlorobenzidine dans les systèmes bactériens et mammifères (Iba, 1990; Iba et Thomas, 1988).

On n'a trouvé aucune information quantitative sur le métabolisme de la 3,3'-dichlorobenzidine chez les êtres humains; toutefois, dans l'urine de volontaires qui avaient ingéré de la dichlorobenzidine, on a trouvé de faibles quantités (environ 1 à 2 %) de dérivés N-hydroxyacétyle libres et (glucuronide)-conjugués de la 3,3'-dichlorobenzidine (Belman et coll., 1968). Par ailleurs, dans l'urine de rats auxquels on avait fait ingérer de la 3,3'-dichlorobenzidine, on a détecté de la 3,3'-dichloro-N-acétylbenzidine, de la 3,3-dichloro-N,N'-diacétylbenzidine ainsi que divers métabolites conjugués dont l'identité n'a pas été confirmée (Tanaka, 1981; Hsu et Sikka, 1982). On a observé chez des animaux de laboratoire (c'est-à-dire des rongeurs) exposés *in vivo* une liaison covalente des métabolites de la 3,3'-dichlorobenzidine à l'hémoglobine (Birner et coll., 1990) aux lipides hépatiques (Iba et Lang, 1988; Iba et coll., 1990) et à l'ADN dans l'épithélium de l'intestin et de la vessie ou dans le foie (Ghosal et Iba, 1990).

La DL₅₀ obtenue par administration orale de 3,3'-dichlorobenzidine à des rats, sous forme de base libre ou de dichlorhydrate, était de 7 070 et 3 820 mg/kg p.c., respectivement (Gerarde et Gerarde, 1974). Pour l'administration orale de 3,3'-dichlorobenzidine à des souris mâles et femelles, on a obtenu des DL₅₀ de 676 et 488 mg/kg p.c., respectivement (Gaines et Nelson, 1977; cité dans EPA des É.-U., 1980).

On n'a observé aucun effet histopathologique associé au composé chez des rats Sprague-Dawley (n = 20) auxquels on avait administré du dichlorhydrate de 3,3'-dichlorobenzidine (30 mg, par intubation gastrique) pendant 3 jours sur une période de 30 jours, et subséquemment maintenus en vie pendant 9 mois. Cinq des 132 animaux qui avaient reçu le véhicule seulement (contrôle négatif) avaient présenté des tumeurs mammaires carcinomes et fibroadénomes, tandis que 100 % des survivants (n = 29) ayant reçu une dose unique de diméthylbenz[a]anthracène (contrôle positif) avaient des tumeurs mammaires carcinomes et fibroadénomes (Griswold et coll., 1968).

L'incidence des carcinomes mammaires chez des rats ChR-CD ayant ingéré dans leur ration 0 ou 1 000 p.p.m. (0,1 % p/p) de 3,3'-dichlorobenzidine pour des périodes allant jusqu'à 488 jours était de 3/44 et 26/44, et de 0/44 et 7/44 chez les femelles et les mâles, respectivement (Stula et coll., 1975). Chez des rats mâles, l'incidence de tumeurs de la glande de Zymbal était de 0/44 et de 8/44, et l'incidence de la leucémie myéloïde était de 2/44 et de 9/44 chez les témoins et les animaux exposés à la 3,3'-dichlorobenzidine, respectivement.

Stula et coll. (1978) ont administré à six chiennes beagle de la 3,3'-dichlorobenzidine (100 mg dans des capsules de gélatine) 3 fois par semaine pendant 6 semaines, et ensuite 5 fois par semaine pendant des durées atteignant 7,1 années (la dose moyenne pour tous les animaux exposés était d'environ 10,4 mg/kg p.c./exposition). Le groupe témoin comptait six animaux non exposés (animaux témoins) qui ont été sacrifiés entre 8,3 et 9,0 années après le début de l'étude. L'incidence des carcinomes de la vessie et des tumeurs hépatocellulaires chez les animaux exposés (qui avaient survécu plus de 6,6 années) était de 5/5 et 4/5, respectivement. On n'a trouvé aucune tumeur du foie ou de la vessie chez les animaux non exposés (animaux témoins), bien que l'incidence des carcinomes mammaires ait été de 4/6 chez ceux-ci (résultat attribué à l'âge plus avancé des animaux témoins, plutôt qu'à un effet lié à la 3,3'-dichlorobenzidine) [Stula et coll., 1978].

Dans la première étude répertoriée sur la cancérogénicité de la 3,3'-dichlorobenzidine chez les rats, on a observé des tumeurs (dans les glandes mammaires et de Zymbal, la vessie et le système hématopoïétique) chez 79 % des animaux (soit 23 sur 29 rats Rappolovo mâles et femelles) ayant survécu au moment (non indiqué) de la détection des premières tumeurs, après l'administration d'une ration contenant de la 3,3'-dichlorobenzidine (0,5 à 1,0 mL d'une solution à 4,4 %), 6 jours par semaine pendant 12 mois; on n'a détecté aucune tumeur dans un groupe témoin de 130 animaux (Pliss, 1959). Pliss (1963) a subséquemment indiqué que 86 % des rats Rappolovo (nombre non précisé) ayant reçu une quantité non clairement précisée de 3,3'-dichlorobenzidine dans leur ration pendant 10 à 13 mois avaient développé des tumeurs (dans les os, les glandes mammaires, la vessie, «etc.»), tandis qu'un seul des 50 rats composant le groupe témoin avait développé une tumeur. Les études de Pliss (1959; 1963) étaient toutefois limitées par des protocoles inadéquats (par exemple, de petits groupes et l'absence de groupes témoins appropriés) et une présentation incomplète des données.

Chez des souris mâles ICR/JCI ayant ingéré dans leur ration de 0 à 0,1 % (p/p) [1 000 p.p.m.] de 3,3'-dichlorobenzidine pendant 12 mois, l'incidence d'«hépatomes» était de 2/21 et de 18/18 ($p < 0,001$) chez les animaux témoins et chez les animaux exposés à la 3,3'-dichlorobenzidine, respectivement (Osanai, 1976). Dans la première étude répertoriée sur la cancérogénicité de la 3,3'-dichlorobenzidine chez les souris, on avait fait ingérer cette substance (0,1 mL d'une solution à 1,1 %) à des souris mâles et femelles de souche D dans leur ration, pendant 10 mois. Parmi les 18 animaux ayant survécu jusqu'au moment de l'apparition des premières tumeurs (c'est-à-dire après 18,5 mois), 2 animaux présentaient des hépatomes et 2 des hémangiomes; toutefois, cette étude ne donnait pas d'information sur la nature d'un groupe approprié de témoins, ni sur les résultats obtenus (Pliss, 1959).

Saffiotti et coll. (1967) n'ont rapporté aucun effet cancérogène ou histopathologique sur la vessie de hamsters Syrian Golden mâles et femelles ayant ingéré une nourriture contenant 0,1 % (p/p) [1 000 p.p.m.] de 3,3'-dichlorobenzidine (qualité technique; 40 % de dichlorhydrate et 60 % de base libre) pendant toute leur vie, par rapport à des témoins non exposés. Dans une étude subséquente, Sellakumar et coll. (1969) ont toutefois indiqué que l'ingestion de 3,3'-dichlorobenzidine, à raison de 0,3 % (p/p) [3 000 p.p.m.], par des hamsters mâles et femelles dans leur ration «ait induit 4 carcinomes de type transitionnel dans la vessie, certaines tumeurs dans les cellules hépatiques et des tumeurs cholangiomateuses, ainsi qu'une cholangite intrahépatique obstructive (diffuse et chronique) [63 %]», bien que ces auteurs aient présenté peu d'information additionnelle. On n'a observé aucun signe d'effet histopathologique dans le foie ou la vessie de rats Wistar mâles ($n = 18$), après qu'ils eurent ingéré dans leur ration de 0 à 0,03 % (p/p) [300 p.p.m.] de 3,3'-dichlorobenzidine pendant 40 semaines (Tsuda

et coll., 1977). La taille réduite des groupes et les courtes périodes d'exposition limitent toutefois la portée de cette étude.

Les résultats de plusieurs études réalisées sur des cellules mammifères et bactériennes exposées *in vitro* et sur des animaux de laboratoire exposés *in vivo* ont permis de montrer de façon probante que la 3,3'-dichlorobenzidine est génotoxique. La 3,3'-dichlorobenzidine était mutagène (c'est-à-dire qu'il y avait augmentation de la fréquence de ses + -invertants) pour diverses souches de *Salmonella typhimurium*, en l'absence (Savard et Josephy, 1986; Lazear et coll., 1979; Messerly et coll., 1987; Garner et coll., 1975) ou en présence (Savard et Josephy, 1986; Lazear et coll., 1979; Messerly et coll., 1987; Reid et coll., 1984; Anderson et Styles, 1978; Garner et coll., 1975) d'activation métabolique. Iba et coll. (Iba, 1987; Iba et Thomas, 1988) ont conclu que plus de 50 % de l'activité mutagène de la 3,3'-dichlorobenzidine chez la souche TA98 de *Salmonella typhimurium* (incubée avec activation métabolique) dépendait de l'activité du cytochrome P₄₅₀. La fréquence de l'échange de chromatides soeurs dans les cellules B-Tymphoblastoïdes humaines augmentait après l'incubation *in vitro* avec la 3,3'-dichlorobenzidine (Shiraishi, 1986). De plus, la synthèse imprévue de l'ADN dans les cellules HeLa S3 a augmenté après exposition *in vitro* à la 3,3'-dichlorobenzidine (Martin et coll., 1978). On a indiqué que la 3,3'-dichlorobenzidine induisait des «transformations morphologiques» dans les cellules de l'embryon du rat (Freeman et coll., 1973). L'administration orale de 3,3'-dichlorobenzidine (1 000 mg/kg p.c.) à des souris ICR-SPF mâles augmentait la fréquence des cellules de la moelle avec des micronoyaux, par rapport aux animaux témoins ayant ingéré le véhicule seulement (Cihak et Vontorkova, 1987). L'administration orale de 3,3'-dichlorobenzidine (à raison de 500 ou 1 000 mg/kg p.c.) à des rats Alpk:AP mâles a augmenté la synthèse imprévue d'ADN dans les cellules du foie, par rapport à des animaux à qui on avait administré le véhicule seulement (Ashby et Mohammed, 1988).

La 3,3'-dichlorobenzidine peut affecter les embryons en croissance, d'après des études dans lesquelles on a observé une incidence accrue des «modifications hyperplasiques» dans des explants de rein prélevés sur des embryons exposés *in utero* à la 3,3'-dichlorobenzidine, par rapport aux embryons exposés *in utero* au véhicule seulement (Shabad et coll., 1972), ainsi qu'une incidence accrue (accroissement non indiqué) des «leucémies lymphoïdes» chez des souriceaux dont les mères avaient reçu cinq injections sous-cutanées de 3,3'-dichlorobenzidine pendant la dernière semaine de gestation (raison non précisée), par rapport aux animaux qui avaient reçu le véhicule seulement (Golub et coll., 1975; cité dans EPA des É.-U., 1988). Les données sur les effets neurotoxiques sont limitées à l'observation, par Stula et coll. (1978), de convulsions chez une chienne beagle; lorsqu'elle fut sacrifiée, l'examen histopathologique a permis de constater une légère dégénération neuronale. On n'a pas relevé d'autre information sur les effets de la 3,3'-dichlorobenzidine sur les animaux de laboratoire, en ce qui concerne les systèmes de reproduction, de croissance, neurologique et immunologique.

2.4.2 Êtres humains

Les données quantitatives sur la toxicité de la 3,3'-dichlorobenzidine pour les êtres humains portent seulement sur l'incidence des tumeurs ou de décès dus au cancer associé à l'exposition à la 3,3'-dichlorobenzidine, et proviennent de trois études restreintes dans lesquelles on a examiné la santé de travailleurs d'usine. On n'a observé aucune incidence accrue de décès dus au cancer de la vessie dans des études portant sur 109 (MacIntyre, 1975),

35 (Gadian, 1975) et 207 (Gerarde et Gerarde, 1974) travailleurs exposés à la 3,3'-dichlorobenzidine en milieu de travail.

2.4.3 Écotoxicologie

Il y a très peu de données sur la toxicité aiguë de la 3,3'-dichlorobenzidine pour les organismes aquatiques. Dutka et Kwan (1981) ont signalé une CI_{50} de 0,06 mg/L pour une bactérie lors d'un essai Microtox. Sikka et coll. (1978) ont signalé une $CL_{100-48\text{ h}}$ de 2 mg/L pour le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus* Raf.); après une exposition à 0,5 mg/L de 3,3'-dichlorobenzidine pendant 96 à 120 heures, la moitié du groupe exposé est mort. Kaiser (1992) a évalué la $CL_{50-96\text{ h}}$ à 3 mg/L pour la tête-de-boule (*Pimephales promelas*), à 3 mg/L pour la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) et à 1,5 mg/L pour l'ide mélanote (*Leuciscus idus melanotus*), d'après les relations entre la structure et l'activité.

On n'a relevé aucune information sur la toxicité de la 3,3'-dichlorobenzidine pour les mammifères sauvages, les organismes terrestres, les oiseaux ou le biote des sédiments et des sols.

3.0 Évaluation de la toxicité au sens de la LCPE

3.1 Alinéa 11a) - Environnement

Ce sont des bactéries, dans un essai Microtox, qui étaient l'espèce aquatique la plus sensible étudié ou ayant fait l'objet d'estimations. On a obtenu une CI_{50} de 0,06 mg/L. On n'a pas trouvé d'information indiquant la présence de 3,3'-dichlorobenzidine au Canada à de telles concentrations. Toutefois, cette valeur est environ $1,7 \times 10^{11}$ fois plus grande que la concentration prévue dans l'eau, selon un scénario du pire cas portant sur des rejets de cette substance dans le sud de l'Ontario ($3,44 \times 10^{-7}$ ng/L).

Par conséquent, à la lumière des données dont on dispose, la 3,3'-dichlorobenzidine n'est pas jugée «toxique» au sens de l'alinéa 11a) de la LCPE.

3.2 Alinéa 11b) - Environnement essentiel à la vie humaine

Vu la volatilité relativement faible de la 3,3'-dichlorobenzidine, son très faible temps de séjour et sa faible concentration dans l'atmosphère, on estime que cette substance n'intervient ni dans le réchauffement de la planète, ni dans l'amincissement de la couche d'ozone stratosphérique, ni dans la formation d'ozone troposphérique.

Par conséquent, à la lumière des données dont on dispose, la 3,3'-dichlorobenzidine n'est pas jugée «toxique» au sens de l'alinéa 11b) de la LCPE.

3.3 Alinéa 11c) - Effets sur la vie ou la santé humaine

Exposition de la population

D'après les concentrations prévues de 3,3'-dichlorobenzidine dans l'air, l'eau et les sols, ainsi que les doses estimées de ce composé absorbées par la population canadienne (DHM, 1992), on peut calculer la dose journalière probable de 3,3'-dichlorobenzidine absorbée par la population dans divers groupes d'âge. Par exemple, la dose totale de 3,3'-dichlorobenzidine absorbée par les adultes¹ (≥ 20 ans) est estimée à environ $7,4 \times 10^{-9}$ ng/kg p.c./jour. Pour les bébés² âgés jusqu'à 6 mois, soit le groupe le plus exposé sur la base du poids corporel, on a estimé que la dose totale de 3,3'-dichlorobenzidine, basée sur la concentration prévue de ce composé dans l'environnement, est de $3,6 \times 10^{-8}$ ng/kg p.c./jour.

Effets

Les études épidémiologiques sur la cancérogénicité de la 3,3'-dichlorobenzidine sont au nombre de trois et sont restreintes; elles ont porté sur la santé de personnes exposées à la 3,3'-dichlorobenzidine en milieu de travail (MacIntyre, 1975; Gadian, 1975; Gerarde et

1 Hypothèse : poids de 70 kg, débit ventilatoire de 23 m^3 , consommation d'eau de 1,5 L/jour, et consommation de sols de 20 mg/jour.

2 Hypothèse: poids de 7 kg, débit ventilatoire de 2 m^3 , consommation de lait maternisé (eau) de 750 mL/jour, et consommation de sols de 35 mg/jour.

Gerarde, 1974). Bien que ces études n'aient pas établi de lien entre l'exposition en milieu de travail à la 3,3'-dichlorobenzidine et une incidence accrue de tumeurs ou de décès dus au cancer, en raison de leur capacité limitée de détecter des effets (elles ont examiné de faibles populations de travailleurs exposés pendant des périodes courtes, c'est-à-dire moins de 16 ans) et en raison de restrictions méthodologiques, comme le manque de groupes témoins appropriés, on estime que l'information disponible est insuffisante pour pouvoir évaluer la cancérogénicité de la 3,3'-dichlorobenzidine chez les êtres humains.

On a démontré la cancérogénicité de la 3,3'-dichlorobenzidine pour les rats, les souris, les chiens et, probablement, pour les hamsters (Stula et coll., 1975; Osanal, 1976; Stula et coll., 1978; Pliss, 1959; 1963; Sellakumar et coll., 1969). Il y a lieu toutefois de noter que toutes ces études étaient d'une portée limitée, en raison des groupes restreints étudiés, des doses uniques employées, des périodes relativement courtes d'exposition et (ou), dans certains cas, de lacunes en matière d'analyse histopathologique et de présentation des données.

Comme on a démontré la cancérogénicité de la 3,3'-dichlorobenzidine pour plusieurs espèces animales, on a classé cette substance dans le groupe II («substance probablement cancérogène pour les êtres humains»), selon la classification mise au point afin d'établir la «toxicité» au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE (DHM, 1992). Ce classement de la 3,3'-dichlorobenzidine comme substance probablement cancérogène pour les êtres humains est étayé par des études qui ont démontré la génotoxicité de la 3,3'-dichlorobenzidine pour des bactéries et des cellules de mammifères, tant *in vitro* qu'*in vivo*. On croit que les effets génotoxiques de la 3,3'-dichlorobenzidine dépendent de la formation d'intermédiaires N-oxygénés fort réactifs à la suite d'une oxydation par le biais du cytochrome P₄₅₀ hépatique (Iba, 1990; Iba et Thomas, 1988).

Pour ce type de substance, on compare, lorsque les données le permettent, la dose totale estimée qu'absorbe la population canadienne avec les estimations quantitatives du pouvoir cancérogène afin d'en déterminer les risques et d'orienter l'établissement des autres mesures à prendre (c'est-à-dire analyser les mesures qui permettraient de réduire l'exposition) au sens de la Loi. On a calculé le pouvoir cancérogène (TD_{0,05}) de la 3,3'-dichlorobenzidine en se basant sur l'incidence accrue de tumeurs mammaires («fibroadénomes» et adénomes combinés chez les mâles et les femelles), de la leucémie myéloïde (mâles) et de carcinomes de la glande de Zymbale (mâles) chez des rats ChR-Cd ayant ingéré de la 3,3'-dichlorobenzidine dans leur ration, dans l'étude réalisée par Stula et coll. (1975). On a jugé que cette étude était la plus appropriée pour l'évaluation quantitative, en raison de l'importance numérique (n = 50) des groupes d'étude qui étaient relativement nombreux par rapport aux autres études publiées, et parce que le protocole et les résultats étaient, de façon relative, adéquatement documentés. On doit toutefois indiquer que, dans cette étude, on avait administré une dose unique et que la période d'exposition était inférieure à deux ans (jusqu'à 488 jours).

D'après l'étude de Stula et coll. (1975) menée sur des rats, les DT_{0,05}s calculées par interpolation linéaire, comportant une correction poids vif/surface (vu la non-identification du ou des métabolites actifs) et une correction pour une exposition de moins de deux ans, sont comprises entre 0,74 et 1,4 mg/kg p.c./jour. Les indices calculés d'exposition/cancérogénicité pour la tranche d'âge la plus exposée, d'après le poids corporel et les concentrations prévues dans l'environnement, sont compris entre 2,6 x 10⁻¹⁴ et 4,9 x 10⁻¹⁴ (soit une valeur de 3,6 x 10⁻⁸ ng/kg p.c./jour divisée par 0,74 à 1,4 mg/kg p.c./jour). On considère donc que la priorité

concernant les mesures à prendre (c'est-à-dire analyse des mesures qui permettraient de réduire l'exposition) est très faible.

La 3,3'-dichlorobenzidine est classée comme «substance cancérogène probable» pour les êtres humains et est donc jugée «toxique» au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE.

Cette décision est conforme à l'objectif selon lequel on devrait réduire autant que possible l'exposition aux toxiques sans seuil, et elle élimine la nécessité d'établir un niveau «minimal» de risque pour déterminer si une substance est «toxique» au sens de la LCPE.

3.4 Conclusion

À la lumière des données dont on dispose, la 3,3'-dichlorobenzidine n'est pas jugée «toxique» au sens des alinéas 11a) et 11b) de la LCPE, mais elle l'est au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE.

4.0 Recommandations pour la recherche

Bien qu'il y ait un certain nombre de lacunes dans les données sur les effets de la 3,3'-dichlorobenzidine sur l'environnement et la santé humaine, on estime que les recherches additionnelles sur la 3,3'-dichlorobenzidine ne sont pas prioritaires, en raison de la faible exposition du biote et de la population canadienne à cette substance.

5.0 Bibliographie

- Anderson, D. et J.A. Styles, «The bacterial mutation test», *Br. J. Cancer*, n° 37, 1978, p.924-930.
- Appleton, H.T. et H.C. Sikka, «Accumulation, elimination and metabolism of dichlorobenzidine in the bluegill sunfish», *Environ. Sci. Technol.*, n° 14, 1980, p.50-54.
- Ashby, J. et R. Mohammed, «UDS activity in the rat liver of the human carcinogens benzidine and 4-aminobiphenyl, and the rodent carcinogens 3,3'-dichlorobenzidine and Direck Black 38», *Mutagenesis*, n° 3, 1988, p.69-71.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), *Toxicological Profile for 3,3'-Dichlorobenzidine*, U.S. Public Health Service (PB90-168691), 1989, 65 p.
- 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.
- Belman, S., W. Troll, G. Teebor et F. Mukai, «The carcinogenic and mutagenic properties of N-hydroxy-aminonaphthalenes», *Cancer Res.*, n° 28, 1968, p.535-542.
- Birner, G., W. Albrecht et H.-G. Neuman, «Biomonitoring of aromatic amines III: hemoglobing binding of benzidine and benzidine congeners», *Arch. Toxicol.*, n° 64, 1990, p.97-102.
- Boyd, S.A., C.-W. Kao et J.M. Suflika, «Fate of 3,3'-dichlorobenzidine in soil: persistence and binding», *Environ. Toxicol. Chem.*, n° 3, 1984, p. 201-208.
- Brown, D. et P. Laboureur, «The aerobic biodegradability of primary aromatic amines», *Chemosphere*, n° 12, 1983, p. 405-414.
- Budavari, S., éd., *The Merck Index*, Merck and Co., Rahway, New Jersey, 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. Volume II: halogenated aliphatic hydrocarbons, halogenated ethers, monocyclic aromatics, phthalate esters, polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrosamines and miscellaneous compounds*, Washington, D.C., Environmental Protection Agency des É.-U. (EPA-440/4-79-029b), 1979.
- Chung, D.Y. et S.A. Boyd, «Mobility of sludge-borne 3,3'-dichlorobenzidine in soil columns», *J. Environ. Qual.*, n° 16, 1987, p. 147-151.
- Cihak, R. et M. Vontorkova, «Benzidine and 3,3'-dichlorobenzidine (DCB) induce micronuclei in the bone marrow and the fetal liver of mice after gavage», *Carcinogenesis*, n° 2, 1987, p. 276-269.

- CIRC (Centre international de recherche sur le cancer), *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Some Industrial Chemicals and Dyestuffs*, vol. 29, Lyon, France, 1982, p. 239-256.
- Croy, R.G. et E. DeVoto, *3,3'-Dichlorobenzidine: A Review of Environmental Behavior and Health Effects*, préparé pour la Section des substances prioritaires, Direction de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada, Ottawa, 1990 (inédit).
- Demirjian, Y.A., A.M. Joshi et T.R. Westman, «Fate of organic compounds in land application of contaminated municipal sludge», *J. Water Pollut. Contr. Fed.*, n° 59, 1987, p. 32-38.
- DMH (Direction de l'hygiène du milieu), *Approach for the Determination of "Toxic" under Paragraph 11(c) of the Canadian Environmental Protection Act*, Bureau des dangers des produits chimiques, Direction de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada, Ottawa, 1992 (inédit).
- Dutka, B.J. et K.K. Kwan, «Comparison of three microbial toxicity screening tests with the Microtox test», *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, n° 27, 1981, p. 753-757.
- Environnement Canada, «Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Avis concernant certaines substances aromatiques aminées et leurs sels», *Gazette du Canada*, Partie I, Imprimeur de la Reine pour le Canada, Ottawa, 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. Resultats préliminaires concernant l'avis sur les substances aromatiques aminées*, Section de l'utilisation des produits, Direction des produits chimiques commerciaux, Protection de l'environnement, Hull (Québec), le 18 novembre 1991, 1991b.
- Environnement Canada, *Surveys conducted pursuant to the Environmental Contaminants Act*, Direction des produits chimiques, Hull (Québec), 1980.
- EPA des É.-U. (Environmental Protection Agency des États-Unis), *Ambient Water Quality Criteria for Dichlorobenzidine*, Office of Water Regulations and Standards, Environmental Protection Agency des É.-U. (PB81-117517), 1980.
- EPA des É.-U. (Environmental Protection Agency des États-Unis), *Health and Environmental Effects Document for 3,3'-Dichlorobenzidine*, Environmental Criteria and Assessment Office, Environmental Protection Agency des É.-U. (ECAO-CIN-GO34), 1988.
- EPA des É.-U. (Environmental Protection Agency des États-Unis), *Toxic Chemical Release Inventory*, Washington, D.C., 1990.
- Ferber, K.H., «Benzidine and related biphenyldiamines», dans Mark, H.F., D.F. Othmer, C.G. Overberger et G.T. Seaborg, éd., *Kirk- Othmer Encyclopaedia of Chemical Technology*, 3^e édition, vol. 3, John Wiley and Sons, 1978, p. 772-777.

- Freeman, A.E., E.K. Weisburger, J.H. Weisburger, R.G. Wolford, J.M. Maryak et R.J. Huebner, «Transformation of cell cultures as an indication of the carcinogenic potential of chemicals», *J. Natl. Cancer Inst.*, n° 51, 1973, p. 799-808.
- Freitag, D., L. Balihorn, 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 ¹⁴C-labelled chemicals», *Chemosphere*, n° 14, 1985, p. 1589-1616.
- Gadian, T., «Carcinogens in industry, with special reference to dichlorobenzidine», *Chem. Ind.*, n° 4, 1975, p. 821-831.
- Garner, R.C., A.L. Walpole et F.L. Rose, «Testing of some benzidine analogues for microsomal activation to bacterial mutagens», *Cancer Lett.*, n° 1, 1975, p. 3942.
- Gerarde, H.W. et D.F. Gerarde, «Industrial experience with 3,3'-dichlorobenzidine: An epidemiological study of a chemical manufacturing plant», *J. Occup. Med.*, n° 16, 1974, p. 322-344.
- Ghosal, A. et M.M. Iba, «In vivo binding of 3,3'-dichlorobenzidine to rat and mouse tissue DNA», *Cancer Lett.*, n° 53, 1990, p. 197-204.
- 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.
- Howard, P.H., *Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals, Volume I. Large Production and Priority Pollutants*, Lewis Publishers, Chelsea, Michigan, 1989.
- Hsu, R.S. et H.C. Sikka, «Disposition of 3,3'-dichlorobenzidine in the rat», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, n° 64, 1982, p. 306-316.
- Iba, M.M., «Activation of 3,3'-dichlorobenzidine: Enzymic basis and toxicological consequences», *Drug Metabol Rev.*, n° 21, 1990, p. 377-400.
- Iba, M.M., «Comparative activation of 3,3'-dichlorobenzidine and related benzidines to mutagens in *Salmonella typhimurium* assays by hepatic S9 and microsomes from rats pretreated with different inducers of cytochrome P-450», *Mutat. Res.*, n° 182, 1987, p. 231-241.
- Iba, M.M. et B. Lang, «Stimulation of the conjugation of lipid dienes in hepatic microsomes by 3,3'-dichlorobenzidine», *Biochem. Pharmacol.*, n° 37, 1988, p. 781-791.
- Iba, M.M. et P.E. Thomas, «Activation of 3,3'-dichlorobenzidine in rat liver microsomes to mutagens: involvement of cytochrome P-450d», *Carcinogenesis*, n° 9, 1988, p. 717-723.

- Iba, M.M., B. Lang, P.E. Thomas et A. Ghosal, «Covalent interaction of 3,3'-dichlorobenzidine with hepatic lipids», *Biochem. Pharmacol.*, n° 40, 1990, p. 581-587.
- Kaiser, K.L.E., communication personnelle, Institut national de recherche sur les eaux, Environnement Canada, Burlington (Ontario), le 5 juin 1992.
- Korenman, I.M. et B.A. Nikolaev, «Determination of the protonation constants of weak diacidic bases by an extraction method», *Zh. Phys. Chem.*, n° 48, 1974, p. 2545-2549.
- Lazear, E.J., J.G. Shaddock, P.R. Barren et S.C. Louie, «The mutagenicity of some of the proposed metabolites of Direck Black 38 and Pigment Yellow 12 in the *Salmonella Typhimurium* assay system», *Toxicol. Lett.*, n° 4, 1979, p. 519-525.
- 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*, Washington, D.C., Environmental Protection Agency des É.-U. (EPA 440/4-81-014), 1982.
- MacIntyre, I., «Experience of tumours in a British plant handling 3,3'-dichlorobenzidine», *J. Occup. Med.*, n° 17 1075, p. 23-26.
- Mackay, D. et S. Paterson, «Evaluating tile multimedia fate of organic chemicals: a level III fugacity model», *Environ. Sci. Technol.*, n° 25, 1991, p. 427-436.
- Martin, C.N., A.C. McDermid et R.C. Garner, «Testing of known carcinogens and non-carcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis», *Cancer Res.*, n° 38, 1978, p. 2621-2627.
- Messerly, E.A., J.E. Fekete, D.R. Wade et J.E. Sinsheimer, «Structure-mutagenicity relationships of benzidine analogues», *Environ. Mol. Mutagen.*, n° 10, 1987, p. 263-274.
- Mill, T. et W. Mabey, «Photochemical transformations», *Environ. Exposure Chem.*, n° 1, 1985, p. 175-216.
- Osanai, H., «An experimental study on hepatoma caused by aromatic amines», *J. Sci. Labour*, n° 52, 1976, p.179-201 [japonais].
- Pliss, G.B., «Dichlorobenzidine as a blastomogenic agent», *Vopr. Onkol.*, n° 5, 1959, p. 524-533 [russe].
- Pliss, G.B., «On some regular relationships between carcinogenicity of aminodiphenyl derivatives and the structure of substances», *Acta Unio. Int. Cancrum*, n° 19, 1963, p. 499-501.
- Reid, T.M., C.Y. Wang, C.M. King et K.C. Morton, «Mutagenicity of some benzidine congeners and their N-acetylated and N,N'-diacetylated derivatives in different strains of *Salmonella typhimurium*», *Environ. Mutagen.*, n° 6, 1984, p. 145-151.

- Saffiotti, U., F. Cefis, R. Montessano et A.R. Sellakumar, «Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines», dans Deichman, W.B., et K.F. Lampe, éd., *Bladder Cancer, A Symposium*, Aesculapis Publishing Co., Birmingham, Alabama, 1967, p.129-135.
- Savard, S. et P.D. Josephy, «Synthesis and mutagenicity of 3,3'-dihalogenated benzidines», *Carcinogenesis*, n° 7, 1986, p. 1239-1241.
- Sellakumar, A.R., R. Montessano et U. Saffiotti, «Aromatic amines carcinogenicity in hamsters», *Proc. Am. Assoc. Cancer. Res.*, n° 10, 1969, p.78 (résumé).
- Shabad, L.M., J.D. Sorokina, N.I. Golub et S.P. Bogovski, «Transplacental effect of some chemical compounds on organ cultures of embryonic tissue», *Cancer Res.*, n° 32, 1972, p. 617-627.
- Shiraishi, Y., «Hypersensitive character of Bloom syndrome B-lymphoblastoid cell lines usable for sensitive carcinogen detection», *Mutat. Res.*, n° 175, 1986, p. 179-187.
- Sikka, H.C., H.T. Appleton et S. Banerjee, *Fate of 3,3'-dichlorobenzidine in aquatic environments*, Athens, Géorgie, Environmental Research Laboratory, Environmental Protection Agency des É.-U. (EPA 600/3-78-068), 1978, 50 p. et plus.
- Staples, C.A., A.F. Werner et T.J. Hoogheem, «Assessment of priority pollutant concentrations in the United States using STORET database», *Environ. Toxicol. Chem.*, n° 4, 1985, p. 131-142.
- Statistique Canada, *Données sur les importations de matières premières pour différentes années*, Ottawa, 1990.
- Stula, E.F., H. Sherman, J.A. Zapp et J.W. Clayton, «Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline)», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, n° 31, 1975, p. 159-176.
- Stula, E.F., J.R. Barnes, H. Sherman, C.F. Reinnardt et J.A. Zapp, «Liver and urinary bladder tumors in dogs from 3,3'-dichlorobenzidine», *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, n° 1, 1978, p. 475-490.
- 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) présenté à l'Environmental Protection Agency des É.-U., Washington, D.C., Office of Toxic Substances, 1989, p. 261-262.
- Tanaka, K., «Urinary metabolites of 3,3'-dichlorobenzidine and their mutagenicity», *Jpn. J. Ind. Health*, n° 23, 1981, p. 426-427

Thomas, R.G., «Volatilization», dans Lyman, W.J., W.F. Reehl et D.H. Rosenblan, éd., *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*, McGraw-Hill Book Co., New York, 1982.

Tsuda, H., Y. Miyata, G. Murasaki, H. Kinoshita, S. Fukushima et N. Ito, «Synergistic effect of urinary bladder carcinogenesis in rats treated with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine, N- [4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide, N-2-fluorenylacetylamide and 3,3'-dichlorobenzidine», *Gann*, n° 68, 1977, p. 183-192.