

Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999

Rapport de suivi sur une substance de la LSIP1 pour laquelle il n'existait pas suffisamment de données permettant de déterminer si elle était «toxique» pour la santé humaine

Aniline

octobre 2002

TABLE DES MATIÈRES

SYNOPSIS.....	5
1.0 INTRODUCTION.....	6
2.0 RÉSUMÉ DE L'ÉVALUATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE QUE POSE L'ANILINE, EFFECTUÉE EN VERTU DE LA LCPE 1988 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES JUSQU'EN JUIN 1993) (GOUVERNEMENT DU CANADA, 1994)	6
3.0 ANALYSE SUBSÉQUENTE À LA LSIP1 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES ENTRE JUIN 1993 ET DÉCEMBRE 2000)	8
3.1 PRODUCTION, IMPORTATION, UTILISATION ET REJET	8
3.2 EXPOSITION DE LA POPULATION.....	8
3.3 CARACTÉRISATION DU DANGER ET ANALYSES DOSE-RÉPONSE.....	9
3.3.1 <i>Caractérisation du danger</i>	9
3.3.2 <i>Analyses dose-réponse</i>	10
3.3.2.1 Exposition par voie orale	10
3.3.2.2 Exposition par inhalation	11
3.4 CARACTÉRISATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE ET CONCLUSIONS	11
3.5 INCERTITUDES ET DEGRÉ DE CONFIANCE LIÉS À LA CARACTÉRISATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE.....	12
3.6 MESURES DE SUIVI.....	12
4.0 BIBLIOGRAPHIE.....	13
ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE — NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS POUR L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » POUR LA SANTÉ HUMAINE AU SENS DE L'ALINÉA 64C) DE LA LCPE 1999	21
 LISTE DES TABLEAUX	
TABLEAU 1: ESTIMATIONS DANS LE PIRE CAS DE L'ABSORPTION JOURNALIÈRE TOTALE D'ANILINE PAR LA POPULATION GÉNÉRALE DU CANADA	19
TABLEAU 2: DOSES TUMORIGÈNES (DT ₀₅ ET LDT ₀₅) D'ANILINE FONDÉES SUR L'INCIDENCE DE TUMEURS DANS LA RATE DE RATS MÂLES CD-F (CIIT, 1982)	21
 LISTE DES FIGURES	
FIGURE 1: ESTIMATIONS DU POTENTIEL CANCÉROGÈNE (DT ₀₅) FONDÉES SUR LES TUMEURS DE LA RATE CHEZ LES RATS	17

LISTE DES ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

CAS	Chemical Abstracts Service
LCPE 1988	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i>
LCPE 1999	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999</i>
kg p.c.	kilogrammes de poids corporel
K _{oe}	coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
DME	dose minimale avec effet observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
LSIP1	première Liste des substances d'intérêt prioritaire
TD ₀₅	dose correspondant à une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs
DJA	dose journalière acceptable
LDT ₀₅	limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la DT ₀₅

SYNOPSIS

Bien que l'aniline ne soit pas produite au Canada, l'aniline et le chlorhydrate d'aniline sont importés surtout en vue de leur utilisation comme intermédiaires dans la fabrication de produits chimiques pour la synthèse du caoutchouc et des polymères. Il est probable que les importations diminueront à mesure que d'autres substances remplaceront l'aniline.

L'aniline a été inscrite sur la première Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP1) publiée en vertu de la LCPE 1988 afin d'évaluer le risque qu'elle peut poser pour l'environnement et la santé humaine. Tel qu'indiqué dans le Rapport d'évaluation publié en 1994, les données pertinentes relevées avant juin 1993 ont été jugées insuffisantes pour déterminer si l'aniline était « toxique » pour la santé humaine au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE 1988.

Des données limitées sur l'estimation de l'exposition de la population du Canada ont été disponibles après la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1 et avant décembre 2000. Toutefois, comme la plupart d'entre elles ont été jugées semi-quantitatives, ces données ne peuvent servir qu'à établir les valeurs limitantes supérieures de l'exposition de la population générale. Ces valeurs incertaines sont supérieures à la dose journalière acceptable.

Selon les données limitées qui sont disponibles, il est proposé qu'il existe des raisons de suspecter que l'aniline est « toxique » sur le plan de la santé humaine.

De nouveaux renseignements appliqués à l'estimation de l'exposition permettraient de formuler des conclusions mieux arrêtées en vertu de la LCPE. Par conséquent, les entreprises faisant usage de l'aniline sont priées de se faire connaître et de fournir les données pertinentes à une évaluation plus complète et à la formulation d'une conclusion plus certaine concernant la toxicité de cette substance ou la décision de considérer qu'elle n'est pas toxique. **Il est proposé que, faute de recevoir des renseignements pertinents, les ministres de l'Environnement et de la Santé considèrent que cette substance est « toxique » au sens de l'alinéa 64(c) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999.**

1.0 INTRODUCTION

Une Introduction commune décrivant la façon dont a été préparée la mise à jour des Rapports d'évaluation des sept substances (y compris l'aniline) figurant sur la première Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP1) et pour lesquelles les données ont été jugées insuffisantes pour déterminer si elles étaient « toxiques » pour la santé humaine au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1988* (LCPE 1988) est affichée sur tous les sites Web où les Rapports d'évaluation paraissent.¹

La stratégie de recherche bibliographique employée pour relever les nouvelles données critiques (y compris l'activité commerciale au Canada, l'exposition humaine et les effets) sur l'aniline est présentée dans l'Annexe A du présent Rapport d'évaluation. Seules les données utiles acquises avant décembre 2000 ont été prises en compte pour déterminer si l'aniline était « toxique » pour la santé humaine au sens de l'alinéa 64c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* (LCPE 1999).²

2.0 RÉSUMÉ DE L'ÉVALUATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE QUE POSE L'ANILINE, EFFECTUÉE EN VERTU DE LA LCPE 1988 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES JUSQU'EN JUIN 1993) (GOUVERNEMENT DU CANADA, 1994)

Au moment de la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1, l'aniline (numéro de registre du Chemical Abstracts Service [CAS]: 62-53-3; C₆H₇N) n'était pas produite au Canada. L'aniline et le chlorhydrate d'aniline étaient importés surtout en raison de leur utilisation comme intermédiaires dans la fabrication de produits chimiques pour la synthèse du caoutchouc et des polymères, mais on s'attendait à ce que les importations diminuent à mesure que l'aniline serait remplacée par d'autres substances. Les rejets d'aniline dans l'environnement canadien pendant les diverses étapes du cycle de vie commercial de cette substance s'élevaient à 1,1 tonne par année, mais on ne prévoyait pas qu'elle persiste. Aux États-Unis, l'aniline était utilisée dans l'industrie agricole, pharmaceutique, des colorants et des produits chimiques pour la photographie, y compris la fabrication des sulfamides, de l'acétanilide, des édulcorants, de l'hydroquinone, des azurants optiques, des résines, des pâtes à marquer, des parfums et des polissages à chaussures. Des dérivés de l'aniline étaient aussi employés aux États-Unis comme herbicides, fongicides, insecticides, répulsifs et défoliants.

Il n'existait pas de données sur les concentrations d'aniline dans le principal milieu d'exposition de la population générale du Canada. On a plutôt calculé des valeurs déterministes de la dose journalière moyenne en se fondant sur les données de surveillance (limitées)

¹ Voir « Introduction aux Rapports d'évaluation visant à réexaminer les substances de la LSIP1 pour lesquelles il n'existait pas suffisamment de données permettant de juger si elles étaient « toxiques » pour la santé humaine (alinéa 11c) de la LCPE 1988; alinéa 64c) de la LCPE 1999) » au site Web suivant : http://www.ec.gc.ca/substances/ese/fre/pesip/lcip1_IIC.cfm ou <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/lcip1.htm>

² L'impact potentiel d'études additionnelles de surveillance dirigé par Santé Canada (2002) ont aussi été considérés.

mentionnées pour l'air ambiant aux États-Unis, les aliments en Allemagne et la fumée de cigarette principale, de même que sur le fait que l'aniline n'ait pas été détectée dans l'eau potable de la province de Québec. On n'a pas relevé de données sur les concentrations d'aniline dans le lait maternel, l'air intérieur ou le sol au Canada (ou ailleurs).

Ces chiffres concernant l'absorption, qui étaient principalement fondés sur des données antérieures provenant d'autres pays, différaient d'environ sept ordres de grandeur de ceux obtenus au moyen de modèles de fugacité de niveau III des concentrations dans l'air, l'eau et le sol du sud de l'Ontario. Ces dernières valeurs étaient fondées sur des données plus utiles pour l'estimation de l'exposition de la population canadienne à l'aniline, y compris les quantités importées au Canada (en 1989) et les rejets estimés dans le sud de l'Ontario, bien que les chiffres obtenus par modélisation soient beaucoup moins sûrs que les données de surveillance.

Au moment de la publication du Rapport d'évaluation de l'aniline rédigé en vertu de la LCPE 1988, les études épidémiologiques existantes portant sur les humains étaient insuffisantes pour déterminer la cancérogénicité de l'aniline. Les études de toxicité chronique pour des espèces expérimentales indiquaient que l'aniline, à des doses élevées, provoquait des tumeurs de la rate chez les rats mâles (mais non femelles); des tumeurs de ce genre n'ont pas été observées chez les souris mâles ou femelles. Dans les deux essais biologiques de cancérogénicité les plus poussés, les variations interspécifiques et reliées au sexe dans la réaction concordaient avec l'augmentation chez les souris, comparativement aux rats, du métabolisme de l'aniline par les processus de détoxification, la saturation de ce processus chez les rats à des doses plus élevées et les différences reliées au sexe observées dans le métabolisme. L'incidence accrue des tumeurs de la rate chez les rats mâles (à des doses pouvant saturer le processus de détoxification) a été associée à l'endommagement des cellules. On a donc pensé que l'induction de ces tumeurs pouvait résulter de la prolifération cellulaire accrue liée à l'endommagement des cellules causé par l'accumulation d'érythrocytes endommagés dans ce tissu. Les données sur la génotoxicité de l'aniline étaient contradictoires, mais compatibles avec cette hypothèse étant donné que cette substance n'avait pas été génotoxique dans la rate, bien que cette observation ait été fondée sur des données limitées.

Une dose journalière acceptable (DJA) (la dose à laquelle on croit qu'une personne peut être exposée quotidiennement pendant toute sa vie sans subir d'effets nocifs) de 1,4 µg/kg p.c. par jour a donc été calculée pour les effets non néoplasiques. Cette valeur était fondée sur la dose minimale d'aniline (dose minimale avec effet nocif observé [DMENO] = 7,2 mg/kg p.c. par jour) à laquelle des effets nocifs avaient été observés (augmentation de l'hémoglobine de la rate, de la formation de lymphocytes ailleurs que dans la moelle osseuse et de la congestion chez des rats mâles CD-F) dans la seule étude à long terme utilisant des animaux où un nombre convenable de paramètres avaient été examinés (CIIT, 1982); cette DMENO a été divisée par un facteur d'incertitude de 5000 (10 pour la variation intraspécifique, 10 pour la variation interspécifique, 10 pour l'utilisation d'une DMENO au lieu d'une dose sans effet nocif observé [DSENO], 5 pour la preuve limitée de cancérogénicité). À des fins de comparaison, cette valeur de la DJA est semblable à celle qui pourrait être calculée (4,2 µg/kg p.c. par jour) à partir des résultats d'une étude clinique (limitée) sur la formation de méthémoglobine chez des volontaires exposés par ingestion (Jenkins *et al.*, 1972). On a jugé que cette dernière étude ne permettait pas de calculer une DJA puisqu'il s'agissait d'une recherche à court terme sur une gamme limitée d'effets biochimiques chez un très petit nombre de sujets.

En raison des estimations très incertaines de l'exposition à l'aniline, qui étaient fondées principalement sur des données antérieures provenant d'autres pays, et de leur différence considérable avec les valeurs obtenues par modélisation (fondamentalement plus incertaines, mais fondées sur des données plus pertinentes concernant l'importation et le rejet au Canada), il a été impossible de faire une comparaison valable avec la DJA.

Par conséquent, les données ont été jugées insuffisantes pour déterminer si l'aniline était « toxique » au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE 1988.

3.0 ANALYSE SUBSÉQUENTE À LA LSIP1 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES ENTRE JUIN 1993 ET DÉCEMBRE 2000)

3.1 Production, importation, utilisation et rejet

L'aniline n'est pas encore fabriquée au Canada et son importation a diminué (de 0,9 kilotonne en 1985 à 0,04 kilotonne en 1999), surtout en raison de son remplacement par d'autres produits chimiques dans la fabrication du caoutchouc. La quantité d'aniline dont on prévoit qu'elle sera importée au Canada en 2002 est de 0,03 kilotonne (CIS, 2001). Actuellement, le seul important acheteur d'aniline au Canada est la Uniroyal Chemical Company, d'Elmira, en Ontario, qui se sert de ce composé surtout pour la recherche et le développement (CIS, 2001).

D'après les plus récentes données de l'Inventaire national des rejets de polluants (Environnement Canada, 2000a), en 1998, 0,3 tonne d'aniline a été rejetée dans l'air au Canada (sous forme d'émissions fugitives) par Dupont Canada Inc. en Ontario, tandis que 2,9 tonnes ont été éliminées (surtout par injection souterraine) par la Uniroyal Chemical Company, en Ontario.

L'aniline n'a pas été enregistrée comme ingrédient actif ou composant des produits antiparasitaires du Canada, mais un dérivé de cette substance (le bleu acide no. 25, aniline) est actuellement utilisé dans deux produits homologués (Santé Canada, 2000). L'aniline entre dans la composition de plusieurs herbicides agricoles (p. ex., le Fenuron, la Protham et le Siduron) employés aux États-Unis, en Europe de l'Ouest et au Japon (OCDE, 2000).

3.2 Exposition de la population

Les données récentes sur l'estimation de l'exposition de la population générale du Canada à l'aniline sont limitées. Elles comprennent les résultats des analyses d'un échantillon composite³ provenant de 757 maisons unifamiliales choisies au hasard partout au Canada, pour lesquelles la

³ Des parties aliquotes d'extraits d'échantillons d'air prélevés pendant 24 heures dans chaque résidence, qui avaient été stockés pendant une période de 6 à 18 mois, ont été réunies pour former un échantillon composite d'exposition. Le pourcentage de récupération de cet échantillon n'était que de 2 %. La concentration moyenne mentionnée, qui était de 104 µg/m³, a été corrigée pour cette récupération de 2 %. Selon une étude récente de Santé Canada (2002) faisant appel à une meilleure méthodologie, mais pour laquelle nous ne disposons que de résultats préliminaires, les concentrations moyennes d'aniline dans l'air ambiant (n=24) variaient de 0,007 à 0,011 µg/m³. Les concentrations moyennes dans l'air à l'intérieur de résidences occupées par des fumeurs et des non-fumeurs et situées en zones urbaines et rurales de l'Ontario (n=69) variaient de 0,008 à 0,035 µg/m³.

récupération était piètre; la concentration moyenne mentionnée était de 104 µg/m³ (Otson *et al.*, 1994). En outre, on n'a pas décelé d'aniline (limite de détection de 0,3 mg/kg de poids sec) dans des échantillons de sol agricole prélevés dans neuf provinces du Canada, y compris des exploitations agricoles à culture intensive où des pesticides avaient été utilisés en grande quantité à plusieurs occasions (Webber et Wang, 1995). Dans de récentes études, l'aniline a été décelée à des concentrations variant de 0,05 à 5,2 ppb (µg/L) dans des échantillons (n = 31) de lait maternel provenant de femmes (fumeuses et non fumeuses) demeurant en Ontario; il n'y avait pas de différence significative de concentration entre les femmes qui fumaient et celles qui ne fumaient pas (DeBruin *et al.*, 1999). Les données de surveillance récentes qui ont été relevées au sujet des produits alimentaires se limitent aux résultats d'une étude sur le terrain (réalisée aux États-Unis) de l'absorption de contaminants organiques industriels par les cultures vivrières. Dans cette étude, l'aniline n'a pas été décelée (limite de détection de 4 mg/kg) dans le maïs, le chou ou les carottes cultivés dans un sol où des boues avaient été épandues (Webber *et al.*, 1994).

On n'a pas relevé de données sur la teneur en aniline des adhésifs, des colorants et du caoutchouc, qui peuvent contenir des quantités résiduelles de cette substance (OCDE, 2000).

Les méthodes d'évaluation de l'exposition ont évolué depuis la fin de l'évaluation de la LSIP1. Des estimations déterministes de l'absorption journalière totale d'aniline pour six groupes d'âge (par opposition à cinq groupes, précédemment) de la population du Canada, qui tiennent compte de ces améliorations (DHM, 1998), ainsi que les dernières données de surveillance mentionnées plus haut sont présentées dans le tableau 1. Les hypothèses qui sous-tendent ces estimations sont indiquées dans les notes au bas du tableau.

Les valeurs limitantes supérieures de l'absorption journalière totale d'aniline pour six groupes d'âge de la population générale varient entre 22 µg/kg p.c. par jour (pour les personnes âgées) et 85 µg/kg p.c. par jour (pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans).

3.3 Caractérisation du danger et analyses dose-réponse

3.3.1 Caractérisation du danger

Les données toxicologiques supplémentaires sur l'aniline ou le chlorhydrate d'aniline obtenues depuis la publication du rapport de l'évaluation de la LSIP1 (mais avant décembre 2000) comprennent notamment les résultats d'études de génotoxicité *in vivo* faisant état de l'altération de l'ADN dans des organes de rongeurs exposés à une seule dose orale (Sasaki *et al.*, 2000) et d'une augmentation du nombre de micronoyaux dans les érythrocytes de souris exposées par voie orale pendant 90 jours (Witt *et al.*, 2000). Les résultats d'études *in vitro* se sont avérés négatifs en ce qui a trait à l'induction de micronoyaux ou à la transformation de cellules embryonnaires chez le hamster syrien (Fritzenschaf *et al.*, 1993), de même que les effets mutagènes par essai Ames (Assman *et al.*, 1997; Chung *et al.*, 1995, 1996; Brennan and Schiestl, 1997) ou test *umu* (Oda *et al.*, 1995) chez *S. typhimurium*. Au contraire, des résultats positifs ont été obtenus pour l'induction de recombinaisons homologues interchromosomiques (Vogel et Nivard, 1993) et la non-disjonction (Munoz et Barnett, 1998) chez *Drosophila*, et l'apparition d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes du hamster chinois (Chung *et al.*, 1995, 1996), de micronoyaux dans les cellules pulmonaires du hamster chinois (Matsushima *et*

al., 1999) et de recombinaisons intrachromosomiques chez *S. cerevisiae* (Brennan et Schiestl, 1997).

Les données pertinentes chez l'humain se limitaient aux résultats d'études épidémiologiques (limitées) de travailleurs exposés à de l'aniline et à d'autres substances chimiques (Sorahan et Pope, 1993; Mikoczy *et al.*, 1996; Alguacil *et al.*, 2000; Sathiakumar et Deizell, 2000). Des analyses de données supplémentaires présentées dans une mise à jour récente de l'étude des cohortes de Sorahan et Pope (1993) font état de l'absence d'association entre la durée d'emploi dans un atelier d'aniline et un risque accru de cancer de la vessie chez des travailleurs affectés à la fabrication de produits chimiques. (Sorahan *et al.*, 2000).

Les autres études de toxicité par doses répétées réalisées chez des espèces expérimentales se limitent à une étude des effets subchroniques dans laquelle des rats mâles Sprague-Dawley ont été exposés à une seule concentration de chlorhydrate d'aniline dans l'eau pendant 90 jours (Khan *et al.*, 1993). Même si cette dernière étude a été jugée insuffisante pour caractériser l'exposition-réponse, ses résultats sont semblables à ceux d'autres études de toxicité à dose répétée où l'on a constaté que la rate était l'organe cible des effets toxicologiques de l'aniline.

3.3.2 Analyses dose-réponse

Comme il n'existait pas de récentes données toxicologiques critiques, les analyses dose-réponse ici présentées s'inspirent surtout de celles contenues dans le Rapport d'évaluation de la LSIP1 publié en vertu de la LCPE 1988. En outre, des estimations du pouvoir cancérogène ont été effectuées et elles concordent avec l'augmentation du poids de la preuve de génotoxicité.

3.3.2.1 Exposition par voie orale

Dans l'évaluation de l'aniline comme substance de la LSIP1, on a jugé que les lésions histopathologiques non néoplasiques dans la rate des rats (le rongeur le plus sensible) étaient le paramètre critique pour la caractérisation de la dose-réponse. Comme la cytotoxicité de l'aniline (reliée à la saturation du principal processus de détoxification) peut être le facteur déterminant crucial de la cancérogénicité de cette substance dans la rate des rats (mais non des souris) à des doses élevées, les mesures de la dose-réponse pour les effets non néoplasiques peuvent être suffisantes pour protéger contre les tumeurs, mais cette conclusion est incertaine.

Les données sur la caractérisation du mode d'induction des tumeurs sont limitées. Les résultats des études de génotoxicité sont ambigus, plusieurs essais récents *in vivo* ayant donné des résultats positifs. Les études *in vivo* portent à croire que l'aniline peut interagir directement avec l'ADN dans la rate des rats (mais non des souris), bien que la liaison avec l'ADN dans la rate est faible comparativement à celle dans d'autres tissus (McCarthy *et al.*, 1985). En raison de l'incertitude liée au mode d'induction des tumeurs, des mesures du potentiel cancérogène sont aussi présentées et comparées à celles pour les effets non cancérogènes et aux estimations révisées de l'exposition de la population du Canada.

Le potentiel cancérogène de l'aniline (DT₀₅, la dose correspondant à une augmentation de 5% de l'incidence des tumeurs par rapport aux témoins) a été calculé d'après l'incidence des tumeurs de la rate (sarcome du stroma, angiosarcome, fibrosarcome, ostéosarcome et sarcome

capsulaire) dans le groupe témoin et trois groupes de rats CD-F exposés dans leur alimentation à une quantité de chlorhydrate d'aniline variant entre 10 et 100 mg/kg p.c. par jour (7,2-71,9 mg d'aniline/kg p.c. par jour) pendant une période pouvant aller jusqu'à 104 semaines (CIIT, 1982). On a jugé que cette étude était la plus convenable pour l'évaluation quantitative de la DT_{05} parce qu'il s'agissait de la seule étude à long terme relevée où un nombre satisfaisant de paramètres avaient été examinés chez l'espèce de rongeurs la plus sensible. En outre, comparativement à l'essai biologique du NCI (1978), il y avait plus de groupes exposés (trois et les témoins par opposition à deux), ainsi qu'un plus grand nombre d'animaux par groupe ($n = 130$ par sexe, par opposition à $n = 50$ mâles), et l'examen histopathologique était plus complet.

La modélisation à plusieurs étapes de l'incidence au moyen de GLOBAL 82 (Howe et Crump, 1982) a permis de mettre au point des mesures du potentiel tumorigène. Les valeurs de l'incidence des tumeurs qui ont servi à calculer le potentiel, les degrés de liberté, la valeur des paramètres et la nature des ajustements pour la mortalité ou la période d'exposition sont indiqués dans le tableau 2 et à la figure 1. La plus faible DT_{05} calculée en se fondant sur le sarcome du stroma dans la rate des rats mâles est de 46 mg/kg p.c. par jour et la limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95% qui s'y rapporte (la LDT_{05}) est de 35 mg/kg p.c. par jour. L'estimation la plus prudente du potentiel cancérigène (la LDT_{05} de 35 mg/kg p.c. par jour) est d'un ordre de grandeur plus élevée que la DMENO (7,2 mg/kg p.c. par jour) qui a servi à calculer la valeur pour les effets non cancérigènes.

Les estimations de l'absorption journalière totale d'aniline par la population générale du Canada, qui varient de 22 à 85 $\mu\text{g/kg p.c. par jour}$ pour les divers groupes d'âge, sont d'un ordre de grandeur plus élevées que la DJA (1,4 $\mu\text{g/kg p.c. par jour}$) calculée pour les effets non néoplasiques (voir la section 2.0). Toutefois, en raison des limitations considérables des données de surveillance disponibles, dont un grand nombre peuvent être considérées comme des chiffres semi-quantitatifs seulement, les valeurs limitantes de l'exposition de la population générale sont très incertaines. Par exemple, l'absorption à partir d'aliments a été principalement fondée sur l'analyse d'un nombre limité de produits alimentaires dans une étude antérieure réalisée dans un autre pays (Allemagne) et où les méthodes n'étaient pas suffisamment documentées (Neurath *et al.*, 1977).

3.3.2.2 Exposition par inhalation

On considère que les données disponibles ne permettent pas de bien caractériser l'exposition-réponse pour les effets de l'aniline à la suite de son inhalation. Dans l'unique étude sur l'inhalation à long terme qui a été relevée, des effets minimaux (une faible cyanose, une faible réduction [non spécifiée] du poids corporel et une faible augmentation de la méthémoglobine [sans évaluation statistique]) ont été signalés chez des rats mâles Wistar exposés (globalement) à une seule concentration d'aniline (19 mg/m³) pendant 26 semaines (Oberst *et al.*, 1956).

3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine et conclusions

Les valeurs limitantes très incertaines de la dose journalière totale d'aniline provenant de tous les milieux (l'air ambiant, l'air intérieur, le sol, l'eau potable, les aliments et la fumée principale de cigarette) pour la population générale du Canada dépassent la DJA (1,4 $\mu\text{g/kg p.c. par jour}$) pour les effets non néoplasiques.

En fait, pour tous les groupes d'âge, l'absorption d'aniline à partir de l'air intérieur, de l'air ambiant ou des aliments peut être jusqu'à 40 fois supérieure à la DJA.⁴

Selon les données limitées qui sont disponibles, il est proposé qu'il existe des raisons de suspecter que l'aniline est « toxique » sur le plan de la santé humaine.

3.5 Incertitudes et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine

Le degré de confiance dans les concentrations d'aniline dans les aliments est faible. L'absorption à partir de ces sources a été calculée surtout à l'aide des résultats d'une étude (antérieure) limitée sur un petit nombre de fruits et de légumes provenant d'un autre pays (Allemagne) (Neurath *et al.*, 1977), où la description du protocole et des résultats est jugée insatisfaisante. Les limitations de l'étude principale comprennent le manque de renseignements sur l'efficacité de la récupération et la reproductibilité des méthodes, l'insuffisance de données sur l'utilisation de facteurs de correction, les temps de rétention chromatographique ou la limite de détection et l'absence apparente d'un étalon d'aniline pour la spectrométrie de masse. Les concentrations élevées d'aniline mesurées dans les aliments (p. ex., 30,9 mg/kg dans les carottes) dans le cadre de cette étude contredisent les résultats de l'étude plus récente réalisée par Webber *et al.* (1994), dans laquelle l'aniline n'a pas été décelée (p. ex., <4 mg/kg dans les carottes) dans un petit nombre de légumes cultivés dans un sol amendé par des boues aux États-Unis.

Il existe un degré de certitude relativement élevé dans le fait que la consommation d'eau potable et de sol ne contribue pas pour la peine à l'absorption d'aniline par les Canadiens; cette affirmation est fondée sur l'analyse, par des méthodes sensibles, d'échantillons d'eau potable et de sol agricole provenant de plusieurs sources au Canada, où l'aniline n'a jamais été décelée.

Le degré de confiance dans la base de données sur la toxicité qui sert à calculer la DJA est modéré, même s'il existe un degré de certitude relativement élevé dans le fait que les effets critiques occasionnés par l'ingestion d'aniline se produisent dans la rate. En outre, les données disponibles sur les effets de l'aniline à la suite de son inhalation sont insuffisantes pour caractériser l'exposition-réponse.

3.6 Mesures de suivi

Des informations additionnelles sont présentement demandés aux entreprises faisant usage de l'aniline dans le but d'en arriver à une conclusion plus certaine concernant la toxicité de cette substance ou la décision de considérer qu'elle n'est pas toxique. **Il est proposé que, faute de recevoir des renseignements pertinents, les ministres de l'Environnement et de la Santé considèrent que cette substance est « toxique » au sens de l'alinéa 64(c) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999 (LCPE 1999).**

⁴ Les résultats préliminaires d'une étude plus récente (Santé Canada, 2002) montrent que l'absorption d'aniline à partir de l'air intérieur et ambiant au Canada est négligeable pour tous les groupes d'âge, mais que l'absorption estimée d'aniline à partir des seuls aliments est supérieure à la DJA par un facteur pouvant atteindre 13.

4.0 BIBLIOGRAPHIE

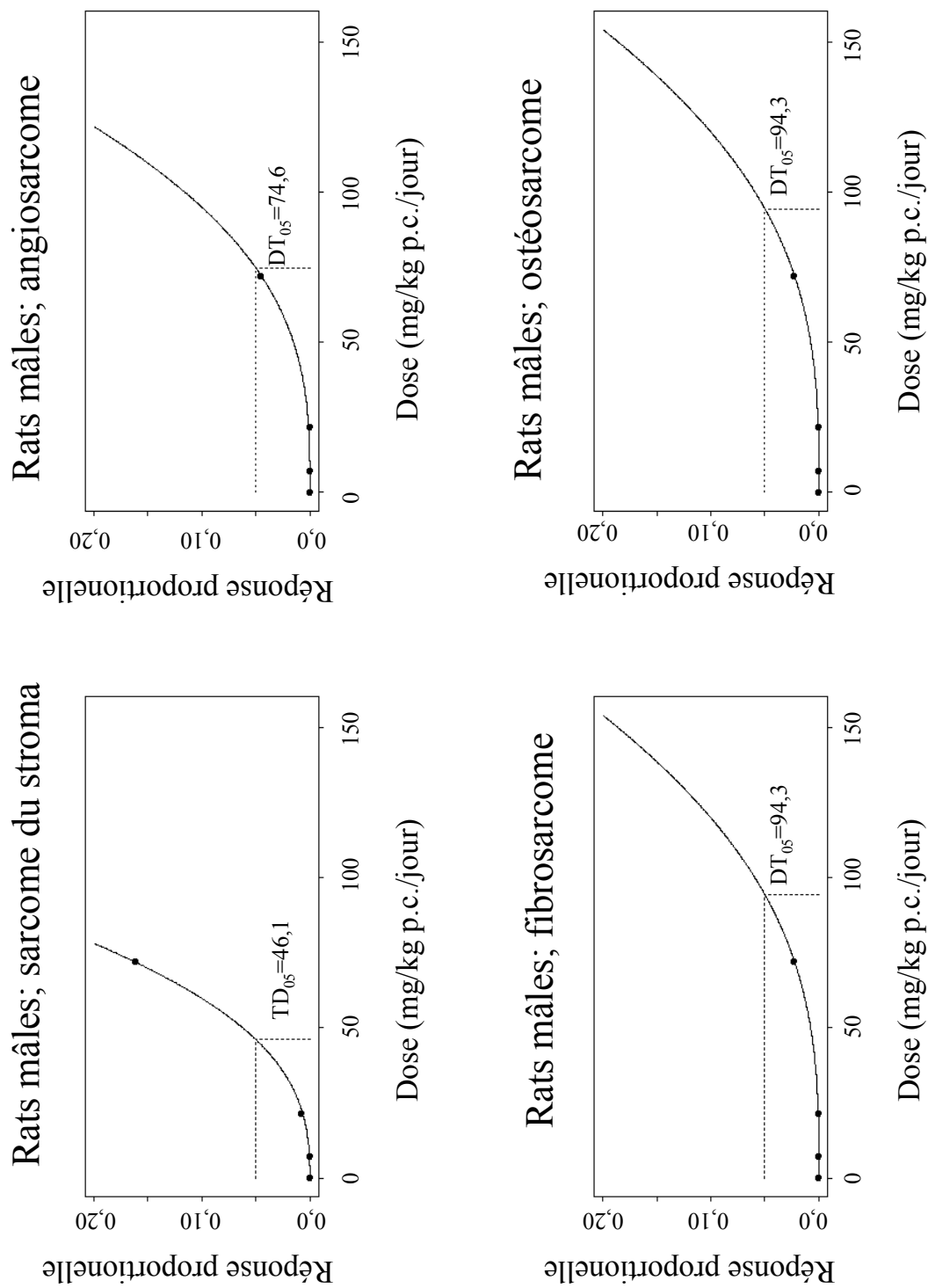
- Alguacil, J., T. Kauppinen, M. Porta, T. Partanen, N. Malats, M. Kognevinas, F. Benavides, J. Obiols, F. Bernal, J. Rifa et A. Carrato. 2000. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. *Ann. Occup. Hyg.* 44: 391-403.
- Assmann, N., M. Emmrich, G. Kampf et M. Kaiser. 1997. Genotoxic activity of important nitrobenzenes and nitroanilines in the Ames test and their structure-activity relationship. *Mutation Res.* 395: 139-144.
- Brennan, R.J. et R.H. Schiestl. 1997. Aniline and its metabolites generate free radicals in yeast. *Mutagenesis* 12:215-220.
- Chung, K.-T., C. Murdock, S.E. Stevens, Y.-S. Li, C.I. Wei, T.S. Huang et M.W. Chou. 1995. Mutagenicity and toxicity studies of para-phenylenediamine and its derivatives. *Toxicology Lett.* 81:23-32.
- Chung, K.-T., C.A. Murdock, Y. Zhou, S.E. Stevens, Y.-S. Li, C.I. Wei, S.Y. Fernando et M.W. Chou. 1996. Effects of nitro-group on the mutagenicity and toxicity of some benzamines. *Envir. molec. Mutagen.* 27: 67-74.
- CIIT (Chemical Industry Institute of Toxicology). 1982. *Final report: 104-week chronic toxicity study in rats: Aniline. Vol. 1*, Research Triangle Park (N.C.).
- CIS (Camford Information Services). 2001. *Aniline*, Chemical Process Industries (CPI) Product Profiles, Scarborough (Ont.).
- DeBruin, L.S., J.B. Pawliszyn et D.P. Josephy. 1999. Detection of monocyclic aromatic amines, possible mammary carcinogens, in human milk, *Chem. Res. Toxicol.* 12: 78-82.
- DHM (Direction de l'hygiène du milieu). 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada, décembre 1998, Section des substances d'intérêt prioritaire, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa (Ont.) (inédit).
- Environnement Canada. 2000a. Recherche (effectuée en décembre 2000) dans l'Inventaire national des rejets de polluants, 1994-2000 (<http://www.ec.gc.ca/pdb/npri/>).
- Environnement Canada. 2000b. Communication personnelle (août 2000) de Y. Bovet et E. Dowdall, Section de l'utilisation des produits et de l'exécution des contrôles, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, Hull (Qué.).
- Fritzenschaf, H., M. Kohlpöth, B. Rusche et D. Schiffmann. 1993. Testing of known carcinogens and noncarcinogens in the Syrian hamster embryo (SHE) micronucleus test in vitro; correlations with in vivo micronucleus formation and cell transformation. *Mutation Res.* 319: 47-53.

- Gouvernement du Canada. 1994. *Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List Assessment Report: Aniline*, Ministre des Approvisionnements et Services, Ottawa (Ont.), 30 p. (ISBN 0-662-22028-5).
- Santé Canada. 2000. Communication personnelle (15 août 2000) de G. Moore, Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada, Ottawa (Ont.).
- Santé Canada. 2002. Communication personnelle (courriel de Jiping Zhu à Bette Meek, daté du 4 avril 2002) traitant des résultats préliminaires d'études de surveillance de l'aniline dans l'air intérieur et l'air ambiant dans des milieux lieux ruraux et urbains en Ontario, Canada (Ottawa, Perth et Smiths Falls).
- Howe, R.B. et K.S. Crump. 1982. *GLOBAL82: A comprehensive program to extrapolate quantal animal toxicity data to low doses*, Science Research Systems, Ruston (La.).
- Jenkins, F.P., J.A. Robinson, J.B. Gellatly et G.W. Salmond. 1972. The no-effect dose of aniline in human subjects and a comparison of aniline toxicity in man and the rat, *Food Cosmet. Toxicol.* 10: 671-679.
- Khan, F., B.S. Kaphalia, P.J. Boor et G.A. Ansari. 1993. Subchronic toxicity of aniline hydrochloride in rats, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 24: 368-374.
- Matsushima, T., M. Hayashi, A. Matsuoka, M. Ishidate, K. Miura, H. Shimizu, Y. Suzuki, K. Morimoto, H. Ogura, K. Mure, K. Koshi et T. Sofuni. 1999. Validation study in the in vitro micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU). *Mutagenesis* 14: 569-580.
- McCarthy, D., W. Waud, R. Struck et D. Hill. 1985. Disposition and metabolism of aniline in Fischer 344 rats and C57BL/6 × C3HF1 mice, *Cancer Res.* 45: 174-180.
- Mikoczy, Z., A. Schutz, U. Stromberg et L. Hagmar. 1996. Cancer incidence and specific occupational exposures in the Swedish leather tanning industry: A cohort based case-control study, *Occup. Environ. Med.* 53: 463-467.
- Ministère québécois de l'Environnement. 1992. Communication personnelle de H. St. Martin.
- Munoz, E.R. et B.M. Barnett. 1998. Evaluation of the genotoxicity of aniline-HCl in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Res.* 413:15.
- NCI (National Cancer Institute). 1978. *Bioassay of aniline hydrochloride for possible carcinogenicity*, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Bethesda (Md.) (Carcinogenesis Technical Report Series No. 130).
- Neurath, G., M. Dunger, F. Pein, D. Ambrosius et O. Schreiber. 1977. Primary and secondary amines in the human environment, *Food Cosmet. Toxicol.* 15: 275-282.

- Oberst, F.W., E.B. Hackley et C.C. Comstock. 1956. Chronic toxicity of aniline vapour (5 ppm) by inhalation, *Arch. Ind. Health* 13: 379-384.
- OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques). 2000. SIDS Initial Assessment Report (SIAR) for aniline. Présenté à la 10^e réunion SIDS Initial Assessment Meeting (SIAM) à Tokyo, du 15 au 17 mars 2000, ébauche janvier 2000 (www.oecd.org).
- Oda, Y., Y. Yamazaki, M. Watanabe, T. Nohmi, T. Shimada. 1995. Development of high sensitive *umu* test system: rapid detection of genotoxicity of promutagenic aromatic amines by *Salmonella typhimurium* strain NM2009 possessing high O-acetyltransferase activity. *Mutation Res.* 334: 145-156.
- Otson, R., P. Fellin et Q. Tran. 1994. VOCs in representative Canadian residences, *Atmos. Environ.* 28: 3563-3569.
- Patriankos, C. et D. Hoffmann. 1979. Chemical studies on tobacco smoke. LXIV. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke, *J. Anal. Toxicol.* 3: 150-154.
- Sasaki, Y.F., K. Sekihashi, F. Izumiyama, E. Nishidate, A. Saga, K. Ishida et S. Tsuda. 2000. The Comet assay with multiple mouse organs: comparison of Comet assay results and carcinogenicity with 208 chemicals selected from the IARC Monographs and U.S. NTP Carcinogenicity Database. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 30: 629-799.
- Sathiakumar, N. et E. Delzell. 2000. An updated mortality study of workers at a dye and resin manufacturing plant. *J. Occup. Envir. Med.* 42: 762-771
- Shah, J. et E. Hyerdahl. 1988. *National ambient volatile organic compounds (VOCs) database update*, Atmospheric Research Laboratory, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park (N.C.) (cité dans U.S. EPA, 1991).
- Sorahan, T. et D. Pope. 1993. Mortality study of workers employed at a plant manufacturing chemicals for the rubber industry: 1955-86, *Br. J. Ind. Med.* 50: 998-1002.
- Sorahan, T., L. Hamilton et J.R. Jackson. 2000. A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and ortho-toluidine. *Occup. Envir. Med.* 57:106- 115.
- U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1991. Health and environmental effects document on aniline. Environmental Criteria and Assessment Office, U.S. Environmental Protection Agency (68-CO-0043) (ébauche).
- U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 2000. Base de données du Toxic Release Inventory (http://www.epa.gov/enviro/html/tris/tris_info.htm). Recherche en ligne effectuée en décembre 2000.

- Vogel, E.W. et M.J.M. Nivard. 1993. Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 8:57-81.
- Webber, M.D. et C. Wang. 1995. Industrial organic compounds in selected Canadian soils, *Can. J. Soil Sci.* 75: 513-524.
- Webber, M.D., R.I. Pietz, T.C. Granato et M.L. Svoboda. 1994. Organic chemicals in the environment. Plant uptake of PCBs and other organic contaminants from sludge-treated coal refuse, *J. Environ. Qual.* 23: 1019-1026.
- Witt, K.L., A. Knapton, C.M. Wehr, G.J. Hook, J. Mirsalis, M.D. Shelby et J.T. MacGregor. 2000. Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F₁ mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP carcinogenesis bioassay program. *Envir. molec. Mutagen.* 36: 163-194.

Figure 1: Estimations du potentiel cancérogène (DT₀₅) fondées sur les tumeurs de la rate chez les rats



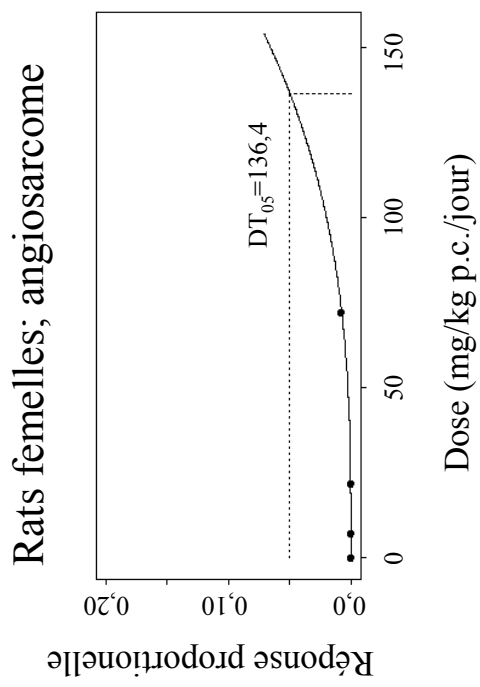
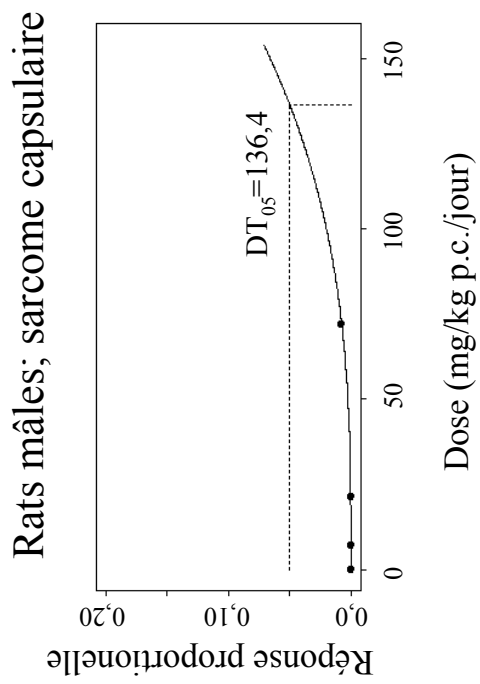


Tableau 1: Estimations dans le pire cas de l'absorption journalière totale d'aniline par la population générale du Canada

Milieu	Absorption estimée (µg/kg p.c. par jour)					
	0–6 mois ¹	6 mois–4 ans ²	5–11 ans ³	12–19 ans ⁴	20–59 ans ⁵	60 ans et plus ⁶
Air ambiant ⁷	0,18–5,9	0,38–12,8	0,29–9,9	0,17–5,7	0,14–4,9	0,12–4,2
Air intérieur ⁸	25,5	54,6	42,6	24,2	20,8	18,0
Eau potable ⁹	$1,3 \times 10^{-2}$	$6,45 \times 10^{-3}$	$6,45 \times 10^{-3}$	$3,37 \times 10^{-3}$	$2,82 \times 10^{-3}$	$2,77 \times 10^{-3}$
Aliments ¹⁰	0,01–5,1 ¹¹	16,8–17,9	9,8–10,4	5,2–5,4	4,6–4,7	4,2–4,3
Sol ¹²	0,001	0,002	0,001	0,0002	0,0001	0,0001
Fumée de cigarette ¹³	–	–	–	–	0,04	0,03
Absorption totale	25,7–36,5	71,8–85,3	52,7–62,9	29,6–35,3	25,6–30,4	22,4–26,5

- ¹ On présume que le nourrisson pèse 7,5 kg, respire 2,1 m³ d'air par jour, ingère 30 mg de sol par jour et boit 0,2 L d'eau par jour (DHM, 1998).
- ² On présume que l'enfant pèse 15,5 kg, respire 9,3 m³ d'air par jour, ingère 100 mg de sol par jour et boit 0,2 L d'eau par jour (DHM, 1998).
- ³ On présume que l'enfant pèse 31,0 kg, respire 14,5 m³ d'air par jour, ingère 65 mg de sol par jour et boit 0,4 L d'eau par jour (DHM, 1998).
- ⁴ On présume que la personne pèse 59,4 kg, respire 15,8 m³ d'air par jour, ingère 30 mg de sol par jour et boit 0,4 L d'eau par jour (DHM, 1998).
- ⁵ On présume que la personne pèse 70,9 kg, respire 16,2 m³ d'air par jour, ingère 30 mg de sol par jour et boit 0,4 L d'eau par jour (DHM, 1998).
- ⁶ On présume que la personne pèse 72,0 kg, respire 14,3 m³ d'air par jour, ingère 30 mg de sol par jour et boit 0,4 L d'eau par jour (DHM, 1998).
- ⁷ Valeurs fondées sur l'intervalle des concentrations d'aniline (0,005–0,17 mg/m³) dans l'air ambiant de sites suburbains et industriels aux États-Unis (Shah et Hyerdahl, 1988) et une période de 3 heures par jour passées à l'extérieur (DHM, 1998).
- ⁸ Valeurs fondées sur une concentration moyenne de 104 µg d'aniline/m³ dans l'air intérieur de 757 maisons unifamiliales de 10 provinces canadiennes examinées en 1991 (des parties aliquotes d'extraits d'échantillons d'air prélevés sur 24 heures qui avaient été stockés pendant des périodes de 6 à 18 mois ont été réunies pour former un échantillon composite; Otson *et al.*, 1994) et une période de 21 heures par jour passées à l'intérieur (DHM, 1998).
- ⁹ Valeurs fondées sur la limite de détection (0,5 µg/L) mentionnée dans une étude sur l'eau potable menée (en 1991) dans 17 municipalités du Québec, où l'aniline n'a pas été décelée (ministère québécois de l'Environnement, 1992).
- ¹⁰ Valeurs fondées sur les concentrations mesurées d'aniline (0,1–22 mg/kg) dans des fruits et légumes frais et en conserve (chou-fleur, betteraves, radis, rhubarbe, céleri, laitue, pommes, haricots verts) provenant de points de vente au détail en Allemagne (Neurath *et al.*, 1977), la limite de détection de l'aniline (4 mg/kg de poids sec) indiquée dans une

étude où cette substance n'a pas été décelée dans le maïs, le chou ou les carottes cultivés dans un sol amendé par des boues aux États-Unis (Webber *et al.*, 1994) et la consommation quotidienne de ces aliments par les divers groupes d'âge de la population générale du Canada (DHM, 1998).

- 11 Valeurs fondées sur l'intervalle des concentrations d'aniline (0,05–5,2 µg/L) dans des échantillons (n = 31) de lait maternel provenant de femmes (fumeuses et non fumeuses) demeurant en Ontario (DeBruin *et al.*, 1999), une consommation quotidienne de 742 ml de lait maternel par jour (comme aliment) pour les nourrissons et l'hypothèse que les nourrissons canadiens sont exclusivement allaités naturellement (DHM, 1998).
- 12 Valeurs fondées sur la limite de détection (0,3 mg/kg) de l'aniline dans une étude sur les sols agricoles de huit provinces du Canada où cette substance n'a pas été décelée (Webber et Wang, 1995). Les échantillons provenaient de sols agricoles types (n = 24) et d'autres sols (n = 6) où de fortes quantités de pesticides avaient été épandues de façon répétitive.
- 13 Valeurs fondées sur la concentration moyenne d'aniline (102 ng/cigarette) dans la fumée principale de cigarettes achetées aux États-Unis (Patriankos and Hoffmann, 1979) et sur un nombre de cigarettes fumées par jour estimé à 20 (DHM, 1998).

Tableau 2: Doses tumorigènes (DT₀₅ et LDT₀₅) d'aniline fondées sur l'incidence de tumeurs dans la rate de rats mâles CD-F (CIIT, 1982)

Type de tumeur	Dose d'aniline (mg/kg p.c. par jour)	Incidence des tumeurs	DT ₀₅ (LDT ₀₅) (mg/kg p.c. par jour)	Valeur des paramètres
Mâles				
Sarcome du stroma	0	0/123	46 (35)	Chi carré = 0,08
	7,2	0/129		Degrés de liberté = 1
	21,6	1/128		p = 0,78
	71,9	21/130		
Angiosarcome	0	0/123	75 (61)	Chi carré = 0,17
	7,2	0/129		Degrés de liberté = 2
	21,6	0/128		p = 0,92
	71,9	6/130		
Fibrosarcome	0	0/123	94 (72)	Chi carré = 0,08
	7,2	0/129		Degrés de liberté = 2
	21,6	0/128		p = 0,95
	71,9	3/130		
Ostéosarcome	0	0/123	94 (72)	Chi carré = 0,08
	7,2	0/129		Degrés de liberté = 2
	21,6	0/128		p = 0,96
	71,9	3/130		
Sarcome capsulaire	0	0/123	136 (89)	Chi carré = 0,03
	7,2	0/129		Degrés de liberté = 2
	21,6	0/128		p = 0,98
	71,9	1/130		
Femelles				
Angiosarcome	0	0/129	136 (89)	Chi carré = 0,03
	7,2	0/129		Degrés de liberté = 2
	21,6	0/130		p = 0,99
	71,9	1/130		

ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE — NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS POUR L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » POUR LA SANTÉ HUMAINE AU SENS DE L'ALINÉA 64C) DE LA LCPE 1999

Pour relever les nouvelles données critiques sur l'aniline en ce qui concerne l'exposition à cette substance et sa toxicité, une recherche bibliographique à jour par nom ou numéro de registre CAS a été effectuée en mai 2000 dans les bases de données suivantes : Canadian Research Index, CCRIS (Chemical Carcinogenesis Research Information System, U.S. National Cancer Institute; 1982–2000), HSDB (Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine), IRIS (Integrated Risk Information System, U.S. Environmental Protection Agency), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, U.S. National Institute for Occupational Safety and Health), Toxline (U.S. National Library of Medicine; 1993–2000) et Medline (U.S. National Library of Medicine; 1993–2000). Une recherche a aussi été effectuée (jusqu'en décembre 2000) dans les sites Web suivants : Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centre international de recherche sur le cancer, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Micromedix TOMES Plus SystemTM (comprenant CHRIS, ERG2000, HAZARDTEXT, HSDB, INFOTEXT, IRIS, MEDITEXT, New Jersey Fact Sheets, NIOSH Pocket Guide, OHM/TADS et RTECS), National Toxicology Program, Organisation de coopération et de développement économiques, TNO BIBRA International et U.S. Environmental Protection Agency.

L'information présentée dans un Rapport initial d'évaluation (SIAR) du SIDS pour l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE, 2000), qui contenait des données sur l'exposition à l'aniline et ses effets, a aussi été passée en revue.

Une recherche bibliographique à jour (jusqu'en décembre 2000) sur la production, l'importation, l'utilisation et le rejet de l'aniline dans l'environnement a été effectuée dans l'Inventaire national des rejets de polluants (Environnement Canada, 2000a), le Toxic Release Inventory (U.S. EPA, 2000), à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada (Santé Canada, 2000) et à la Section de l'utilisation des produits et de l'exécution des contrôles d'Environnement Canada (Environnement Canada, 2000b); les renseignements fournis à contrat par Camford Information Services (CIS, 2001) ont aussi été examinés.