



*Loi canadienne sur
la protection
de l'environnement*

Liste des substances d'intérêt prioritaire
Rapport d'évaluation

Aniline



Gouvernement
du Canada

Government of
Canada

Environnement
Canada

Environment
Canada

Santé
Canada

Health
Canada



LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE
RAPPORT D'ÉVALUATION

ANILINE

Gouvernement du Canada
Environnement Canada
Santé Canada

Aussi disponible en anglais sous le titre:
Canadian Environmental Protection Act
Priority Substances List
Assessment Report
Aniline

DONNÉES DE CATALOGAGE AVANT PUBLICATION (CANADA)

Vedette principale au titre:

Aniline

(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: Aniline.

Comprend des références bibliographiques.

ISBN 0-662-98895-7

N^o de cat. En40-215/35F

1. Aniline Toxicité – Tests - Canada.
2. Aniline - Aspect de l'environnement
Canada.
3. Environnement – Surveillance –
Canada. I. Canada. Environnement Canada.
II. Canada. Santé Canada. III. Coll.

TD196.C45A5414 1994 363.73'84 C94-980087-2

TABLE DES MATIÈRES

Synopsis	v
1.0 Introduction	1
2.0 Sommaire des informations essentielles pour l'évaluation de la toxicité	4
2.1 Identité, propriétés, production et utilisations	4
2.2 Pénétration dans l'environnement.....	5
2.3 Informations sur l'exposition.....	5
2.3.1 <i>Devenir</i>	5
2.3.2 <i>Concentrations</i>	6
2.4 Toxicocinétique	7
2.5 Informations sur les effets	8
2.5.1 <i>Animaux de laboratoire et in vitro</i>	8
2.5.2 <i>Humains</i>	14
2.5.3 <i>Écotoxicologie</i>	15
3.0 Évaluation de la toxicité au sens de la LCPE.....	17
3.1 Effets sur l'environnement (alinéa 11a))	17
3.2 Effets sur l'environnement essentiel pour la vie humaine (alinéa 11b))	18
3.3 Effets sur la vie ou la santé humaine (alinéa 11c))	18
3.4 Conclusion.....	22
4.0 Recommandations	23
5.0 Bibliographie	24

Synopsis

Même s'il ne produit pas d'aniline, le Canada importe de l'aniline et du chlorure d'anilinium qui servent de produits intermédiaires dans la fabrication de produits chimiques utilisés dans la synthèse du caoutchouc et de polymères. Les importations diminueront probablement à mesure que d'autres substances viendront remplacer l'aniline dans la production de caoutchouc. Le volume d'aniline qui pourrait être libéré dans l'environnement canadien chaque année au cours des divers stades de son cycle de vie commercial pourrait atteindre 1,1 t. L'aniline libérée ne devrait toutefois pas persister. On n'a pas trouvé d'information sur les concentrations d'aniline dans l'air, les eaux de surface, les organismes vivants, le sol ou les sédiments au Canada.

La concentration prévue d'aniline dans les eaux de surface du Canada est inférieure dans une proportion d'environ 130 000 fois au seuil d'exposition des effets estimé dans le cas de l'espèce aquatique la plus sensible identifiée (*Daphnia magna*). La concentration prévue d'aniline dans l'air ambiant au Canada est inférieure d'environ 14 puissances de dix au niveau le plus faible établi comme ayant des effets nocifs sur les arbres. On n'a pas trouvé d'information sur la toxicité de l'aniline pour la faune. Or, à cause des concentrations faibles prévues d'aniline dans l'environnement, de sa faible accumulation dans les organismes aquatiques et de sa toxicité faible, on considère qu'il est peu probable que l'aniline ait des effets nocifs sur la faune aquatique à la suite d'une baisse du nombre de proies.

En raison de sa faible volatilité et comme elle devrait probablement se dégrader rapidement dans l'air, l'aniline ne devrait pas contribuer à l'appauvrissement de la couche d'ozone, au réchauffement de la planète ou à la formation d'ozone dans la basse atmosphère.

Même s'il a été possible d'établir une dose journalière admissible (c.-à-d. la dose à laquelle on croit qu'une personne peut être exposée chaque jour durant toute sa vie sans subir d'effets nocifs), on a jugé que les données ne suffisaient pas pour évaluer l'exposition à l'aniline de la population canadienne en général.

Par conséquent, on a conclu que l'aniline ne pénètre pas dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui ont un effet nocif pour l'environnement ou qui constituent un danger pour l'environnement essentiel pour la vie humaine. Les données sont insuffisantes pour conclure si l'aniline pénètre dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui constituent un danger pour la santé humaine.

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 établissent et publient la Liste des substances d'intérêt prioritaire, qui énumère des substances (produits chimiques, groupes de produits chimiques, effluents et 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 prévoit 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 à la Liste des substances toxiques (annexe 1 de la LCPE). On peut ensuite envisager d'élaborer des directives, des codes de pratiques 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, le stockage et le transport.

Pour déterminer si l'aniline est toxique au sens de la LCPE, on a déterminé si elle **pénètre** ou peut pénétrer dans l'environnement canadien en une concentration, en une quantité ou dans des conditions qui pourraient entraîner l'**exposition** des humains ou d'autres organismes vivants à des concentrations susceptibles de causer des **effets** nocifs.

Pour obtenir les données nécessaires à l'évaluation de la toxicité de l'aniline au sens de la LCPE, on a analysé des documents de synthèse existants (EPA, 1985, 1991; CIRC, 1974, 1982, 1987) ainsi qu'une étude non publiée sur le comportement de cette substance dans l'environnement et ses effets sur la santé, qui a été préparée à contrat par Cambridge Environmental Inc. (Croy et DeVoto, 1990). On a complété ces analyses par des renseignements tirés d'ouvrages de référence publiés et de documents retracés jusqu'en septembre 1992) dans diverses bases de données. Ces bases de données incluaient : *Chemical Abstracts*, *Biological Abstracts*, *ENVIROLINE*, *TOXLINE*, *TOXLIT*, *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)*, *Integrated Risk Information System (IRIS)* (EPA, 1992a), *Camford Information Services*, *Hazardous Substances Data Bank (HSDB)*, *Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS)*, *Directory of American Research Technology (DART)*, *GENETOX*, *EMBASE*, *Environmental Bibliography*, *Pollution Abstracts*, *Food Science and Technology Abstracts*, *CURRENT CONTENTS*, *Toxic Releases Inventory de*

l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis, le catalogue de la bibliothèque ministérielle d'Environnement Canada (*ELIAS*), *AQUAREF*, *Canadian Research Index (MICROLOG)*, *Cooperative Documents Project (CODOC)*, Institut canadien de l'information scientifique et technique (*CISTIMON*). On a aussi demandé à des représentants de ministères provinciaux de fournir tout renseignement disponible sur les concentrations d'aniline dans l'eau potable de leur province. D'autres renseignements sur l'évaluation des effets de l'aniline sur l'environnement proviennent de la Liste intérieure des substances de la LCPE et de Statistique Canada. On n'a pas inclus de données relatives à l'évaluation des effets de l'aniline sur l'environnement et la santé humaine obtenues après avril 1992 et juin 1993 respectivement.

On a consulté au besoin des articles de synthèse. Cependant, toutes les études originales qui ont servi à déterminer si l'aniline est toxique au sens de la LCPE ont été soumises à un examen critique effectué par les employés suivants de Santé Canada (en ce qui concerne l'exposition des humains et les effets sur la santé humaine) et d'Environnement Canada (en ce qui concerne la pénétration dans l'environnement, l'exposition de l'environnement et les effets sur l'environnement)

Santé Canada
R. Gomes
R.G. Liteplo
M.E. Meek

Environnement Canada
R.J. Maguire

Le présent rapport contient un synopsis qui paraîtra dans la *Gazette du Canada*. La section 2.0 présente un sommaire des données techniques essentielles pour l'évaluation qui sont exposées en plus grand détail dans un document à l'appui non publié. C'est à la section 3.0 qu'on établit si l'aniline est toxique au sens de la LCPE.

Dans le cadre du processus de révision et d'approbation établi par Environnement Canada pour sa contribution à des évaluations de substances d'intérêt prioritaire, les sections du rapport d'évaluation qui portent sur l'environnement ont été examinées par MM. C.M. Auer, Ph.D., et W.H. Farland, Ph.D., de l'Environmental Protection Agency des États-Unis. Les sections du rapport d'évaluation et du document à l'appui non publié qui traitent des effets de ces substances sur la santé humaine ont été examinées par la British Industrial Biological Research Association Toxicology International (BIBRA) (Surrey, G.-B.) et approuvées par le Comité de décision sur les normes et les recommandations du Bureau des dangers des produits chimiques de Santé Canada. Le rapport d'évaluation final a été examiné et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé Canada.

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

Direction des produits chimiques
commerciaux
Environnement Canada
14^e étage, Place Vincent-Massey
351, boul. Saint-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

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

2.0 Sommaire des informations essentielles pour l'évaluation de la toxicité

2.1 Identité, propriétés, production et utilisations

L'aniline, qui porte le numéro de registre 62-53-3 du Chemical Abstracts Service, est la plus simple des amines aromatiques primaires. Sa formule moléculaire est C_6H_7N . À la température ambiante, l'aniline est un liquide huileux clair et incolore (Sax, 1968). Elle a une tension de vapeur de 89 Pa à 25 °C (Sax, 1968), un point de fusion de -5,98 °C (EPA, 1991), une solubilité dans l'eau de 35 g/L à 20 °C (Northcott, 1978), et un logarithme du coefficient de partage n-octanol/eau de 0,90 (Chiou *et al.*, 1982). L'aniline est aussi connue par d'autres noms, notamment: aminophène, aminobenzène et phénylamine.

La principale méthode de fabrication commerciale de l'aniline est basée sur la réduction catalytique du nitrobenzène sur de la limaille de fer, même si l'on peut en produire aussi par catalyse du chlorobenzène et de l'ammoniac liquide ou par ammonolyse du phénol (Northcott, 1978).

Le Canada ne produit pas d'aniline (Camford Information Services, 1990), mais il en importe, ainsi que du chlorure d'anilinium. Selon les données disponibles, le chlorure d'anilinium représente moins de 5 % des importations totales d'aniline. Depuis 1976, le Canada en a importé de 332 à 1 353 t (1976 à 1989), 28 t (1990), 107 t (1991) (Statistique Canada, de 1976 à 1991; Camford Information Services, 1990). Le volume de ces importations pourrait diminuer à mesure que d'autres substances remplaceront l'aniline dans la production de caoutchouc. En 1990, les États-Unis ont produit environ un million de tonnes d'aniline (EPA, 1992b).

La fabrication de produits chimiques destinés à la synthèse de caoutchouc et de polymères absorbe environ 93% de l'aniline importée au Canada. L'industrie du caoutchouc utilise l'aniline dans la fabrication d'antioxydants, d'agents protecteurs, d'accélérateurs de la vulcanisation, comme les benzothiazole-2-thiols, la 1,3-diphénylguanidine, le 1,3-diphényl-2-thio-urée, ainsi que de produits de la condensation de l'aniline avec divers aldéhydes (ministère de l'Environnement de l'Ontario, 1980). L'industrie des polymères utilise l'aniline surtout dans la fabrication d'intermédiaires d'isocyanates utilisés dans la synthèse de polyuréthanes. L'aniline sert aussi à la production de résines phénolées, de polyesters insaturés et de réactifs de laboratoire.

Aux États-Unis, les secteurs de l'agriculture, de la teinture, des produits chimiques destinés à la photographie et des produits pharmaceutiques utilisent aussi de l'aniline. L'industrie pharmaceutique utilise l'aniline dans la fabrication de sulfamides, d'acétanilide et d'édulcorants. L'aniline sert aussi à la fabrication d'hydroquinone, d'azurants optiques, de résines, de pâtes à marquer, de parfums, de cirages à chaussures et d'un grand nombre de produits chimiques organiques. Des dérivés de l'aniline sont utilisés comme herbicides, fongicides, insecticides, répulsifs contre les animaux et défoliants. L'aniline et ses dérivés

N-alkylés ont aussi servi comme agents antidétonants dans les essences au plomb (Northcott, 1978; ministère de l'Environnement de l'Ontario, 1980).

2.2 Pénétration dans l'environnement

On n'a trouvé aucune source naturelle d'aniline. L'aniline peut pénétrer dans l'environnement à partir de sources anthropogènes au cours de n'importe quel stade de la production, du stockage, du transport, de l'utilisation et de l'élimination de l'aniline même ou de matières contenant de l'aniline. L'aniline peut aussi provenir d'autres pays, transportée dans l'air et dans l'eau. L'aniline peut pénétrer dans l'environnement sous forme de goudron, à la suite de la gazéification du charbon et de la pyrogénéation de l'huile de schiste, ainsi qu'à la suite de la réduction du nitrobenzène. On n'a toutefois pas trouvé de données quantitatives.

On n'a pas trouvé de données sur les émissions d'aniline dans l'environnement canadien. Aux États-Unis, le total des émissions industrielles d'aniline dans l'environnement a été estimé à 3 182 t en 1989 (EPA, 1992b). Si l'on suppose que les États-Unis ont utilisé 1×10^6 t d'aniline en 1989, les pertes représenteraient 0,32 % de l'utilisation totale. Si l'on se base sur la quantité d'aniline utilisée au Canada en 1989 (354 t), on pourrait estimer les pertes à 1,1 t.

L'aniline est un produit de la dégradation de certains pesticides qui lui sont chimiquement apparentés (Lyons *et al.*, 1985a, 1985b) et qui sont ou ont été homologués à des fins d'épandage au Canada. On n'a toutefois pas trouvé de renseignements sur la quantité d'aniline provenant de ces sources et rejetée dans l'environnement canadien (ou ailleurs).

2.3 Informations sur l'exposition

2.3.1 Devenir

À cause de sa demi-vie relativement courte (c.-à-d. jusqu'à quelques semaines) dans l'eau, le sol et l'air, on ne s'attend pas à ce que l'aniline persiste dans l'environnement. Compte tenu de sa tension de vapeur relativement basse, de son logarithme du coefficient de partage *n*-octanol/eau et de sa solubilité élevée dans l'eau, on peut s'attendre à ce que l'aniline présente dans l'environnement le soit surtout dans l'eau. La persistance de l'aniline dans l'eau est fonction surtout de la dégradation microbiologique (Sanders, 1979; Lyons *et al.*, 1984; Howard, 1989); cependant, l'oxydation photochimique (dans l'eau de surface) et la dégradation biologique (dans l'eau souterraine) peuvent aussi jouer un rôle important (Aelion *et al.*, 1987, 1989). À l'aide de la méthode de calcul décrite par Thomas (1982), on a estimé à 359 h la demi-vie de la volatilisation de l'aniline de l'eau de surface (1 m de profondeur, vitesse d'écoulement de 1 m/s et vecteur vent de 3 m/s à 20 °C).

Le devenir de l'aniline dans le sol est fonction de sa dégradation biologique, de son oxydation et de sa liaison avec des éléments constituants du sol (Parris, 1980).

Dans le cas de sa photodégradation dans l'air, la demi-vie de l'aniline est estimée à 3,3 h (Howard, 1989).

2.3.2 Concentrations

On n'a pas trouvé de renseignements sur les concentrations d'aniline dans l'air, les eaux de surface, les organismes vivants, le sol ou les sédiments au Canada.

Les concentrations d'aniline dans des échantillons ($n = 1$) d'air ambiant prélevés en milieu rural et urbain aux États-Unis ont été inférieures à la limite de détection ($0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (Hawthorne et Sievers, 1984). La concentration d'aniline dans un échantillon d'air suburbain aux États-Unis était de 45 parties par milliard ($171 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (Shah et Hyerdahl, 1988, cité dans EPA, 1991).

Les concentrations d'aniline dans des échantillons d'eau prélevés dans des cours d'eau des Pays-Bas, de l'Allemagne et des États-Unis ont atteint jusqu'à $13 \mu\text{g}/\text{L}$ (Meijers et van der Leer, 1976; Neurath *et al.*, 1977; Wegman et De Korte, 1981a, 1981b; EPA, 1988). On a détecté de l'aniline (sans en faire toutefois l'analyse quantitative) dans des échantillons d'influent et d'effluents prélevés à une usine de traitement des eaux usées de l'Ontario (ministère de l'Environnement de l'Ontario, 1982). Les concentrations d'aniline dans des effluents industriels provenant d'usines de produits chimiques des États-Unis ont atteint jusqu'à $480 \mu\text{g}/\text{L}$ (Jungclaus *et al.*, 1978; Games et Mites, 1977).

Les seules données disponibles sur les concentrations d'aniline dans les eaux souterraines du Canada (et des États-Unis) se retrouvent dans des études au cours desquelles on a prélevé des échantillons à proximité de sources industrielles connues. Des analyses d'eaux souterraines effectuées en Ontario ont révélé que la concentration d'aniline dans des échantillons prélevés à proximité d'une décharge (Reinhard *et al.*, 1984) et d'une usine de produits chimiques (Lesage *et al.*, 1990; Dames and Moore, Canada, 1992) était de $0,01 \text{ mg}/\text{L}$ dans le premier cas et qu'elle a atteint jusqu'à $300 \text{ mg}/\text{L}$ dans le deuxième. Les concentrations d'aniline ont atteint jusqu'à $20\,000 \text{ mg}/\text{L}$ dans des échantillons de liquide dense en phase non aqueuse prélevés à un endroit situé sous d'anciennes aires de confinement d'une usine de produits chimiques en Ontario (CH2M HILL ENGINEERING LTD., 1991).

Les seules données quantitatives disponibles sur les concentrations d'aniline dans l'eau potable au Canada sont les résultats d'une étude menée au Québec. Au cours de cette étude, on n'a pas détecté cette substance (c.-à-d. que les concentrations étaient inférieures à $0,5 \mu\text{g}/\text{L}$) dans des échantillons provenant de 17 municipalités (ministère de l'Environnement du Québec, 1992).

Les données qu'on a trouvées sur les concentrations d'aniline dans le sol ou les sédiments se limitent à une étude effectuée aux États-Unis. L'étude a révélé que la concentration d'aniline dans des échantillons de sol prélevés à proximité de la décharge d'une usine de fabrication de teintures était de $5 \text{ mg}/\text{kg}$ (Nelson et Hites, 1980).

L'aniline ne semble pas s'accumuler dans les organismes vivants aquatiques. Une étude au cours de laquelle on a évalué le devenir de l'aniline dans un modèle d'écosystème aquatique [comportant phytoplancton, zooplancton, algues filamenteuses vertes (*Oedogonium cardiacum*), gastéropodes (*Physa*), puces d'eau (*Daphnia magna*), larves de moustiques (quatrième stade larvaire) (*Culex quinquefasciatus*) et gambusie (*Gambusia affinis*)] a révélé que l'aniline s'accumulait dans le gambusie à un facteur de bioconcentration de 6 (Lu et Metcalf, 1975). Dans le cas de *Daphnia magna*, les facteurs de bioconcentration variaient de 74 (données sur la phase d'absorption) à 590 (données sur la phase d'élimination) (Dauble *et al.*, 1986). Freitag *et al.* (1982) ont fait état d'un facteur de bioconcentration à un jour de 4 dans le cas des algues (*Chlorella fusca*) et d'un facteur de bioconcentration à 3 jours inférieur à 10 dans celui du poisson [ide mélanote (*Leuciscus idus melanotus*)]. Hardy *et al.* (1985) ont rapporté un facteur de bioconcentration de 91 dans le cas de l'algue *Scenedesmus quadricauda*; après 24 h, il restait encore 52 % de l'aniline à métaboliser. On n'a pas trouvé de données sur la bioaccumulation de l'aniline dans des organismes prédateurs.

Les seules données sur la concentration d'aniline dans les denrées alimentaires sont celles d'une étude effectuée en Allemagne qui a révélé des concentrations dans un nombre restreint seulement d'aliments (p. ex., fruits et légumes). La concentration d'aniline (la limite de détection n'étant pas précisée clairement) dans des échantillons (dont on n'a pas indiqué le nombre) de 15 aliments différents a varié de < 0,1 mg/kg dans les «fèves brisées» à 30,9 mg/kg (poids humide) dans les carottes fraîches (Neurath *et al.*, 1977).

Comme il n'y a pas de données sur le devenir et la concentration d'aniline dans l'environnement canadien, on a établi une prévision de la répartition probable de cette substance dans l'environnement en fonction du modèle de fugacité de niveau III de Mackay et Paterson (1991), que l'on a appliqué au sud de l'Ontario dans le cadre de scénarios du pire cas. On a supposé que toute l'aniline importée en 1989 était destinée au sud de l'Ontario seulement et qu'elle serait libérée dans l'eau à un taux de 1,39 mol/h [en fonction d'une perte de 1,1 t (*cf* sous-section 2.2)]. Les résultats indiquent que dans des conditions stables, l'aniline serait distribuée dans l'air (0,002 %), l'eau de surface (99,98 %), les sédiments (0,015 %) et le sol (<0,001 %), ce qui produirait des concentrations de $2,15 \times 10^{-9}$ µg/m³ dans l'air, $8,74 \times 10^{-3}$ ng/L dans l'eau, $2,7 \times 10^{-12}$ µg/g (poids sec) dans le sol et $4,6 \times 10^{-9}$ µg/g (poids sec) dans les sédiments. Or, comme il peut se former des résidus liés dans les sédiments, il est possible que l'on sous-estime les concentrations prévues d'aniline dans les sédiments et qu'on en surestime les concentrations dans l'eau.

2.4 Toxicocinétique

Dans les animaux de laboratoire, le métabolisme de l'aniline (qui se déroule surtout dans le foie) peut emprunter trois voies métaboliques: N-acétylation, hydroxylation aromatique et N-hydroxylation (DECOS, 1989). La N-acétylation de l'aniline (en acétanilide) est catalysée par la N-acétyl-transférase hépatique, tandis que l'hydroxylation aromatique de l'aniline (en *o*- ou *p*-aminophénol) fait intervenir le système enzymatique (hydroxylase de l'aniline) du cytochrome P-450 (oxydase à fonctions mixtes). La voie métabolique où

L'aniline est N-hydroxylée par le système enzymatique du cytochrome P-450 (oxydase à fonctions mixtes) produit de la N-phénylhydroxylamine. On croit que la N-acétylation est une voie métabolique importante de détoxification de l'aniline, tandis que la N-hydroxylation est la principale voie par laquelle l'aniline produit des effets toxiques chez les animaux (et les humains).

En se basant sur les résultats d'analyses quantitatives d'enzymes hépatiques, sur la radioactivité liée aux macromolécules contenues dans divers tissus et sur les métabolites de l'aniline éliminés dans l'urine, McCarthy *et al.*, (1985) ont conclu que la souris métabolise (par N-acétylation) et détoxique davantage l'aniline que le rat, que le métabolisme de la souris (contrairement à celui du rat) n'intervient pas à des niveaux élevés d'exposition seulement et que, sur le plan quantitatif, il se forme moins de «métabolites réactifs» chez la souris. Les études effectuées sur des rats ont aussi révélé que le métabolisme de l'aniline n'est pas le même, quantitativement, chez les mâles que chez les femelles (Pence et Schnell, 1979). Cet écart peut être lié au fait que le rat mâle est plus sensible aux effets de l'aniline.

Comme les animaux de laboratoire, les humains métabolisent l'aniline (principalement dans le foie) par trois voies métaboliques N-acétylation, hydroxylation aromatique et N-hydroxylation (DECOS, 1989). La N-acétyl-transférase hépatique semble présente sous deux formes déterminées génétiquement, dont une est plus efficace que l'autre (NRC, 1981), les individus possédant un phénotype «acétylateur lent» ou «acétylateur rapide» (Lower, 1979). On croit que les «acétylateurs rapides» métabolisent l'aniline surtout par N-acétylation (en acétanilide), ensuite par hydroxylation aromatique (en N-acétyl-*p*-aminophénol) et par conjugaison subséquente avec des glucuronides ou des sulfates (DECOS, 1989). Les individus à phénotype «acétylateur lent» sont moins capables de métaboliser l'aniline par N-acétylation que les individus à phénotype «acétylateur rapide». On considère que les premiers métabolisent l'aniline principalement par hydroxylation aromatique (en *o*- ou *p*-aminophénol), suivie d'une conjugaison avec des glucuronides ou des sulfates (DECOS, 1989).

2.5 Informations sur les effets

2.5.1 Animaux de laboratoire et in vitro

Lorsqu'on administre de l'aniline à des rats par voie orale, sous forme épurée ou de chlorhydrate (un sel), les doses létales moyennes (DL₅₀) varient de 440 à 1 072 mg/[kg de masse corporelle (m.c.) par jour] et de 840 à 1 070 mg/[kg (m.c.)·j] respectivement (Hasegawa *et al.*, 1989; Sax et Feiner, 1984; Short *et al.*, 1983; Czajkowska *et al.*, 1977; Jacobson, 1972; Vernot *et al.*, 1977). Chez des rats exposés à l'aniline par inhalation pendant quatre heures, la concentration létale moyenne (CL₅₀) est de 552 parties par million (ppm) (2 100 mg/m³) (Back *et al.*, 1972). On a fait état d'une CL₅₀ de 173 ppm (660 mg/m³) chez des souris exposées à l'aniline par inhalation pendant sept heures (von Oettingen *et al.*, 1947), et les mêmes auteurs ont fait état d'une DL₅₀ de 195,5 mg/kg (m.c.) chez des chiens qui auraient ingéré de l'aniline par voie orale.

Les seules données disponibles sur les effets toxicologiques, chez les animaux de laboratoire, d'une exposition à court terme à l'aniline proviennent d'études au cours desquelles on a administré à des rats une seule dose d'aniline. Au cours des études disponibles sur la toxicité à court terme pendant lesquelles on a exposé des rats à l'aniline par ingestion pendant au plus 20 jours (Short *et al.*, 1983; Jenkins *et al.*, 1972), par inhalation pendant au plus deux semaines (Kim et Carlson, 1986; du Pont, 1982, cité dans EPA, 1991), ou par injection sous-cutanée pendant au plus deux semaines (Toth *et al.*, 1971; Kovacs *et al.*, 1970), on a observé des changements des paramètres hématologiques et des changements histopathologiques de la rate, du foie, des reins, des surrénales et de la moelle osseuse. À la suite de ces études, on a observé une mortalité accrue, des effets hématologiques et des effets histopathologiques dans la rate et la moelle osseuse à des doses d'aniline supérieures à 106 mg/L [kg (m.c.)⁻¹·j].

Les seules études disponibles sur les effets toxicologiques produits chez des animaux de laboratoire par une exposition subchronique à l'aniline ou au chlorure d'anilinium étaient celles au cours desquelles on a exposé des rongeurs (rats et souris) à l'aniline par ingestion. Après avoir administré 45 ou 225 mg/[kg (m.c.)⁻¹·j] d'aniline (par gavage, moyen dont il n'a pas été fait état) à des rats pendant six mois, Czajkowska *et al.* (1977) ont signalé une dégénérescence du parenchyme du foie et du rein et une augmentation non précisée du nombre d'érythroblastes, de cellules réticuloendothéliales et de dépôts d'hémosidérine dans la rate des animaux exposés. Or, on n'a examiné qu'un nombre limité de résultats finaux (croissance, effets hématologiques et histopathologiques) {dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) = 45 mg/[kg (m.c.)⁻¹·j] d'aniline}. On a donné à des rats Fischer 344 et des souris B6C3F₁ une alimentation contenant du chlorure d'anilinium [100, 300, 3 000 ou 10 000 ppm (mg/kg)] pendant huit semaines: on a observé des changements macroscopiques de la rate [hypertrophie, décoloration et surface irrégulière (granulaire)] chez les spécimens auxquels on a administré 3 000 ou 10 000 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium dans l'alimentation, phénomène qu'on n'a pas observé chez les sujets témoins. On n'a toutefois examiné que la survie, la masse corporelle et la pathologie macroscopique des sujets (NCI, 1978).

On a trouvé plusieurs études sur la toxicité chronique et la cancérogénicité de l'aniline. Au cours d'une étude de 103 semaines pendant laquelle on a étudié la cancérogénicité de l'aniline chez des rats Fischer 344 et des souris B6C3F₁ (NCI, 1978), on a observé une hausse importante de l'incidence de tumeurs chez les rats auxquels on a administré du chlorure d'anilinium dans l'alimentation, mais pas chez les souris. La fréquence d'angiosarcomes spléniques chez les rats mâles dont l'alimentation contenait 0, 3 000 ou 6 000 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium {0, 174,4 ou 350,5 mg/[kg (m.c.)⁻¹·j] d'aniline (EPA, 1991) } pendant 103 semaines était de 0/25, 19/50 (p < 0,001) et 20/46 (p < 0,001), respectivement. La fréquence combinée de fibrosarcomes spléniques et de sarcomes «non spécifiés ailleurs»¹ (NSA) chez les rats mâles dont l'alimentation contenait 0,

¹ «Non spécifié ailleurs» désigne une tumeur qu'on n'a pu classer avec plus de précision (Weinberger *et al.*, 1985).

3 000 ou 6 000 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium était de 0/25, 7/50 et 9/46 ($p = 0,015$) respectivement. La fréquence combinée de fibrosarcomes et de sarcomes NSA dans d'autres organes non spécifiés des cavités pleurale et abdominale chez les rats mâles dont l'alimentation contenait 0, 3 000 ou 6 000 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium était de 0/25, 2/50 et 9/48 ($p = 0,017$) respectivement. Chez les rats mâles, la tendance de la fréquence combinée de phéochromocytomes surrenaliens non malins et malins était liée à la dose ($p = 0,022$). Chez les rats mâles dont l'alimentation contenait 0, 3 000 ou 6 000 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium, la fréquence était de 2/24, 6/50 et 12/44 respectivement. Chez les rats Fischer 344 femelles, la tendance de la fréquence combinée de fibrosarcomes et de sarcomes NSA de la rate ou d'autres organes des cavités pleurale ou abdominale était liée à la dose ($p = 0,009$). Chez les rats femelles dont l'alimentation contenait 0, 3 000 ou 6 000 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium {0, 188,4 ou 379,9 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline (EPA, 1991)} pendant 103 semaines, la fréquence combinée était de 0/24, 1/50 et 7/50 respectivement (NCI, 1978). { DMENO (effets non néoplasiques) = 174,4 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline (mâles); 188,4 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline (femelles); ces doses étaient les plus faibles administrées aux sujets de chaque sexe et l'on n'a pas examiné les paramètres hématologiques. }

Après avoir examiné les résultats histopathologiques de l'étude du National Cancer Institute (NCI) (1978), Weinberger *et al.* (1985) ont signalé que la fréquence ($p \leq 0,001$) et la gravité de plusieurs changements spléniques (y compris une «métamorphose graisseuse», une fibrose, une hyperplasie capsulaire et une hémorragie) chez les rats mâles dont l'alimentation contenait 3 000 ou 6 000 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium augmentaient de façon importante par rapport à celle des sujets témoins non exposés. Chez les sujets femelles dont l'alimentation contenait 3 000 ou 6 000 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium, on a constaté des changements spléniques semblables mais moins graves. Au cours d'une autre étude des données provenant de l'essai biologique de cancérogénicité du NCI (1978), Goodman *et al.* (1984) ont signalé que les sarcomes ont fait leur apparition principalement dans la pulpe splénique rouge ou la capsule splénique, habituellement en même temps que des zones de fibrose et de pigmentation du parenchyme et de la capsule, les grosses tumeurs formant des métastases dans la cavité péritonéale et les organes abdominaux.

Une deuxième étude sur la cancérogénicité de l'aniline chez les rats (CIIT, 1982) a révélé que la fréquence de sarcomes spléniques primaires augmentait chez les rats CD-F mâles qui avaient reçu pendant 104 semaines² une alimentation contenant 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium. La fréquence de sarcomes des stromas spléniques et d'angiosarcomes chez les rats mâles dont l'alimentation contenait 0, 10, 30 ou 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium était de 0/123, 0/129, 1/128 et 21/130 et de 0/123, 0/129, 0/128 et 6/130 respectivement. On suppose que ces augmentations étaient importantes même s'il n'a pas été fait mention de l'importance statistique. On a aussi observé une faible augmentation (probablement sans importance) de la fréquence de

² Importance statistique non indiquée.

fibrosarcomes spléniques, d'ostéosarcomes et de sarcomes capsulaires chez des rats CD-F mâles auxquels on a administré du chlorure d'anilinium, même si l'on n'a pas fait état de l'importance statistique. La fréquence de fibrosarcomes spléniques et d'ostéosarcomes chez les rats mâles qui ont reçu 0, 10, 30 ou 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium était de 0/123, 0/129, 0/128 et 3/130 et de 0/123, 0/129, 0/128 et 3/130 respectivement. La fréquence de sarcomes capsulaires de la rate chez les rats mâles qui ont reçu 0, 10, 30 ou 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium était de 0/123, 0/129, 0/128 et 1/130 respectivement. Chez les rats CD-F femelles qui ont reçu pendant 104 semaines une alimentation contenant 0, 10, 30 ou 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium, la fréquence d'angiosarcomes spléniques s'est établie à 0/129, 0/129, 0/130 et 1/130 respectivement (CIIT, 1982). La fréquence d'autres tumeurs spléniques chez ces animaux n'a pas augmenté.

Pendant toute la période d'étude, on a observé des changements macroscopiques de la rate (y compris hypertrophie, foyers rouges foncés et surface granulaire ou irrégulière) chez les rats mâles et femelles dont l'alimentation contenait 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium. On a observé des signes d'anémie hémolytique [baisse ($p \leq 0,05$) de l'hématocrite moyen, de l'érythrocytométrie et de la concentration d'hémoglobine] chez les rats mâles et femelles dont l'alimentation contenait 30 ou 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium (CIIT, 1982). L'administration à des rats de 30 ou 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium a provoqué une hausse importante ($p \leq 0,05$) de la concentration de méthémoglobine dans le sang des sujets mâles (130 à 160 %) et femelles (43 à 83 %) comparativement aux sujets témoins non exposés. Chez les animaux recevant 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium, on a constaté des cas d'hyperplasie stromale et de fibrose de la pulpe splénique rouge, de capsulite splénique chronique, d'atrophie lymphoïde de la rate, ainsi qu'une augmentation de l'activité hématopoïétique dans la moelle osseuse et une augmentation des dépôts d'hémosidérine dans le foie, comparativement aux sujets témoins non exposés. Chez les rats mâles qui ont reçu 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium pendant 104 semaines, on a constaté une «métamorphose graisseuse» de la rate et une augmentation des dépôts d'hémosidérine dans les surrénales et les ganglions lymphatiques du pancréas comparativement aux sujets témoins non exposés. Les rats femelles qui ont reçu 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium présentaient davantage de signes de congestion de la rate que les sujets témoins non exposés. Chez les rats mâles qui ont reçu 10, 30 ou 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium pendant 104 semaines, on a constaté une augmentation des dépôts d'hémosidérine, une hématopoïèse extramédullaire et une congestion de la rate comparativement aux sujets témoins non exposés (CIT, 1982). {DMENO (effets non néoplasiques) = 7,2 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline (rats mâles); dose sans effet nocif observé (DSENO) = 7,2 mg/[kg (m.c.)·j] (rats femelles).}

On n'a constaté aucune augmentation de la présence de tumeurs chez des souris B6C3F₁ mâles ou femelles auxquelles on a administré, pendant 103 semaines, une alimentation contenant 6 000 ou 12 000 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium {736,8 ou 1 509,9 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline dans le cas des mâles et 733,0 ou 1 560,0 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline dans celui des femelles (EPA, 1991)}, comparativement aux sujets témoins non exposés. On a toutefois considéré qu'une augmentation de la fréquence des lésions biliaires

inflammatoires chroniques aux deux niveaux d'exposition était liée au traitement (NCI, 1978). Comparativement à ce qui s'est passé chez les sujets témoins non exposés, on a remarqué chez les rats dont l'alimentation contenait 6 000 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium une incidence accrue d'hémossidérose des cellules de Kupffer du foie (55 et 58 % chez les mâles et les femelles, respectivement) (NCI, 1978). Des alimentations contenant 3 000 ou 6 000 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium ont fait grimper la fréquence d'hémossidérose rénale chez les mâles (42 et 71 % respectivement) et les femelles (94 et 90 % respectivement), comparativement aux sujets témoins non exposés (NCI, 1978). {DMENO (mâles) = 736,8 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline; DSENO (femelles) = 1 560,0 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline; il s'agit de la dose la plus faible administrée à des souris mâles et l'on n'a pas examiné les effets hématologiques. }

On a procédé à d'autres essais biologiques plus limités de la toxicité chronique et de la cancérogénicité (au cours desquels on n'a observé aucun effet histopathologique ou cancérogène). Ainsi, on a notamment mené une étude de 20 à 26 semaines au cours de laquelle plusieurs espèces d'animaux de laboratoire (rats, souris, cobayes et chiens) ont été exposées (6 h/j, 5 j/s) à 5 ppm (19 mg/m³) d'aniline par inhalation (Oberst *et al.*, 1956). De plus, on a effectué une étude de 80 semaines au cours de laquelle on a administré à des rats 0, 300, 600 ou 1 200 ppm (mg/kg) de chlorure d'anilinium {0, 21,8, 43,7 ou 87,3 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline (EPA, 1991)} par voie alimentaire (Hagiwara *et al.*, 1980). Enfin, on a réalisé une étude de 52 semaines sur la fréquence des tumeurs chez les hamsters à la suite de l'injection sous-cutanée hebdomadaire de 1,9 mmol/kg (m.c.) [177 mg/kg (m.c.)], d'aniline (Hecht *et al.*, 1983). Dans l'étude d'Hagiwara *et al.* (1980), l'administration de chlorure d'anilinium (par voie alimentaire) à des rats pendant 80 semaines n'a eu aucun effet sur la croissance générale, le foie, le poids des reins ou la chimie clinique du sang des sujets. On a toutefois remarqué, à tous les niveaux d'exposition (EPA, 1991), des changements des paramètres hématologiques liés à la dose qui indiquaient la présence d'une anémie hémolytique. {DMENO = 21,8 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline; il s'agit de la plus faible dose administrée, on n'a présenté aucune évaluation statistique et l'on n'a procédé à aucun examen histopathologique de la rate. }

Les études disponibles sur les effets génotoxiques de l'aniline analysés au cours de divers essais biologiques ont donné des résultats mixtes. Chez les micro-organismes, l'aniline n'était généralement pas mutagène (Jung *et al.*, 1992; Gentile *et al.*, 1987; von der Hude *et al.*, 1988; EPA, 1991; DECOS, 1989). Dans les cultures de cellules de mammifères, l'aniline s'est révélée mutagène dans les cellules de souris (McGregor *et al.*, 1991; Caspari *et al.*, 1988; Amacher *et al.*, 1980, cité dans EPA, 1991 et DECOS, 1989) et a fait augmenter la fréquence d'aberrations chromosomiques dans les cellules de hamster, mais uniquement après activation métabolique (Ishidate *et al.*, 1988; Galloway *et al.*, 1987, cité dans EPA, 1991). L'aniline n'a pas augmenté la fréquence de synthèse irrégulière de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dans des cultures d'hépatocytes de rat (Yoshimi *et al.*, 1988; Butterworth *et al.*, 1989, cité dans EPA, 1991) ou d'hépatocytes humains (Butterworth *et al.*, 1989, cité dans EPA, 1991). On a toutefois observé une augmentation des dommages subis par l'ADN dans des cultures de cellules de lymphomes de souris (Garberg *et al.*, 1988), mais

non dans des cultures d'hépatocytes de rat (Williams, 1980, cité dans DECOS, 1989), ni dans des fibroblastes pulmonaires de hamster (Swenberg *et al.*, 1976, cité dans DECOS, 1989). L'aniline a augmenté la fréquence des échanges de chromatides-soeurs dans des cultures de cellules humaines (Wilmer *et al.*, 1981, cité dans DECOS, 1989; Wilmer *et al.*, 1984, cité dans EPA, 1991 et DECOS, 1989) et de cellules de hamster (Takehisa *et al.*, 1988; Galloway *et al.*, 1987, Kawachi *et al.*, 1980, Abe et Sasaki, 1977, tous cités dans EPA, 1991 et DECOS, 1989; Takehisa *et al.*, 1988). L'aniline a aussi transformé des cellules de souris Balb/3T3 (Dunkel *et al.*, 1981, cité dans EPA, 1991) mais non d'autres souches de cellules de souris ou de hamster (Dunkel *et al.*, 1981; Pienta, 1980; Purchase *et al.*, 1978, tous cités dans EPA, 1991 et DECOS, 1989; Dunkel *et al.*, 1988). Des études *in vivo* ont révélé que l'aniline provoquait une augmentation du nombre de micronucléus dans les cellules de moelle osseuse de rat (George *et al.*, 1990, cité dans EPA, 1991) et de souris (Westmoreland et Gatehouse, 1991), ainsi qu'une augmentation de la fréquence des échanges de chromatides-soeurs dans les cellules de moelle osseuse de souris (Parodi *et al.*, 1983, cité dans EPA, 1991), mais n'avait aucun effet sur la fréquence des aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse de rat (Kawachi *et al.*, 1980, cité dans EPA, 1991 et DECOS, 1989). L'aniline a endommagé l'ADN dans le foie et les reins, mais non dans la rate, de rats exposés à cette substance, mais on n'a observé aucune augmentation des dommages subis par l'ADN dans le foie, les reins ou la moelle osseuse de souris exposées à l'aniline (Parodi *et al.*, 1982, cité dans EPA, 1991 et DECOS, 1989).

Au cours d'études disponibles pendant lesquelles on a analysé la toxicité de l'aniline sur le développement et la reproduction chez des rats et des souris, on a constaté que l'administration par voie orale d'aniline (ou de chlorure d'anilinium) à partir du septième jour de la gestation jusqu'à la parturition n'a provoqué aucun effet prénatal ou postnatal sur le développement physique ou sur celui du comportement (Price *et al.*, 1985; Borriston Laboratories, 1983). Cependant, comparativement à ce qui s'est passé chez les sujets témoins non exposés, on a constaté des signes de toxicité maternelle (y compris une baisse importante du gain de masse corporelle liée à la dose, une importante augmentation du poids de la rate liée à la dose et une importante élévation du niveau de méthémoglobine) chez des rats gravides auxquels on a administré 10, 30 ou 100 mg/[kg (m.c.)·j] de chlorure d'anilinium {7,2, 21,6 ou 71,9 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline} pendant les jours 7 à 20 de la gestation (Price *et al.*, 1985). {DMENO = 7,2 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline (chez les mères); dose sans effet observé (DSEO) = 21,6 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline (dans la progéniture)}. De même, on a observé des signes de toxicité maternelle (y compris prostration, tremblements, ataxie, léthargie, horripilation ou saignement anal) chez des souris gravides auxquelles on a administré 560 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline pendant les jours 7 à 14 de la gestation (Borriston Laboratories, 1983).

2.5.2 Humains

Chez les êtres humains, l'exposition aiguë à des concentrations élevées d'aniline provoque la cyanose, des céphalées, des nausées, des vomissements, la tachycardie, l'ataxie, le vertige, l'acouphène, des faiblesses, la confusion, la somnolence, des convulsions, le coma et la mort, surtout à la suite de l'anoxie causée par la méthémoglobinémie (Gosselin *et al.*, 1984). On a aussi observé des cas d'hématotoxicité (hémolyse intravasculaire, anémie et formation de corps de Heinz), de toxicité rénale (insuffisance rénale) et d'hépatotoxicité (atrophie et cirrhose du foie) chez des personnes exposées de façon aiguë à des concentrations élevées d'aniline (Donovan, 1983; Scott *et al.*, 1983; ACGIH, 1986; Gosselin *et al.*, 1984).

Au cours de la seule étude clinique qu'on ait trouvée pendant laquelle on a examiné les effets de l'aniline administrée à des volontaires humains par voie orale, on a administré des doses de 5, 15 ou 25 mg d'aniline trois jours de suite à chacun des 20 volontaires. On a ensuite administré des doses plus fortes d'aniline (35, 45, 55 ou 65 mg) à un petit nombre (n = 1 à 5) de ces sujets pendant des journées consécutives. On n'a observé aucune élévation importante du niveau de méthémoglobine dans le sang des volontaires auxquels on avait administré 5 ou 15 mg d'aniline. On a toutefois observé une élévation importante ($p < 0,05$) du niveau de méthémoglobine chez des sujets qui ont reçu de 25 à 65 mg d'aniline (Jenkins *et al.*, 1972).

Les enquêtes épidémiologiques relatives aux effets de l'exposition à l'aniline sur la santé humaine sont limitées aux études de l'incidence de cancers des appareils «digestif» et «respiratoire» (Ott et Langner, 1983), de cancers de la vessie (Ward *et al.*, 1991; Case *et al.*, 1954), ou de décès attribuables au cancer de la vessie (Case *et al.*, 1954) chez les travailleurs exposés en milieu de travail. En général, ces sujets ont été exposés à d'autres produits chimiques (y compris des cancérigènes reconnus pour les humains) en sus de l'aniline et l'on a fait état de données quantitatives minimales ou nulles sur la gravité ou la durée de l'exposition à l'aniline. Au cours de l'enquête épidémiologique la plus poussée effectuée jusqu'à maintenant, on a constaté une augmentation de la fréquence des cancers de la vessie chez les travailleurs exposés à «l'aniline et à l'*o*-toluidine», mais les auteurs ont conclu qu'il y avait plus de chance que l'*o*-toluidine soit l'agent cancérigène (Ward *et al.*, 1991).

Les données disponibles au sujet des effets de l'exposition à l'aniline sur la reproduction et le développement des humains provenaient d'une seule étude épidémiologique au cours de laquelle on a signalé l'augmentation des troubles menstruels, un dysfonctionnement ovarien et des avortements spontanés dans un rapport incomplet sur une étude effectuée sur des femmes russes exposées à l'aniline (et à d'autres produits chimiques) en milieu de travail (Podluzhnyi, 1979, cité dans Barlow et Sullivan, 1982).

2.5.3 Écotoxicologie

On a examiné la toxicité aiguë de l'aniline pour les organismes vivants aquatiques chez plusieurs espèces d'invertébrés, de bactéries, d'algues, de champignons, de poissons et d'amphibiens. Chez le poisson, les CL_{50} varient de 8,2 mg/L (168 h) dans le cas de la truite arc-en-ciel *Oncorhynchus mykiss* (Abram et Sims, 1982) à 187 mg/L (96 h) dans celui du cyprin doré *Carassius auratus* (Holcombe *et al.*, 1987). Dans d'autres organismes, les CL_{50-48} h varient de 0,1 mg/L dans le cas de *Daphnia pulex* à 800 mg/L dans celui de *Lymnaea stagnalis*, un mollusque (Sloof *et al.*, 1983).

Chez les espèces aquatiques, *Daphnia magna* semble la plus sensible aux effets de l'exposition chronique à l'aniline. Gersich et Milazzo (1988) ont fait état d'une CL_{50-21} j de 47 µg/L d'aniline chez *Daphnia magna*. Les concentrations minimales avec effet observé (CMEO)-14 j ont été de 22 µg/L dans le cas de la mortalité et de 43,2 µg/L dans celui de la reproduction (nombre total moyen de rejetons par adulte et taille moyenne du couvain) et de la croissance (poids sec moyen) (Gersich et Milazzo, 1990). Dans le cas de *Daphnia magna*, la CMEO entraînant l'immobilisation était de 98,8 µg/L d'aniline (Tadokoro et Maeda, 1988). Dans celui du poisson zèbre (*Brachydanio rerio*) exposé au cours des stades de la vie larvaire embryonnaire, la CL_{50-28} j s'établissait à 39 mg/L d'aniline et la concentration sans effet observé (CSEO) sur l'éclosion et la croissance était de 1,8 mg/L (van Leeuwen *et al.*, 1990)

L'exposition à l'aniline de larves du dactylèthre *Xenopus laevis* à partir du stade mi-blastulaire a produit des effets tératogènes; la concentration efficace moyenne (CE_{50}) -96 h était de 370 mg/L (Davis *et al.*, 1981). L'exposition à l'aniline a inhibé le développement de l'embryon de cette espèce, réduit la taille corporelle et inhibé la pigmentation à des concentrations de 1 mg/L et de 20 à 40 mg/L respectivement (Dumpert, 1987).

L'exposition d'oeufs d'achigan (*Micropterus salmoides*) et de cyprin doré (*Carassius auratus*) à des concentrations d'aniline pouvant atteindre 100 mg/L a produit des effets tératogènes et réduit l'éclosion et la survie chez les descendants (Birge *et al.*, 1979); une exposition à 1 mg/L d'aniline a eu des effets moins graves.

Baird *et al.* (1977) ont noté que l'aniline (20 mg/L) avait certains effets inhibiteurs (non quantifiés) sur la respiration d'organismes dans des boues activées pendant la dégradation de cette substance, ce qui semble indiquer que la toxicité observée peut être attribuable à un métabolite (ou à des métabolites).

C'est par les racines que les plantes terrestres absorbent l'aniline, qui semble se lier rapidement et de façon irréversible aux éléments d'origine végétale (Lyons *et al.*, 1985a). On n'a toutefois pas trouvé de renseignements sur la biodisponibilité de tels résidus liés. L'exposition du pin à encens (*Pinus taeda* L.) à une concentration d'aniline entre 0,4 et 10 g/m³ pendant 21 à 35 j a endommagé les aiguilles (Cheeseman *et al.*, 1980).

On n'a pas trouvé de données sur la toxicité de l'aniline pour les mammifères sauvages, les oiseaux ou les organismes vivants des sédiments ou du sol.

3.0 Évaluation de la toxicité au sens de la LCPE

3.1 Effets sur l'environnement (alinéa 11a))

Le Canada ne produit pas d'aniline, mais il importe de l'aniline et du chlorure d'anilinium qui servent de substances intermédiaires dans la fabrication de produits chimiques utilisés dans la synthèse du caoutchouc et de polymères. Le volume d'aniline qui pourrait être libéré dans l'environnement canadien chaque année au cours des divers stades de son cycle de vie commercial pourrait atteindre 1,1 t environ. L'aniline libérée ne devrait toutefois pas persister. On n'a pas trouvé d'information sur la concentration d'aniline dans l'air, les eaux de surface, les organismes vivants, le sol ou les sédiments au Canada.

L'espèce aquatique la plus sensible identifiée est *Daphnia magna*, chez qui la CMEQ-14 j (pour la mortalité) est de 22 µg/L d'aniline. Si l'on divise cette valeur par un facteur de 20 pour la transformer en CSEO chronique, afin de tenir compte des différences entre les espèces et d'extrapoler sur le terrain les résultats de laboratoire, on obtient un seuil d'effets estimé de 1,1 µg/L. La concentration d'aniline ($8,74 \times 10^{-3}$ ng/L) prévue dans les eaux de surface du sud de l'Ontario selon les scénarios du pire cas de rejet est inférieure d'environ 130 000 fois au seuil d'effets estimé. Même si la concentration d'aniline dans des échantillons d'eau souterraine prélevés à proximité d'une entreprise de fabrication de produits chimiques en Ontario était beaucoup plus élevée que le seuil d'effets, on ne s'attend pas à ce qu'une telle contamination soit répandue.

La concentration d'aniline ($2,15 \times 10^{-9}$ µg/m³) prévue dans l'air du sud de l'Ontario et fondée sur les scénarios du pire cas de rejet s'établit à un niveau inférieur d'environ 2×10^{14} fois à la concentration minimale identifiée (0,4 g/m³) qui a endommagé des aiguilles de pin à encens (*Pinus taeda* L.).

On n'a pas trouvé d'information sur la toxicité de l'aniline pour la faune. Or, à cause des concentrations extrêmement faibles d'aniline prévues dans l'environnement, de sa faible accumulation dans les organismes aquatiques et de sa toxicité faible, on considère qu'il est peu probable que l'aniline ait des effets nocifs sur la faune aquatique à la suite d'une baisse du nombre de proies.

Par conséquent, à la lumière des données disponibles, on ne considère pas que l'aniline pénètre dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui ont un effet nocif pour l'environnement.

3.2 Effets sur l'environnement essentiel pour la vie humaine (alinéa 11b))

L'aniline devrait être légèrement volatile et se photolyser rapidement dans l'air. Elle ne devrait donc pas contribuer à l'appauvrissement de la couche d'ozone, au réchauffement de la planète ou à la formation d'ozone dans la basse atmosphère.

Par conséquent, à la lumière des données disponibles, on ne considère pas que l'aniline pénètre dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui constituent un danger pour l'environnement essentiel pour la vie humaine.

3.3 Effets sur la vie ou la santé humaine (alinéa 11c))

Exposition des humains. On a calculé la dose journalière estimative d'aniline chez divers groupes d'âge de la population canadienne à partir des données quantitatives limitées disponibles provenant d'autres pays, ou des valeurs prévues à l'égard des concentrations d'aniline dans l'air, l'eau et le sol, et des quantités consommées par la population du Canada (Direction de l'hygiène du milieu, 1992). La valeur de ces doses journalières estimatives varie d'environ sept puissances de dix (*cf* document à l'appui). Comme ces estimations manquent d'uniformité, il est impossible d'évaluer l'exposition à l'aniline de la population canadienne en général.

Effets. Les études épidémiologiques sur la cancérogénicité de l'aniline sont limitées à quelques enquêtes effectuées auprès de populations plutôt restreintes de travailleurs d'usines de fabrication de produits chimiques exposés à l'aniline et à d'autres produits chimiques (y compris des agents cancérogènes reconnus pour l'être humain). Même si une étude a révélé une augmentation des cas de cancer de la vessie chez les travailleurs exposés à «l'aniline et à l'*o*-toluidine», les auteurs concluent qu'il y a plus de chance que l'*o*-toluidine soit l'agent cancérogène responsable (Ward *et al.*, 1991). À cause de l'exposition concomitante des populations examinées à d'autres substances chimiques et comme on n'a pas analysé les résultats en fonction de la durée ou du niveau d'exposition à l'aniline, on considère que les renseignements disponibles ne suffisent pas pour évaluer la cancérogénicité de l'aniline pour les êtres humains.

On a observé, chez des rats CD-F mâles recevant du chlorure d'anilinium par voie alimentaire, une hausse de la fréquence d'angiosarcomes spléniques (comparativement aux sujets témoins) qui a semblé importante à la dose la plus élevée {100 mg/[kg (m.c.)^j]}² (CIT, 1982). Dans le cadre d'une analyse biologique effectuée par le NCI (1978), on a observé une hausse importante sur le plan statistique de la fréquence d'angiosarcomes spléniques chez des rats Fischer 344 mâles auxquels on a administré du chlorure d'anilinium par voie alimentaire. Au cours de l'analyse biologique du Chemical Industry Institute of Technology (CIIT) (1982), on a noté un accroissement de la fréquence de sarcomes des

stromas spléniques chez des rats CD-F mâles auxquels on a administré du chlorure d'anilinium par voie alimentaire. L'augmentation de la fréquence de ces sarcomes a semblé importante à la dose la plus élevée {100 mg/[kg (m.c.)·j]}². On a aussi observé une faible augmentation (probablement sans importance)² de la fréquence de fibrosarcomes spléniques, d'ostéosarcomes et de sarcomes capsulaires chez des rats CD-F mâles, et d'angiosarcomes spléniques chez des rats CD-F femelles auxquelles on a administré du chlorure d'anilinium (CIIT, 1982). On a constaté un accroissement important de la fréquence combinée de fibrosarcomes et de sarcomes NSA dans la rate ou d'autres organes (non précisés) des cavités pleurale et abdominale chez des rats Fischer 344 mâles exposés au chlorure d'anilinium. Chez les rats femelles, la fréquence de ces tumeurs a présenté une tendance liée à la dose (NCI, 1978). Dans l'étude du NCI (1978), on a constaté une importante tendance liée à la dose dans la fréquence combinée de phéochromocytomes surrenaliens malins et non malins chez des rats Fischer 344 mâles auxquels on a administré du chlorure d'anilinium par voie alimentaire.

D'autres essais biologiques de la toxicité chronique et de la cancérogénicité (au cours desquels on n'a observé aucun effet histopathologique non néoplasique ou cancérogène) (Hecht *et al.*, 1983; Hagiwara *et al.*, 1980; Oberst *et al.*, 1956) n'aident pas à évaluer le poids des indications de cancérogénicité de l'aniline à cause des limites inhérentes à la conception de ces études (c.-à-d. nombre restreint d'animaux et brièveté des périodes d'exposition et d'observation).

Les essais biologiques de cancérogénèse les plus poussés effectués jusqu'à maintenant (CIIT, 1982; NCI, 1978) ont révélé des réactions très variables entre les espèces et entre les sexes. À titre d'exemple, la fréquence d'angiosarcomes spléniques ainsi que de fibrosarcomes et de sarcomes NSA a augmenté considérablement chez les rats mâles qui ont fait l'objet de l'essai biologique du NCI (1978). Chez les rats femelles, toutefois, on a constaté uniquement une tendance liée à la dose dans les cas de fibrosarcomes et de sarcomes NSA, mais aucune augmentation des cas de tumeurs chez les souris mâles et femelles exposées à des concentrations plus élevées de chlorure d'anilinium par voie alimentaire. Au cours de l'essai biologique du CIIT, on a toutefois constaté que la fréquence d'angiosarcomes spléniques et de sarcomes a augmenté chez les rats mâles, mais que la fréquence des tumeurs chez les rats femelles ne s'est pas accrue. Ces observations concordent avec le fait que les souris métabolisent davantage l'aniline par la voie de détoxification hypothétique (N-acétylation) que les rats, que cette voie offre des possibilités plus limitées chez les rats, à des doses plus élevées {c.-à-d. 100 à 200 mg/[kg (m.c.)·j]} (McCarthy *et al.*, 1985), et avec les différences observées entre les sexes quant au métabolisme de l'aniline (Pence et Schnell, 1979). Il y a donc des chances que l'augmentation des cas de tumeur, surtout chez les rats mâles, soit liée à la saturation de la voie de détoxification par N-acétylation et à une proportion croissante du métabolisme par la voie présumée toxique (N-hydroxylation). Cependant, McCarthy *et al.* (1985) ont fait état de niveaux semblables de métabolisme par la voie présumée toxique chez les rats et les souris auxquels on a administré des doses de 50 et de 100 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline.

Comme on a établi un lien entre la fréquence accrue de tumeurs spléniques chez les rats mâles auxquels on a administré de l'aniline {à des doses qui peuvent saturer la voie de détoxification, c.-à-d. > 70 mg/[kg (m.c.)·j]} et des dommages cellulaires, il se peut que ces tumeurs soient causées par une prolifération cellulaire accrue liée à des dommages cellulaires causés par l'accumulation d'érythrocytes endommagés dans le tissu (Weinberger *et al.*, 1985; Goodman *et al.*, 1984). Les données disponibles sur la génotoxicité de l'aniline sont mixtes, mais elles concordent avec cette hypothèse puisque, même si les données sont limitées, l'aniline ne s'est pas révélée génotoxique dans la rate. L'aniline s'est révélée légèrement ou nullement mutagène dans les cellules de bactéries ainsi que de mammifères et génotoxique dans le cadre de certains essais biologiques seulement effectués sur des cellules de mammifères exposées *in vitro*. Au cours d'études *in vivo*, l'aniline a augmenté le nombre de micronucléus et la fréquence des échanges de chromatides-soeurs dans les cellules de moelle osseuse de rats et de souris respectivement (George *et al.*, 1990, cité dans EPA, 1991; Parodi *et al.*, 1982, 1983, cité dans EPA, 1991). Au cours de certaines analyses, l'aniline a endommagé l'ADN du foie et des reins de rats auxquels on a administré la substance. Cependant, on n'a observé aucun effet dans la rate (principal organe cible chez cette espèce) ou dans le foie, la moelle osseuse ou les reins de souris (Parodi *et al.*, 1982, cité dans EPA, 1991 et DECOS, 1989).

Comme les études épidémiologiques ne contiennent pas suffisamment de renseignements pour qu'on puisse évaluer la cancérogénicité de l'aniline chez les humains et comme les preuves de cancérogénicité de l'aniline chez les animaux de laboratoire exposés à des doses élevées sont limitées, l'aniline a été classée dans le groupe III («Substances possiblement cancérogènes pour l'homme») de l'échelle de classification élaborée pour l'évaluation de la toxicité au sens de l'alinéa 11 c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (Direction de l'hygiène du milieu, 1992). Dans le cas des composés du groupe III, une dose journalière admissible (DJA) est généralement calculée à partir d'une dose sans effet (nocif) observé [DSE(N)O] ou d'une dose minimale avec effet (nocif) observé [DME(N)O] chez les humains ou chez des espèces animales, que l'on divise par un facteur d'incertitude qui, lorsqu'on le juge approprié, tient compte des preuves limitées de cancérogénicité.

Les études épidémiologiques disponibles sur des populations humaines ne suffisent pas pour établir la DJA à cause de l'absence de données quantitatives sur l'exposition et de la confusion que peut créer une exposition concomitante à d'autres substances chimiques. La seule étude clinique connue effectuée sur des volontaires humains a révélé une augmentation du niveau de méthémoglobine ou de bilirubine sérique à la suite d'une ingestion de 25 à 65 mg d'aniline (Jenkins *et al.*, 1972). On n'a observé aucune hausse du niveau de méthémoglobine chez des sujets auxquels on a administré 15 mg d'aniline [équivalant à une DSEO de 0,21 mg/kg (m.c.) chez un adulte de 70 kg]. On considère toutefois que cette étude ne suffit pas pour servir de base de calcul d'une DJA, puisqu'il s'agissait d'une enquête à court terme portant sur un éventail limité d'effets biochimiques chez un nombre très restreint de sujets. C'est pourquoi on a dérivé une DJA à partir de la dose d'aniline la plus faible {DMENO = 7,2 mg/[kg (m.c.)·j]} à laquelle on a observé des effets nocifs (élévation de

l'hémosidérine, hématopoïèse extramédullaire et congestion chez des rats CD-F mâles), dans le cadre de la seule étude à long terme disponible sur des animaux au cours de laquelle on a examiné un éventail suffisant de résultats finaux (CIIT, 1982). On a également comparé la DJA à celle qu'on aurait pu calculer à partir des données limitées tirées d'études cliniques effectuées sur des humains. À partir d'une DMENO de 7,2 mg/[kg (m.c.)·j] d'aniline, on a calculé la DJA suivante:

$$\begin{aligned} \text{DJA} &= \frac{7,2 \text{ mg/kg (m.c.)}}{5\,000} \\ &= 0,001\,44 \text{ mg/[kg (m.c.)·j]} \{1,44 \text{ }\mu\text{g/[kg (m.c.)·j]}\} \end{aligned}$$

où :

- 7,2 mg/[kg (m.c.)·j] représente la DMENO dans l'étude la plus longue dont le concept est adéquat (CIIT, 1982);
- 5 000 représente le facteur d'incertitude [x 10 pour tenir compte de la variation intraspécifique; x 10 pour tenir compte de la variation interspécifique; x 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une DME(N)O plutôt que d'une DSE(N)O; x 5 pour tenir compte des preuves limitées de cancérogénicité]

Cette valeur de la DJA ressemble à celle que l'on pourrait dériver des résultats de l'étude clinique limitée dont ont fait rapport Jenkins *et al.* (1972) sur la formation de méthémoglobine chez des volontaires à qui on avait administré de l'aniline. Dans le calcul d'une DJA fondée sur cette étude portant sur des sujets humains, on pourrait diviser la DSEO de 0,21 mg/kg (m.c.) par un facteur d'incertitude de 50 (qui tient compte de la variation intraspécifique et des limitations de l'étude), ce qui donnerait une valeur de 4,2 µg/[kg (m.c.)·j].

En général, lorsqu'il s'agit d'évaluer si des substances du groupe III sont toxiques au sens de l'alinéa 11 c) de la LCPE, on compare la dose journalière admissible à la dose journalière estimative chez divers groupes d'âge de la population canadienne en général (Direction de l'hygiène du milieu, 1992). Les estimations relatives à l'exposition à l'aniline de la population canadienne en général fondées sur des concentrations prévues et mesurées (aux États-Unis et en Allemagne) diffèrent d'environ sept puissances de dix. Comme une de ces estimations se trouve à l'intérieur de la fourchette de la DJA, on n'a pas déterminé avec suffisamment de confiance si l'aniline constitue un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Par conséquent, à la lumière des données disponibles, il n'existe pas suffisamment d'information pour conclure si l'aniline pénètre dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui constituent un danger pour la santé ou la vie humaine.

3.4 Conclusion

Par conséquent, on a conclu que l'aniline ne pénètre pas dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui ont un effet nocif pour l'environnement ou qui constituent un danger pour l'environnement essentiel pour la vie humaine. Il n'existe pas suffisamment de données pour conclure si l'aniline pénètre dans l'environnement en quantité ou en concentration ou dans des conditions qui constituent un danger pour la santé ou la vie humaine.

4.0 Recommandations

1. Pour permettre d'évaluer l'exposition à l'aniline de la population canadienne en général, il est recommandé de mener des études de surveillance sur les concentrations d'aniline dans l'air, l'eau potable, les aliments et le sol. Comme la DJA d'aniline est relativement faible et les preuves selon lesquelles l'aniline est libérée dans le sol par la dégradation d'herbicides (Fishbein, 1980) et absorbée par les racines des végétaux (Lyons *et al.*, 1985a) sont limitées, on considère que de telles études sont hautement prioritaires.
2. Des études épidémiologiques au sujet des effets sur la santé de l'exposition à l'aniline, au cours desquelles on tiendra compte de facteurs qui pourraient prêter à confusion (comme la présence d'autres substances cancérogènes) et on analysera les résultats en fonction de la durée et de l'ampleur de l'exposition à l'aniline, sont recommandées. Des enquêtes sur le métabolisme de l'aniline chez les êtres humains sont aussi recommandées pour qu'on puisse en évaluer la sensibilité par rapport à celle d'autres espèces.
3. Il faudrait aussi réunir des données sur la concentration d'aniline dans les eaux de surface, ainsi que des données sur ses effets toxicologiques à long terme sur les organismes terrestres et aquatiques. On considère toutefois que cette recherche est peu prioritaire.

5.0 Bibliographie

- Abe, S. et M. Sasaki, «Chromosomal Aberrations and Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Cells Exposed to Various Chemicals», *J. Nat. Cancer Inst.*, 58: 1635-1641 (1977). Cited in EPA (1991) and DECOS (1989).
- Abram, F.S.H. et I.R. Sims, «The Toxicity of Aniline to Rainbow Trout», *Water Res.*, 16: 1309-1312 (1982).
- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists), *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*, Fifth Edition, Cincinnati, OH, p. 30 (1986).
- Aelion, C.M., D.C. Dobbins et F.K. Pfaender, «Adaptation of Aquifer Microbial Communities to the Biodegradation of Xenobiotic Compounds: Influence of Substrate Concentration and Preexposure», *Environ. Toxicol. Chem.*, 8: 75-86 (1989).
- Aelion, C.M., C.M. Swindoll et F.K. Pfaender, «Adaptation to and Biodegradation of Xenobiotic Compounds by Microbial Communities from a Pristine Aquifer», *Appl. Environ. Microbiol.*, 53: 2212-2217 (1987).
- Amacher, D., S. Paillet, G. Turner, V. Ray et D. Salsburg, «Point Mutations at the Thymidine Kinase Locus in L5178Y Mouse Lymphoma Cells», *Mutat. Res.*, 73: 447-474 (1980). Cited in EPA (1991) and DECOS (1989).
- Back, K., A. Thomas et J. MacEwen, «Reclassification of Materials Listed as Transportation Health Hazards», Final Report, Department of Transportation, Office of the Assistant Secretary for Safety and Consumer Affairs, Office of Hazardous Materials, Report No. TSA-20-72-3, Washington, DC (1972).
- Baird, R., L. Carmona et R.L. Jenkins, «Behaviour of Benzidine and Other Aromatic Amines in Aerobic Wastewater Treatment», *J. Water Pollut. Contr. Fed.*, 49: 1609-1615 (1977).
- Barlow, S.M. et F.M. Sullivan, *in: Reproductive Hazards of Industrial Chemicals*, Academic Press Ltd., London, U.K., p. 55-61 (1982).
- Birge, W.J., J.A. Black, J.E. Hudson et D.M. Bruser, «Embryo-larval Toxicity Tests with Organic Compounds», *in: Aquatic Toxicology - Proc. 2nd Ann. Symp. Aquat. Toxicol.*, L.L. Marking and R.A. Kimerle (eds.), American Society for Testing and Materials Special Tech. Publ. 667, Philadelphia, PA., pp. 131-147 (1979).

- Borrison Laboratories, «Final Report on Screening of Priority Chemicals for Reproductive Hazards», prepared for National Institute of Occupational Safety and Health, Washington, DC (1983).
- Butterworth, B., T. Smith-Oliver, L. Earle, D. Loury, R. White, D. Doolittie, P. Working, R. Cattley, R. Jirtle, G. Michalopolous et S. Strom, «Use of Primary Cultures of Human Hepatocytes in Toxicology Studies», *Cancer Res.*, 49: 1075-1084 (1989). Cited in EPA (1991).
- Camford Information Services, «Chemical Process Industry Product Profile on Aniline» Don Mills, Ont., 2 pp. (1990).
- Case, R., M. Hosker, D. McDonald et J. Pearson, «Tumours of the Urinary Bladder in Workmen Engaged in the Manufacture and Use of Certain Dyestuff Intermediates in the British Chemical Industry. I. The Role of Aniline, Benzidine, alpha-Naphthylamine and beta-Naphthylamine», *Br. J. Ind. Med.*, 11: 75-104 (1954).
- Caspari, W., D. Spencer-Daston, B. Myhr, A. Mitchell, C. Rudd et P. Lee, «Evaluation of the L5178Y Mouse Lymphoma Cell Mutagenesis Assay: Interlaboratory Reproducibility and Assessment», *Environ. Mol. Mutagen.*, 12: 195-229 (1988).
- CH2M HILL ENGINEERING LTD., «Research and Development of Permanent Onsite Solutions for Contamination of Groundwater at Waste Disposal and Industrial Sites in Canada, Final Report», rapport préparé pour Approvisionnement et Services Canada dans le cadre du contrat n° KE405-7-6557/01-SE d'ASC, Waterloo, Ont. (1991).
- Cheeseman, J.M., T.O. Perry et W.W. Heck, «Identification of Aniline as an Air Pollutant through Biological Assay with Loblolly Pine», *Environ. Pollut.*, 21: 9-22 (1980).
- Chiou, C.T., D.W. Schmedding et M. Manes, «Partitioning of Organic Compounds in Octanol-water Systems», *Environ. Sci. Technol.*, 16: 4-10 (1982).
- CIIT (Chemical Industry Institute of Toxicology), «Final Report: 104-week Chronic Toxicity Study in Rats: Aniline, Volume 1», CIT, Research Triangle Park, NC (1982).
- CIRC (Centre international de recherche sur le cancer), *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 4, Lyon, France, pp. 27-39 (1974).
- CIRC, *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 27, Lyon, France, pp. 39-61(1982).
- CIRC, *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Suppl. 7, Lyon, France, pp. 99-100 (1987).

- Croy, G. et E. DeVoto, «Aniline: A Review of Environmental Behaviour and Health Effects», préparé pour la Section des substances prioritaires, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada, Ottawa, Ont. (1990).
- Czajkowska, T., Kyrziak, B. et J. Stetkiewicz, «Comparative Evaluation of the Toxic Action of Aniline and *o*-isopropoxyaniline», *Med. Pr.*, 28: 157-174 (in Polish) (1977).
- Dames and Moore, Canada, «Study of DNAPL Occurrence Beneath Former Operating Ponds of Uniroyal Chemical Ltd., Elmira», rapport préparé pour Uniroyal Chemical Ltd. conformément à la partie IV de la section 6 de l'ordonnance de réglementation modifiée du ministère de l'Environnement de l'Ontario (1991), projet n° 19377-013, Mississauga, Ont. (1992).
- Dauble, D.D., D.W. Carlile et J.R.W. Hanf, «Bioaccumulation of Fossil Fuel Components during Single-compound and Complex-mixture Exposures of *Daphnia magna*», *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 37: 125-132 (1986).
- Davis, K.R., T.W. Schultz et J.N. Dumont, «Toxic and Teratogenic Effects of Selected Aromatic Amines on Embryos of the Amphibian *Xenopus laevis*», *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 10: 371-391 (1981).
- DECOS (Dutch Expert Committee for Occupational Standards), «Health-based Recommended Occupational Exposure Limit for Aniline», Directorate General of Labour, Netherlands (1989).
- Direction de l'hygiène du milieu, «Détermination de la toxicité au sens de l'alinéa 11 c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*», Bureau des dangers des produits chimiques, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada, Ottawa, Ont. (1992). (inédit).
- Donovan, J., «Methaemoglobinaemia», in: *Clinical Management of Poisoning and Overdose*, W.B. Saunders, Philadelphia, PA (1983).
- Dumpert, K., «Embryotoxic Effects of Environmental Chemicals: Tests with the South African Clawed Toad (*Xenopus laevis*)», *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 13: 324-338 (1987).
- Dunkel, V., L. Schechtman, A. Tu, A. Sivak, R. Lubet et T. Cameron, «Interlaboratory Evaluation of the C3H/10T1/2 Cell Transformation Assay», *Environ. Molec. Mutagen.*, 12: 21-31(1988).
- Dunkel, V., R. Pienta, A. Sivak et K. Traul, «Comparative Neoplastic Transformation Responses of Balb/3T3 Cells, Syrian Hamster Embryo Cells and Raucher Murine Leukemia Virus-infected Fischer 344 Rat Embryo Cells to Chemical Carcinogens»,

- J. Natl. Cancer Inst.*, 67: 1303-1315 (1981). Cited in EPA (1991) and DECOS (1989).
- du Pont, «Subacute Inhalation Toxicity Study of Aniline in Rats», E.I. du Pont de Nemours and Co., OTS N°. 878220240, Fiche N°. 0215025, Wilmington, DE (1982). Cited in EPA (1991).
- EPA (Environmental Protection Agency) des États-Unis, «Health and Environmental Effects Profile for Aniline», Environmental Criteria and Assessment Office, U.S. Environmental Protection Agency (PB88-174974), Cincinnati, OH (1985).
- EPA, «Testing Consent Orders on Aniline and Seven Substituted Anilines», *Fed. Regist.*, 53: 31804-31813 (1988).
- EPA, «Draft: Health and Environmental Effects Document on Aniline», Environmental Criteria and Assessment Office, U.S. Environmental Protection Agency (68-CO-0043), Cincinnati, OH (1991).
- EPA, *Integrated Risk Information System (IRIS)*, «Data Summary for Aniline», Cincinnati, OH (1992a).
- EPA, Personal communication, C.M. Auer, Existing Chemical Assessment Division, Washington, DC (1992b).
- Fishbein, L., «Aromatic Amines», in: *The Handbook of Environmental Chemistry*, Vol. 3, Part C, O. Hutzinger (ed.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 1-40 (1980).
- Freitag, D., H. Geyer, A. Kraus, R. Viswanathan, D. Kotzias, A. Attar, W. Klein et F. Korte, «Ecotoxicological Profile Analysis. VII. Screening Chemicals for their Environmental Behaviour by Comparative Evaluation», *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 6: 60-81 (1982).
- Galloway, S., M. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C. Cannon, A. Bollom, F. Nakamura, M. Ahmed, S. Duk, J. Rimpo, B. Margolin, M. Resnick, B. Anderson et E. Zeigler, «Chromosome Aberrations and Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Ovary Cells: Evaluation of 108 Chemicals», *Environ. Mol. Mutagen*, 10: 1-175 (1987). Cited in EPA (1991) and DECOS (1989).
- Games, L.M. et R.A. Hites, «Composition, Treatment Efficiency and Environmental Significance of Dye Manufacturing Plant Effluents», *Anal. Chem.*, 49: 1433-1440 (1977).
- Garberg, P., E. Akerblom et G. Blocsfoldi, «Evaluation of a Genotoxicity Test Measuring DNA-strand Breaks in Mouse Lymphoma Cells by Alkaline Unwinding and Hydroxyapatite Elution», *Mutat. Res.*, 203: 155-176 (1988).

- Gentile, J., G. Gentile et M. Plewa, «Mutagenicity of Selected Aniline Derivatives to *Salmonella* following Plant Activation and Mammalian Hepatic Activation», *Mutat. Res.*, 188: 185-196 (1987).
- George, E., M. Andrews et C. Westmoreland, «Effects of Azobenzene and Aniline in the Rodent Bone Marrow Micronucleus Test», *Carcinogenesis*, 11: 1551-1556 (1990). Cited in EPA (1991).
- Gersich, F.M. et D.P. Milazzo, «Chronic Toxicity of Aniline and 2,4-dichlorophenol to *Daphnia magna* Straus», *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 40: 1-7 (1988).
- Gersich, F.M. et D.P. Milazzo, «Evaluation of a 14-day Static Renewal Toxicity Test with *Daphnia magna* Straus», *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 19: 72-76 (1990).
- Goodman, D.G., J.M. Ward et W.D. Reichardt, «Splenic Fibrosis and Sarcomas in F344 Rats Fed Diets Containing Aniline Hydrochloride, *p*-Chloroaniline, Azobenzene, *o*-Toluidine Hydrochloride, 4,4'-Sulfonyldianiline, or D and C Red N^o. 9», *J. Natl. Cancer Inst.*, 73: 265-273 (1984).
- Gosselin, R., R.P. Smith et H.C. Hodge, «Aniline», *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 5th Edition, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (1984)
- Hagiwara, A., M. Arai, M. Hirose, J. Nakanowatari, H. Tsuda et N. Ito, «Chronic Effects of Norharman in Rats Treated with Aniline», *Toxicol. Lett.*, 6: 71-75 (1980).
- Hardy, J.T., D.D. Dauble et L.J. Felice, «Aquatic Fate of Synfuel Residuals: Bioaccumulation of Aniline and Phenol by the Freshwater Phytoplankter *Scenedesmus quadricauda*», *Environ. Toxicol. Chem.*, 4: 29-35 (1985).
- Hasegawa, R., Y. Nakaji, Y. Kurokawa et M. Tobe, «Acute Toxicity Tests on 113 Environmental Chemicals», *Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ.*, 36: 1-4:10-16 (1989).
- Hawthorne, S.B. et R.E. Sievers, «Emission of Organic Pollutants from Shale Oil Waste Waters», *Environ. Sci. Technol.*, 18: 483-490 (1984).
- Hecht, S., K. El-Bayoumy, A. Rivenson et E. Fiala, «Bioassay for Carcinogenicity of 3,2'-Dimethyl-4-nitrobiphenyl, *o*-Nitrosotoluene, Nitrosobenzene and the Corresponding Amines in Syrian Golden Hamsters», *Cancer Lett.*, 20: 349-354 (1983).
- Holcombe, G.W., G.L. Phipps, A.H. Sulaiman et A.D. Hoffman, «Simultaneous Multiple Species Testing: Acute Toxicity of 13 Chemicals to 12 Diverse Freshwater Amphibian, Fish and Invertebrate Families», *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 16: 697-710 (1987).

- Howard, P.H., *Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals, Vol. I, Large Production and Priority Pollutants*, Lewis Publishers, Chelsea, MI (1989).
- Ishidate, M., M. Harnois et T. Sofuni, «A Comparative Analysis of Data on the Clastogenicity of 951 Chemical Substances Tested in Mammalian Cell Cultures», *Mutat. Res.*, 195: 151-213 (1988).
- Jacobson, K.H., «Acute Oral Toxicity of Mono- and Di-alkyl Ring Substituted Derivatives of Aniline», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 22: 153-154 (1972).
- Jenkins, F.P., J.A. Robinson, J.B. Gellatly et G.W. Salmond, «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 (1972).
- Jung, R., B. Herbolt, R. Jackh et W. Muller, «Collaborative Study of Mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102», *Mutat. Res.*, 278: 265-270 (1992).
- Jungclaus, G.A., V. Lopez-Avila et R.A. Hites, «Organic Compounds in an Industrial Wastewater: A Case Study of their Environmental Impact», *Environ. Sci. Technol.*, 12: 88-96 (1978).
- Kawachi, T., Y. Yahagi, T. Kada, Y. Tazima, M. Ishidate, M. Sasaki et T. Sugiyama, «Cooperative Programs on Short-term Assays for Carcinogenicity in Japan», in: *Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests*, R. Montesano (ed.), publication n° 27 du CIRC, pp. 323-330, (Centre international de recherche sur le cancer), Lyon, France (1980), in EPA (1991) et DECOS (1989).
- Kim, Y. et G. Carlson, «The Effect of an Unusual Work Shift on Chemical Toxicity: II. Studies on the Exposure of Rats to Aniline», *Fund. Appl. Toxicol.*, 7: 144-152 (1986).
- Kovacs, K., J. Blascheck, E. Yeghiayan, S. Hatakeyama et C. Gardell, «Adrenocortical Lipid Hyperplasia Induced in Rats by Aniline: A Histologic and Electron Microscopic Study», *Am. J. Pathol.*, 62: 17-34 (1970).
- Lesage, S., J.K. Ritch et E.J. Treciokas, «Characterization of Groundwater Contaminants at Elmira, Ontario, by Thermal Desorption, Solvent Extraction GC-MS and HPLC», *Water Pollut. Res. J. Canada*, 25: 275-292 (1990).
- Lower, G.M., «N-Acetyltransferase Phenotype and Risk in Industrial Urinary Bladder Cancer: Approaches to High Risk Groups», in: *Toxicology and Occupational Medicine*, W.B. Deichmann (ed.), Elsevier/North Holland, Amsterdam (1979).

- Lu, P.-Y. et R.L. Metcalf, «Environmental Fate and Biodegradability of Benzene Derivatives as Studied in a Model Aquatic Ecosystem», *Environ. Health Perspect.*, 10: 269-284 (1975).
- Lyons, C.D., S.E. Katz et R. Bartha, «Mechanisms and Pathways of Aniline Elimination from Aquatic Environments», *Appl. Environ. Microbiol.*, 48: 491-496 (1984).
- Lyons, C.D., S.E. Katz et R. Bartha, «Persistence and Mutagenic Potential of Herbicide-derived Aniline Residues in Pond Water», *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 35: 696-703 (1985a).
- Lyons, C.D., S.E. Katz et R. Bartha, «Fate of Herbicide-derived Aniline Residues during Ensilage», *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 35: 704-710 (1985b).
- Mackay, D. et S. Paterson, «Evaluating the Multimedia Fate of Organic Chemicals: A Level III Fugacity Model», *Environ. Sci. Technol.*, 25: 427-436 (1991).
- McCarthy, D., W. Waud, R. Struck et D. Hill, «Disposition and Metabolism of Aniline in Fischer 344 Rats and C57BL/6 x C3H F₁ Mice», *Cancer Res.*, 45: 174-180 (1985).
- McGregor, D., A. Brown, S. Howgate, D. McBride, C. Riach et W. Caspari, «Responses of the L5178Y Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay. V: 27 Coded Chemicals», *Environ. Mol. Mutagen.*, 17: 196-219 (1991).
- Meijers, A.P. et R.C. van der Leer, «The Occurrence of Organic Micropollutants in the River Rhine and the River Maas in 1974», *Water Res.*, 10: 597-604 (1976).
- Ministère de l'Environnement de l'Ontario, «Environmental Aspects of Selected Aromatic Amines and Azo Dyes in Ontario», rapport n° ARB-TDA-83-79 du MEO, Toronto, Ont. (1980).
- Ministère de l'Environnement de l'Ontario «Monitoring of Selected Trace Organics during Biological Wastewater Treatment», rapport de recherche n° 82 du MEO, 102 + p., Toronto, Ont. (1982).
- Ministère de l'Environnement du Québec, communication personnelle avec H. St-Martin, Sainte-Foy, QC (1992).
- NCI (National Cancer Institute), *Bioassay of Aniline Hydrochloride for Possible Carcinogenicity*, Carcinogenesis Technical Report Series No. 130, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1978).

- Nelson, C.R. et R.A. Hites, «Aromatic Amines in and near the Buffalo River», *Environ. Sci. Technol.*, 14: 1147-1149 (1980).
- Neurath, G.B., M. Duenger, F.G. Pien, D. Ambrosius et O. Schreiber, «Primary and Secondary Amines in the Human Environment», *Food Cosmet. Toxicol.*, 15: 275-282 (1977).
- Northcott, J., «Amines, Aromatic - Aniline and its Derivatives», in: *Kirk-Othmer Encyclopaedia of Chemical Technology*, 3rd edition, Vol. 2, H.F. Mark, D.F. Othmer, C.G. Overberger, and G.T. Seaborg (eds.), John Wiley and Sons, Toronto, Ont., pp. 309-321 (1978).
- NRC (National Research Council), «Aromatic Amines: An Assessment of the Biological and Environmental Effects», Board on Toxicology and Environmental Health Hazards, National Academy Press, Washington, DC (1981).
- Oberst, F.W., E.B. Hackley et C.C. Comstock, «Chronic Toxicity of Aniline Vapour (5 ppm) by Inhalation», *Arch. Ind. Health.*, 13: 379-384 (1956).
- Ott, M. et R. Langner, «A Mortality Survey of Men Engaged in the Manufacture of Organic Dyes», *J. Occup. Med.*, 25: 763-768 (1983).
- Parodi, S., M. Pala, P. Russo, A. Zunino, C. Balbi, A. Albini, F. Valerio, M. Cimberle et L. Santi, «DNA Damage in Liver, Kidney, Bone Marrow, and Spleen of Rats and Mice Treated with Commercial and Purified Aniline as Determined by Alkaline Elution Assays and Sister Chromatid Exchange Induction», *Cancer Res.*, 42: 2277-2283 (1982). Cited in EPA (1991) and DECOS (1989).
- Parodi, S., A. Zunio, L. Ottagio, M. DeFerrar et L. Santi, «Lack of Correlation between the Capabililty of Inducing Sister Chromatid Exchanges *In Vivo* and Carcinogenic Potency, for 16 Aromatic Amines and Azo Derivatives», *Mut. Res.*, 108: 225-238 (1983). Cited in EPA (1991).
- Parris, G.E., «Environmental and Metabolic Transformations of Primary Aromatic Amines and Related Compounds», *Residue Rev.*, 76: 1-30 (1980).
- Pence, D. et R. Schnell, «Sex-related Differences in Biotransformation of Aniline Hydroxylase in Sprague-Dawley Rats», *Pharmacology*, 18: 52-56 (1979).
- Pienta, R. «Transformation of Syrian Hamster Embryo Cells by Diverse Chemicals and Correlation with their Reported Carcinogenic and Mutagenic Activities», in: *Chemical Mutagens*, F. De Serres and A. Hollaender (eds.), Vol. 6, pp. 175-202 (1980). Cited in EPA (1991) and DECOS (1989).

- Podluzhnyi, P., «Importance of the Nutrition Factor in the Comprehensive Social Hygiene Study of the Health of Female Workers in the Chemical Industry», *Gigiena I Sanitariya.*, 1: 44-47 (1979). Cited in Barlow and Sullivan (1982).
- Price, C., R. Tyl, T. Marks, L. Paschke, T. Ledoux et J. Reel, «Teratologic and Postnatal Evaluation of Aniline Hydrochloride in the Fischer 344 Rat», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77: 465-478 (1985).
- Purchase, I., E. Longstaff, J. Ashby, J. Styles, D. Anderson, P. Lefevre et F. Westwood, «An Evaluation of 6 Short-term Tests for Detecting Organic Chemical Carcinogens», *Br. J. Cancer.*, 37: 873-903 (1978). Cited in EPA (1991) and DECOS (1989).
- Reinhard, M., N.L. Goodman et J.F. Barker, «Occurrence and Distribution of Organic Chemicals in Two Landfill Leachate Plumes», *Environ. Sci. Technol.*, 18: 953-961 (1984).
- Sanders, W.M., «Exposure Assessment: A Key Issue in Aquatic Toxicology», in: *Aquatic Toxicology - Proc. 2nd Ann. Symp. Aquat. Toxicol.*, L.L. Marking and R.A. Kimerle (eds.), American Society for Testing and Materials Special Tech. Publ. 667, Philadelphia, PA 19103, pp. 271-283 (1979).
- Sax, N.I., *Dangerous Properties of Industrial Materials*, 3rd edition, Van Nostrand Reinhold Co., Toronto, Ont., 1251+ pp. (1968).
- Sax, N. et B. Feiner, *Dangerous Properties of Industrial Materials*, Van Nostrand Reinhold Co., New York, NY, pp. 55-59 (1984).
- Scott, T.S., A. Munn et G. Smagghe, «Aniline», in: *Encyclopedia of Occupational Health and Safety*, Second edition, International Labour Organization, Geneva, Switzerland, p. 153 (1983).
- Shah, J. et E. Hyerdahl, «National Ambient Volatile Organic Compounds (VOCs) Database Update», Atmospheric Research Laboratory, Office of Research and Development, U.S. EPA, Research Triangle Park, NC (1988). Cited in EPA (1991).
- Short, C.R., C. King, P.W. Sistrunk et K.M. Kerr, «Subacute Toxicity of Several Ring Substituted Dialkylanilines in the Rat», *Fund. Appl. Toxicol.*, 3: 285-292 (1983).
- Sloof, W., J.H. Canton et J.L.M. Hermens, «Comparison of the Susceptibility of 22 Freshwater Species to 15 Chemical Compounds», *Aquat. Toxicol.*, 4: 113-128 (1983).
- Statistique Canada, «Importations, commerce de marchandises, détail des produits», Ottawa, Ont., (de 1976 à 1991).

- Swenberg, J., G. Petroid et P. Harbach, «*In Vitro* DNA Damage/Alkaline Elution Assay for Predicting Carcinogenic Potential», *Res. Commun.*, 72: 732-738 (1976). Cited in DECOS (1989).
- Tadokoro, H. et M. Maeda, «Evaluation of Toxicity Profiles of Organic Chemicals: Usefulness of Ecotoxicological Basic Test Set of OECD», in: *Toxic Contamination in Large Lakes, Vol. I, Chronic Effects of Toxic Contaminants in Large Lakes*, N.W. Schmidtke (ed.), Lewis Publishers, Chelsea, MI, pp. 179-193 (1988).
- Takehisa, S., N. Kanaya et R. Reiger, «Promutagen Activation by *Vicia faba*: An Assay Based on the Induction of Sister-chromatic Exchanges in Chinese Hamster Ovary Cells», *Mutat. Res.*, 197: 195-205 (1988).
- Thomas, R.G., «Volatilization», in: *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*, W.J. Lyman, W.F. Reehl, and D.H. Rosenblatt (eds.), McGraw-Hill Book Co., New York, NY (1982).
- Toth, S., E. Yeghiayan et K. Kovacs, «Effects of Aniline on Plasma Corticosterone Levels in Rats», *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 49: 433-435 (1971).
- van Leeuwen, C.J., D.M.M. Adema et J. Hermens, «Quantitative Structure-activity Relationships for Fish Early Life Stage Toxicity», *Aquat. Toxicol.*, 16: 321-334 (1990).
- Vernot, E., J. MacEwen, C. Haun et E. Kinkead, «Acute Toxicity and Skin Corrosion Data for Some Organic and Inorganic Compounds and Aqueous Solutions», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 42: 417-423 (1977).
- von der Hude, W., C. Rehm et A. Resler, «Evaluation of the SOS Chromotest», *Mutat. Res.*, 203: 81-94 (1988)
- von Oettingen, W., P. Neal, R. Sievers, J. Svirbely, A. Monaco, B. Horecker, H. Yagoda, T. Sweeny, D. Peterson, W. Alford, V. Hauff et H. Gay, «Xylidine: Its Toxicity and Potential Dangers as Compared with those of Aniline and an Appraisal of the Potential Hazards from its Use in Blending Gasoline», NIH Bulletin N°. 188, Federal Security Agency, United States Public Health Service, Washington DC (1947).
- Ward, E., A. Carpenter, S. Markowicz, D. Roberts et W. Halpern, «Excess Number of Bladder Cancers in Men Exposed to *o*-Toluidine and Aniline», *J. Natl. Cancer Inst.*, 83: 501-506 (1991).
- Wegman, R.C.C. et G.A.L. De Korte, «The Gas Chromatographic Determination of Aromatic Amines after Bromination in Surface Waters», *Inter. J. Environ. Anal. Chem.*, 9: 1-6 (1981a).

Wegman, R.C.C. et G.A.L. De Korte, «Aromatic Amines in Surface Waters of the Netherlands», *Water Res.*, 15: 391-394 (1981b).

Weinberger, M., R. Albert et S. Montgomery, «Splenotoxicity Associated with Splenic Sarcomas in Rats Fed High Doses of D and C Red N^o. 9 or Aniline Hydrochloride», *J. Natl. Cancer Inst.*, 75: 681-690 (1985).

Westmoreland, C. et D. Gatehouse, «Effects of Aniline Hydrochloride in the Mouse Bone Marrow Micronucleus Test after Oral Administration», *Carcinogenesis*, 12: 1057-1059 (1991).

Williams, G., «The Detection of Chemical Mutagens/Carcinogens by DNA Repair and Mutagenesis in Liver Cultures,» *Chem. Mutagen.*, 6: 61-79 (1980). Cited in DECOS (1989).

Wilmer, J., A. Klingerman et G. Erexson, «Sister Chromatid Exchange Induction and Cell Cycle Inhibition by Aniline and its Metabolites in Human Fibroblasts», *Environ. Mutagen.*, 3: 627-638 (1981). Cited in DECOS (1989).

Wilmer, J., G. Erexson et A. Klingerman, «The Effect of Erythrocytes and Hemoglobin on Sister Chromatid Exchange Induction in Cultured Human Lymphocytes Exposed to Aniline Hydrochloride», *Basic Life Sci.*, 29: 561-567 (1984). Cited in EPA (1991) and DECOS (1989).

Yoshimi, N., S. Sugie, H. Iwata, K. Njiwa, H. Mori, C. Hashida et H. Shimizu, «The Genotoxicity of a Variety of Aniline Derivatives in a DNA Repair Test with Primary Cultured Rat Hepatocytes», *Mutat. Res.*, 206: 183-191 (1988).