

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Dernière mise à jour : 29/06/06

RESPONSABLE DU PROGRAMME

A. PICHARD : annick.pichard@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - R. DUJARDIN - G. HEUZE - G. LACROIX - J.P. LEFEVRE -
H. MAGAUD

DOCUMENTATION

C. GILLET

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

Cette fiche a été examinée et discutée avec le Docteur Alain Baert, Benoît Hervé Bazin et le Professeur Jean-Marie Haguenoer.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

SOMMAIRE

1. GÉNÉRALITÉS	5
1.1 Identification/caractérisation	5
1.2 Principes de production	5
1.3 Utilisations	6
1.4 Principales sources d'exposition	6
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	7
2.1 Paramètres physico-chimiques	7
2.2 Comportement	9
2.2.1 Dans les sols	9
2.2.2 Dans l'air	9
2.3 Persistance	9
2.3.1 Dégradation abiotique	9
2.3.2 Biodégradation	9
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	10
2.4.1 Organismes aquatiques	10
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	11
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	11
3.1 Devenir dans l'organisme	11
3.2 Toxicologie aiguë	12
3.3 Toxicologie chronique	13
3.3.1 Effets systémiques	13
3.3.2 Effets cancérigènes	17
3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	19

1,4-DICHLOROBENZÈNE

3.4 Valeurs toxicologiques de référence	21
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS	21
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA	25
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	27
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë	28
4.1.1 Organismes aquatiques	28
4.1.2 Organismes terrestres	28
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique	29
4.2.1 Organismes aquatiques	29
4.2.2 Organismes terrestres	29
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	29
5.1 Étiquetage - Milieu de travail	29
5.2 Nomenclature Installations classées (IC)	30
5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France	30
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale	30
5.4.1 Qualité des eaux de consommation	30
5.4.2 Qualité de l'air	31
5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	32
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	32
Propositions de l'INERIS	32
5.5.1 Compartiment aquatique	32
5.5.2 Compartiment sédimentaire	32
5.5.3 Compartiment terrestre	33
5.5.4 Prédateurs	33
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	33
6.1 Familles de substances	33
6.2 Principes généraux	33
6.2.1 Eau	33
6.2.2 Air	34

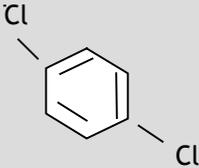
1,4-DICHLOROBENZÈNE

6.2.3 Sols	35
6.3 Principales méthodes	36
6.3.1 Présentation des méthodes	36
6.3.3 Tableau de synthèse	41
7. BIBLIOGRAPHIE	42

1,4-DICHLOROBENZÈNE

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
1,4-DICHLOROBENZÈNE $C_6H_4Cl_2$ 	106-46-7	203-400-5	Paradichlorobenzène p-Dichlorobenzène p-Chlorophenyl chloride PDB Benzene, p-dichloro Benzene, 1,4-dichloro	Solide cristallisé sous forme d'écaillés ou de grains Structure monoclinique

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

Dans l'Union Européenne, le degré de pureté du 1,4-dichlorobenzène produit ou importé est compris entre 99,7 et 99,9 %.

Impuretés⁽¹⁾

- chlorobenzène : ≤ 0,05 %
- 1,2-dichlorobenzène : ≤ 0,01 %
- 1,3-dichlorobenzène : ≤ 0,01 %
- trichlorobenzène : ≤ 0,05 %

(1) Commission Européenne (CE, 2000)

1.2 Principes de production

Le 1,4-dichlorobenzène est produit par chloration directe suivant une méthode continue utilisant du benzène liquide combiné à du chlore gazeux en présence d'un catalyseur (généralement de l'oxyde ferrique).

Le rapport entre les isomères 1,2 et 1,4 issus de cette réaction peut être influencé par le rapport entre benzène et chlore.

Après séparation par distillation et cristallisation, le 1,4-dichlorobenzène formé peut être conditionné et transporté sous forme solide ou liquide.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

1.3 Utilisations

Le 1,4-dichlorobenzène est en grande partie employé pour la fabrication de 1,4-dichloro-2-nitrobenzène utilisé dans les teintures et les pigments.

Il entre également dans la composition de répulsifs pour les mites et de désodorisants d'air ambiant, en particulier blocs désodorisants utilisés dans les toilettes. Pour cette dernière application, son efficacité provient de sa forte odeur et de sa tension de vapeur élevée.

Il est aussi utilisé comme insecticide et comme larvicide.

1.4 Principales sources d'exposition

La présence de 1,4-dichlorobenzène dans l'environnement est uniquement anthropique.

Compte tenu de sa volatilité et de ses diverses utilisations par fumigation, la plupart des rejets dans l'environnement sont atmosphériques. Ils sont estimés à 98,9 %, le reste se répartissant entre l'eau (0,79 %), le sol (0,15 %) et les sédiments (0,16 %) (CE, 2000).

Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	0 ₍₁₎
Eau Eaux de surface (rivières, lacs, mers) et eaux de pluie	10 ng/L ₍₂₎
Sols	Non disponible
Sédiments et matières en suspension	10 µg/kg de poids sec ₍₃₎

(1) ATSDR (1993) et Howard (1989) rapportent qu'aux USA, dans les zones rurales retirées (éloignées des sources de pollution) les concentrations relevées sont inférieures à la limite de détection.

(2) Évaluation basée sur des données d'origines diverses : ATSDR (1993) ; CE (2000) ; Howard (1989) ; HSDB (2000) ; OMS IPCS (1991).

(3) Évaluation basée sur des données d'origines diverses : ATSDR (1993) ; CE (2000) ; HSDB (2000).

1,4-DICHLOROBENZÈNE

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Valeur	Etendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 6,11 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,164 ppm		
Seuil olfactif de détection dans l'eau (µg/L)	0,3		OMS (1996)
Masse molaire (g/mol)	147,01		ATSDR (1993), CE (2000), Guide de la chimie (1999), Howard (1989), Verschueren (1996), Weiss (1986)
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	173,9 ⁽¹⁾	173,4 - 174,2	ATSDR (1993), Guide de la chimie (1999), Howard (1989), HSDB (2000), OMS IPCS (1991), IUCLID (2000), Kirk-Othmer (1978), Lide (1997), Merck (1996), STF (1991), Ullmann (1986), Ullmann (1989), Verschueren (1996), Weiss (1986)
Pression de vapeur (Pa)	102 ⁽¹⁾ à 20 °C	80 -165	CE (2000), Guide de la chimie (1999), Ullmann (1989), Veerkamp et Ten Berge (1994), Verschueren (1996), Weiss (1986)
	162 ⁽¹⁾ à 25 °C	90 - 235 ⁽²⁾	Howard (1989), OMS IPCS (1991)
	240 à 30 °C		Verschueren (1996)
Densité -vapeur	5,07 ⁽³⁾		Verschueren (1996)
	-solide	1,458	ATSDR (1993), STF (1991), Weiss (1986)
Tension superficielle (N/m)	Non concerné		
Viscosité dynamique (Pa.s)	Non concerné		
Solubilité	58 à 20 °C ⁽¹⁾	49 - 65	CE (2000), IUCLID (2000),

1,4-DICHLOROBENZÈNE

dans l'eau (mg/L)	79 à 25 °C ⁽¹⁾	74 - 87	Veerkamp et Ten Berge (1994) ATSDR (1993), Howard (1989), HSDB (2000), Verschuieren (1996)
log Kow	3,42 ⁽⁴⁾	3,37 - 3,52	ATSDR (1993), Commission européenne (CE, 2000), Howard (1989), HSDB (2000), STF (1991), US EPA (1992), US EPA (1996), Verschuieren (1996)
Koc (L/kg)	≅ 600 ⁽⁵⁾	273 - 1819	ATSDR (1993), Howard (1989), STF (1991), US EPA (1996), Verschuieren (1996)
Coefficient de partage sol- eau : Kd (L/kg)	⁽⁶⁾		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L/kg)	⁽⁶⁾		
Constante de Henry (Pa.m ³ /mol)	243 à 20 °C ⁽¹⁾	152 - 294	CE (2000), Howard (1989), HSDB (2000), STF (1991), US EPA (1996)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s)	6,9.10 ⁻²		US EPA (1996)
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² /s)	7,9.10 ⁻⁶		US EPA (1996)
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² /j)	2.10 ⁻⁶		Veerkamp et Ten Berge (1994)
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)	6,2.10 ⁻² ⁽⁷⁾		US EPA (1992)

(1) Moyenne arithmétique de plusieurs valeurs.

(2) Seulement 2 valeurs.

(3) Par rapport à l'air.

(4) la moyenne géométrique de 12 valeurs réparties entre 2 344 (log Kow = 3,37) et 3 311 (log Kow = 3,52) est égale à 2 635, soit log Kow = 3,42.

(5) La moyenne géométrique de 9 valeurs citées par ATSDR (1993), Howard (1989), STF (1991), Verschuieren (1996), réparties entre 273 et 1819, est égale à 594. L'US EPA (1996) cite d'autre part une série de 13 valeurs comprises entre 273 et 1375 dont la moyenne géométrique est égale à 616. En tenant compte de la cohérence entre ces deux groupes de valeurs, Koc est évalué à 600.

(6) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = f_{oc} \times K_{oc}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air).

1,4-DICHLOROBENZÈNE

La valeur de foc est issue de mesure de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour foc_sol, de 0,05 pour foc_sed, de 0,1 pour foc_mes.

(7) Valeur estimée

2.2 Comportement

2.2.1 Dans les sols

D'après la valeur du K_{oc} , le 1,4-dichlorobenzène est moyennement à peu mobile dans les sols.

2.2.2 Dans l'air

Sa demi-vie de volatilisation à partir d'une rivière modélisée (1 mètre de profondeur, courant de 1 m/s, vitesse du vent de 3 m/s) est estimée à environ 4 heures. Pour un lac modélisé (1 m de fond, courant de 0,05 m/s et vent de 0,5 m/s), elle est de 120 heures.

La possibilité de volatilisation du 1,4-dichlorobenzène à partir de sol humide doit aussi être prise en considération.

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

D'après sa structure moléculaire, aucune hydrolyse n'est attendue.

Dans l'atmosphère, le 1,4-dichlorobenzène réagit principalement avec les radicaux hydroxyles. Cette réaction étant assez lente, il a tendance à diffuser largement.

2.3.2 Biodégradation

Quelques résultats seulement de tests standards, où la minéralisation est déterminée, sont disponibles :

- Calamari *et al.* (1982) ont testé la dégradation de 8 et 40 mg/L de 1,4-dichlorobenzène par une boue primaire. Le test est comparable à un test MITI (I). La dégradation du 1,4-dichlorobenzène à une concentration de 8 mg/L atteint 0 % après 14 jours, 80 % après 28 jours. A la concentration de 40 mg/L, le taux de dégradation après 28 jours est seulement de 30 % (il se peut que le 1,4-dichlorobenzène soit toxique pour les boues à cette concentration). La publication ne précise pas si le critère de la fenêtre des 10 jours a été respecté ou pas. Cependant, en reportant les résultats sur un graphe, il apparaît clairement que plus de 60 % ont été dégradés 10 jours après avoir atteint 10 % de biodégradation à 8 mg/L.
- Un essai en flacon fermé (OCDE ligne directrice D) réalisé par Topping (1987) montre 1,4 % de dégradation après 8 jours, 49,5 % après 15 jours et 67 % après 28 jours. La disparition de la substance a été confirmée par une analyse spécifique du 1,4-dichlorobenzène, 1,5-dichlorophénol et du 4-chlorophénol. Le seuil des 60 % prescrit

1,4-DICHLOROBENZÈNE

par la ligne directrice a été passé. Du fait d'un manque de résultat intermédiaire, il n'est pas possible de savoir si la fenêtre des 10 jours a été respectée ou pas

Dans ces deux tests, le seuil des 60 % a été passé alors que le critère de la fenêtre des 10 jours n'a été observé que pour un seul. Néanmoins, le 1,4-dichlorobenzène peut être classé comme "facilement biodégradable".

Il n'y a pas de tests disponibles sur la biodégradation du 1,4-dichlorobenzène en eaux de surface.

Pour le sol et les sédiments, il n'y a pas de résultats disponibles de tests standardisés sur la biodégradation. Plusieurs tests avec des colonnes de sol recouvert d'eau indiquant que le 1,4-dichlorobenzène est dégradé sont disponibles. Mais aucun taux de dégradation ne peut être extrapolé à partir de ces tests.

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Les résultats des tests de bioaccumulation sur poissons sont présentés dans le tableau suivant :

Espèces	Système	BCF	Référence
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Continu	45 - 220	Galassi <i>et al.</i> , 1982
<i>Lepomis macrochirus</i>	Continu	60	Barrows <i>et al.</i> , 1980
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	-	40 - 112	Calamari <i>et al.</i> , 1982
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Continu	100 - 1 400 ⁽¹⁾	Calamari <i>et al.</i> , 1982
<i>Pimephales promelas</i>	Continu	110	Carlson et Kosian, 1987
<i>Jordanella floridae</i>	Continu	296	Smith <i>et al.</i> , 1990
<i>Poecilia reticulata</i>	Continu	98	Gobas <i>et al.</i> , 1991

- (1) 15 jours après fertilisation: BCF = ca. 400
 23 jours après fertilisation: BCF = ca. 1 400
 30 jours après fertilisation: BCF = ca. 300
 60 jours après fertilisation: BCF = ca. 100

Les résultats obtenus varient de 55 à 1 400. Les conditions de tests ne sont pas disponibles en détail pour tous les tests.

Une valeur maximaliste de 296 a été utilisée par la Commission Européenne (CE, 2001).

Remarque : Le BCF calculé à partir du Kow et d'une relation (Q)SAR telle que proposée par la Commission Européenne (CE, 1996) serait de 154.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (OMS IPCS, 1991 ; IARC, 1987, 1999 ; ATSDR, 1993, 1998 ; Commission Européenne, 2000). Les références bibliographiques sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont généralement pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

3.1 Devenir dans l'organisme

Études chez l'homme

Les caractéristiques physico-chimiques du 1,4-dichlorophénol (faible solubilité dans l'eau, forte liposolubilité) suggèrent qu'il sera rapidement absorbé par les différentes voies. L'organe de stockage du 1,4-dichlorobenzène est le tissu graisseux (Morita et Ohi, 1975 ; Morita *et al.*, 1975 ; US EPA, 1986 ; Hawkins *et al.*, 1980). Le 1,4-dichlorobenzène est également retrouvé dans le foie et le lait (Jan, 1983 ; Sumino, 1988).

Le principal métabolite urinaire du 1,4-dichlorobenzène est le 2,5-dichlorophénol. Le 1,4-dichlorobenzène est éliminé sous forme d'acides glucurono ou sulfo-conjugué (Halowell, 1959). Une élimination par le tractus respiratoire est également rapportée (Wallace *et al.*, 1989 ; Hill *et al.*, 1989).

Études chez l'animal

La principale voie d'absorption est la voie orale. 100 % de la dose administrée sont absorbés par voie orale et 20 % par inhalation dans les 3 heures suivant l'exposition (Hawkins *et al.*, 1980 ; US EPA, 1985 ; US EPA, 1987).

Le 1,4-dichlorobenzène est également présent à de fortes concentrations dans le foie et les reins. Enfin, des quantités mesurables de 1,4-dichlorobenzène sont retrouvées dans le sang, les poumons, le cœur, les muscles, les gonades et le cerveau (Kimura *et al.*, 1979 ; Hawkins *et al.*, 1980).

Au niveau hépatique, le 1,4-dichlorobenzène est un inducteur de la cytochrome C réductase, des cytochromes P450, de l'EPN-détoxification (O-éthyl O-p-nitrophényl phénylphosponothiolate), de la glucuronyl transférase, de la benzopyrène hydroxylase, de l'azoréductase, de l'aminopyrine déméthylase et de l'aniline hydroxylase (Carlson et Tardiff, 1976 ; Oesch *et al.*, 1973).

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Le 1,4-dichlorobenzène est éliminé dans les fécès ou dans l'air expiré. Il a également été montré qu'une réabsorption par circulation entéro-hépatique est possible, ainsi qu'une excrétion biliaire essentiellement sous la forme de glucuronide du 2,5-dichlorophénol (Hawkins *et al.*, 1980 ; Hissink *et al.*, 1997). Environ 40 % du 1,4-dichlorométhane administré en une dose par voie orale sont éliminés dans les urines en 3 jours chez le rat mâle et femelle (Klos et Dekant, 1994). Les principaux métabolites urinaires chez le rat sont le 2,5-dichlorophényl méthyl sulfoxyde et le 2,5-dichlorophényl méthyl sulfone. Chez le lapin, il se forme du 2,5-dichloroquinol (HSDB, 1998).

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

Une anémie hémolytique accompagnée d'une méthémoglobinémie puis d'un ictère au 4^e jour est rapportée chez un enfant de 3 ans ayant ingéré des boules antimites (Halowell, 1959).

Le 1,4-dichlorobenzène est un très léger irritant de la peau et des yeux (Waligren, 1953).

Des pétéchies et purpura sont rapportés chez un homme de 69 ans exposé pendant 3 semaines au 1,4-dichlorobenzène à son domicile (Nalbandian et Pearce, 1965).

Lors de l'exposition par inhalation, des vertiges, des malaises, des maux de tête, des nausées, des vomissements, des engourdissements, des bouffées de chaleur et des difficultés d'élocution sont rapportées (Cotter, 1953 ; Miyai *et al.*, 1988).

Études chez l'animal

La DL₅₀ du 1,4-dichlorobenzène par voie orale chez le rat est supérieure à 2 000 mg/kg (Gardner, 1987). La DL₅₀ du 1,4-dichlorobenzène par voie dermique chez le rat est supérieure à 2 000 mg/kg (Gardner, 1987). La CL₅₀ du 1,4-dichlorobenzène par inhalation chez le rat est supérieure à 5,07 mg/L (845 ppm)(Hardy et Javkson, 1987).

Une dose de 4 000 mg/kg chez le rat ou de 2 800 mg/kg chez le cobaye induit 100 % de mortalité (Hollingsworth *et al.*, 1956). Une dose unique de 1 000 mg/kg administrée par gavage chez le rat, ou de 1 600 mg/kg chez le cobaye, n'induit pas la mort des animaux (Hollingsworth *et al.*, 1956).

Des rats mâles et femelles et des souris ont reçu 0, 150, 300 ou 600 mg/kg/j de 1,4-dichlorophénol pendant 4 jours (Umemura *et al.*, 1992). Dans le groupe de rats mâles exposés à 300 mg/kg, on constate une augmentation de la prolifération cellulaire au niveau des cellules épithéliales proximales des tubules rénaux. Dans tous les groupes exposés, il existe une augmentation de la prolifération des cellules hépatiques.

Umemura *et al.* (1989) ont administré du 1,4-dichlorobenzène par inhalation à des rats (125 ou 500 ppm (765 ou 3 050 mg/m³)) pendant 24 heures ; un autre groupe a reçu par gavage 500 mg/kg de 1,4-dichlorobenzène. Dans le groupe exposé par inhalation, on observe des

1,4-DICHLOROBENZÈNE

signes d'atteinte rénale : éosinophilie, desquamation des épithéliums tubulaires, élévation des taux sanguins d'urée. On constate aussi une augmentation de la TGO et de la gamma-GT.

Le 1,4-dichlorobenzène induit des altérations du métabolisme des porphyrines lors d'expositions aiguës à de fortes doses, ce qui induit une augmentation de l'excrétion des porphyrines, essentiellement les coproporphyrines et les uroporphyrines, qui sont considérées comme des indicateurs de l'atteinte hépatique. Lors de l'exposition par voie orale, des cas de porphyries sévères sont mentionnés pour des expositions de 5 jours à 770 mg/kg/j (Rimington et Ziegler, 1963).

Le 1,4-dichlorobenzène est un très léger irritant de la peau et des yeux chez le lapin (Maertins, 1988).

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets systémiques

Études chez l'homme

Un cas de granulomatose pulmonaire a été décrit chez une femme de 53 ans abusant du 1,4-dichlorobenzène par inhalation depuis 3 ans. Une biopsie pulmonaire montre des cristaux similaires à du 1,4-dichlorobenzène. Il est possible qu'il s'agisse d'un effet lié à la nature physique du dépôt plus qu'à sa nature chimique (Weller et Crellin, 1953).

Une anémie sévère a été observée chez une jeune femme de 21 ans qui a ingéré 1 à 2 blocs de désodorisant d'ambiance par semaine pendant toute sa grossesse. Les effets observés sont une anémie hypochrome, microcytaire, avec une polychromasie excessive, une hypersegmentation nucléaire marginale des polynucléaires et la présence de corpuscules de Heinz dans les hématies. Les effets ont diminué progressivement après l'arrêt de l'exposition. L'enfant est né sans trouble hématologique (Campbell et Davidson, 1970).

Des atteintes hépatiques sont rapportées lors de l'exposition par inhalation chez l'homme. Il s'agit d'ictère, de cirrhose et d'atrophie hépatique pour des durées d'exposition comprises entre 1 et 18 mois, les niveaux d'exposition ne sont pas rapportés (Cotter, 1953).

Aucune altération rénale n'est mentionnée chez l'homme, quelle que soit la voie d'administration (ATSDR, 1993).

Deux études suggèrent une atteinte du système immunitaire. La première montre la présence de taches marbrées et de décolorations cutanées chez une jeune femme de 19 ans ayant ingéré 4 à 5 boules d'antimite à base de 1,4-dichlorobenzène par jour pendant 2,5 ans (Frank et Cohen, 1961). La seconde correspond à des manifestations cutanées de type purpura et pétéchies chez un homme âgé de 69 ans et exposé par inhalation au 1,4-dichlorobenzène pendant 3 semaines (Nalbandian et Pearce, 1965).

Une étude réalisée chez 58 salariés exposés professionnellement au 1,4-dichlorobenzène pour une période allant de 8 mois à 25 ans pour des niveaux d'exposition de 80 à 160 ppm a mis en

1,4-DICHLOROBENZÈNE

évidence des irritations nasales et oculaires (Hollingsworth *et al.*, 1956). Dans cette étude les niveaux de détection de l'odeur sont estimés entre 15 et 30 ppm, ces odeurs sont ressenties comme gênantes entre 30 et 60 ppm. Des irritations oculaires et nasales sont rapportées dès 50 à 80 ppm mais les niveaux de détection peuvent être plus élevés chez des sujets régulièrement exposés au 1,4-dichlorobenzène.

Études chez l'animal

Les rares études ayant cherché à identifier les **effets respiratoires** du 1,4-dichlorobenzène lors d'exposition par inhalation montrent des altérations mineures pour des concentrations élevées. Une exposition pendant 16 jours à 173 ppm (1 060 mg/m³) de 1,4-dichlorobenzène induit un œdème interstitiel, une congestion et une hémorragie alvéolaire chez le rat mâle, le cobaye femelle et le lapin femelle. Une congestion et un emphysème sont également observés chez le lapin exposé 12 semaines à 798 ppm (4 880 mg/m³) de 1,4-dichlorobenzène (Hollingsworth *et al.*, 1956).

Les effets **hématologiques** décrits chez l'homme lors de l'ingestion de 1,4-dichlorobenzène sont retrouvés chez l'animal.

Des rats Fischer 344 (10/sexe/dose) ont reçu par gavage 0, 300, 600, 900, 1 200 ou 1 500 mg/kg/j, 5 jours par semaine pendant 13 semaines (NTP, 1987). Dans les 2 groupes exposés à 1 200 ou 1 500 mg/kg/j, la survie des animaux a été considérablement diminuée. Chez ces animaux, une hyperplasie de la moelle osseuse et une déplétion lymphocytaire de la rate et du thymus ont été observées. Plusieurs paramètres sanguins ont été altérés : hématicrite, nombre d'érythrocytes, taux d'hémoglobine, pourcentage de réticulocytes, taux de glycérides, du cholestérol, des protéines, des phosphatases alcalines.

Ces effets ne sont pas retrouvés pour des expositions de 300 mg/kg/j pendant 2 ans. Ces effets ne sont pas non plus observés chez la femelle lors d'expositions pouvant atteindre jusqu'à 600 mg/kg/j pendant 2 ans. Chez la souris, il y a une diminution de 31 à 50 % des leucocytes et une diminution de 26 à 33 % des polynucléaires neutrophiles lors de l'exposition à des niveaux de 1,4-dichlorobenzène compris entre 600 et 1 800 mg/kg/j (NTP, 1987). Une autre étude pratiquée chez le rat rapporte l'absence de modification des niveaux d'hémoglobine et de l'hématocrite lors de l'exposition par ingestion au 1,4-dichlorobenzène pour des niveaux jusqu'à 40 mg/kg/j pendant 90 jours (Carlson et Tardiff, 1976).

Différentes études réalisées chez l'animal font mention d'**atteintes hépatiques** aussi bien lors d'expositions par ingestion que par inhalation.

L'exposition par inhalation pendant 5 à 7 mois chez rat ou du cobaye à des niveaux d'expositions compris entre 158 et 341 ppm (965 et 2 084 mg/m³) conduit à une hépatomégalie, une dégénérescence granulaire, une légère cirrhose, une nécrose localisée et une dégénérescence graisseuse hépatique. Ces effets ne sont pas retrouvés pour des expositions à des concentrations plus faibles, ce qui permet de définir à partir de cette étude un NOAEL de 96 ppm (577 mg/m³) (Hollingsworth *et al.*, 1956). Des lapins ont reçu des doses de 1,4-dichlorobenzène de 500 ou 1 000 mg/kg/j, 5 jours par semaine pendant 219 jours.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Dans le groupe exposé à 500 mg on a observé des lésions hépatiques (Hollingsworth *et al.*, 1956).

Une autre étude réalisée chez le rat Wistar pour une exposition de 1,5 ans (5 heures par jour, 5 jours par semaine) à 500 ppm (3 050 mg/m³) de 1,4-dichlorobenzène a montré une augmentation pondérale hépatique non associée à d'autres pathologies hépatiques. Dans cette étude, le NOAEL est estimé à 75 ppm (460 mg/m³) pour les deux sexes (Riley *et al.*, 1980a).

Une légère augmentation des porphyrines hépatiques est rapportée chez le rat femelle lors de l'ingestion de 1,4-dichlorobenzène à la dose de 50 mg/kg/j et plus pendant 120 jours (Carlson, 1977). Chez le rat, une augmentation de l'ALA synthétase est rapportée lors de l'ingestion de 1,4-dichlorobenzène pour une dose de 250 mg/kg/j pendant 3 jours (Ariyoshi *et al.*, 1975). Une augmentation des activités glucuronyl transférase, benzopyrène hydroxylase, des systèmes enzymatiques utilisant les EPN (O-éthyl O-p-nitrophényl phénylphosphonothiolate) détoxification et les p-nitrophénol est observée pour des niveaux d'exposition de 20 mg/kg/j et plus, et pour des expositions de 14 jours (Carlson et Tardiff, 1976). Une augmentation des systèmes enzymatiques utilisant des EPN détoxification et du p-nitrophénol est mentionnée pour des niveaux d'exposition de 20 mg/kg/j et plus, et pour des expositions de 90 jours (Carlson et Tardiff, 1976). Enfin, une augmentation des azoréductases est mise en évidence pour des niveaux d'exposition de 10 mg/kg/j et plus, et pour des expositions de 90 jours (Carlson et Tardiff, 1976).

Chez la souris, des expositions à 300, 600 ou 900 mg/kg/j par gavage induisent des altérations hépato-cellulaires dose-dépendantes. Chez les deux sexes, une hépatomégalie associée à une hypertrophie et une dégénérescence hépato-cellulaire et une augmentation des niveaux de l'alanine amino-transférase à la dose de 600 mg/kg/j et de cholestérol pour les doses de 900 mg/kg/j sont rapportées. De cette étude, un LOAEL de 300 mg/kg/j est défini pour la souris (Bomhard, 1986).

Pour des expositions plus sévères, des lésions histo-pathologiques sont rapportées chez le rat et la souris, les souris semblent plus sensibles que les rats. Les atteintes rencontrées sont de type hépatomégalie, nécrose centrilobulaire, dégénérescence et nécrose des hépatocytes, centromégalie hépatocellulaire, cirrhose légère et caryomégalie pour des expositions comprises entre 1 mois et 2 ans et des niveaux d'exposition entre 300 et 1 200 mg/kg/j (Hollingsworth *et al.*, 1956 ; NTP, 1987).

Contrairement aux données rapportées chez l'homme, l'exposition au 1,4-dichlorobenzène par voie orale ou par inhalation induit des **altérations rénales** chez l'animal. Lors de l'exposition par inhalation, une augmentation pondérale rénale est rapportée chez le rat mâle pour une exposition à 158 ou 341 ppm pendant 5 à 7 mois. Ces effets ne sont pas retrouvés chez la femelle (Hollingsworth *et al.*, 1956). Des rats femelles ont reçu des doses de 18,8, 188 ou 376 mg/kg/j de 1,4-dichlorobenzène 5 jours par semaine pendant 192 jours (Hollingsworth *et al.*, 1956). Le poids des reins et du foie ont été augmentés dans les deux

1,4-DICHLOROBENZÈNE

groupes les plus exposés. Seul le groupe exposé à 376 mg/kg/j montre quelques lésions hépatiques.

Comme décrit précédemment, des rats Fischer 344 (10/sexe/dose) ont reçu par gavage 0, 300, 600, 900, 1 200 ou 1 500 mg/kg/j, 5 jours par semaine pendant 13 semaines (NTP, 1987). Dans les 2 groupes exposés à 1 200 ou 1 500 mg/kg/j, la survie des animaux a été considérablement diminuée. Chez les mâles survivants plus de 45 jours, dans tous les groupes exposés on observe une dégénérescence multifocale de l'épithélium du tubule cortical, la formation de dépôts éosinophiles dans le cytoplasme des cellules épithéliales des tubules proximaux. Ces effets ne sont retrouvés ni chez les femelles, ni chez les souris des deux sexes exposées dans la même étude aux doses de 0, 600, 900, 1000, 1 500 ou 1 800 mg/kg/j. De cette étude, un NOAEL de 600 mg/kg/j est établi pour les rats femelles et un LOAEL de 300 mg/kg/j pour les rats mâles (NTP, 1987).

Une autre étude a été réalisée sur des rats F344/N mâles et femelles pour une exposition au 1,4-dichlorobenzène par gavage dans l'huile de maïs à des doses de 0, 150 à 350 mg/kg/j pour les mâles et de 0, 300 ou 600 mg/kg/j pour les femelles pendant 2 ans (NTP, 1987). Chez les mâles, on observe une accentuation de la sévérité mais pas de l'incidence des néphropathies, une minéralisation des tubes collecteurs de la medulla et une hyperplasie focale de l'épithélium tubulaire. L'incidence de l'hyperplasie des glandes parathyroïdes est augmentée chez les rats mâles. Les femelles présentent une augmentation de l'incidence des néphropathies dans les deux groupes exposés. Dans la même étude, des souris B6C3F1 ont été gavées avec des doses de 0, 300 ou 600 mg/kg/j de 1,4-dichlorobenzène 5 jours par semaine pendant 2 ans (NTP, 1987). Chez la souris, les effets sont retrouvés dès les doses de 300 à 600 mg/kg/j ; ils consistent principalement en une dégénérescence de l'épithélium tubulaire cortical associée à un épaississement des membranes basales tubulaires et glomérulaires, une augmentation du collagène interstitiel chez la souris mâle et une dégénérescence tubulaire chez la souris femelle. De cette étude, un LOAEL de 300 mg/kg/j est établi pour les effets non-carcinogènes chez la souris.

Ces effets sont également rapportés dans différentes études plus récentes pour des niveaux d'expositions similaires. La plupart des auteurs ont cherché à mieux comprendre les mécanismes rénaux et hépatiques impliqués (Bomhard *et al.*, 1988 ; Charbonneau *et al.*, 1989 ; Saito *et al.*, 1996 ; Umemura *et al.*, 1992 ; Umemura *et al.*, 1998 ; Lake *et al.*, 1997 ; Dietrich et Swenberg, 1991). Bomhard *et al.* (1988) ont administré pendant 4 ou 13 semaines du 1,4-dichlorobenzène aux doses de 0, 75, 150, 300 ou 600 mg/kg/j par gavage à des rats Fischer 344. Dans les groupes exposés à 150, 300 ou 600 mg/kg/j le poids relatif et absolu des reins est augmenté. Les mâles présentent également une augmentation de l'excrétion urinaire de la LDH, une augmentation de la sécrétion des cellules épithéliales, une augmentation de la formation des inclusions hyalines dans le cytoplasme des cellules du cortex rénal dans tous les groupes exposés. Après 4 ou 13 semaines les rats mâles montrent des lésions rénales sauf dans le groupe exposé à 75 mg/kg/j de 1,4-dichlorobenzène. Les travaux de Bomhard *et al.*, (1986, 1987, 1988) ont permis de définir un LOAEL de 75 mg/kg/j

1,4-DICHLOROBENZÈNE

pour les effets rénaux chez le rat mâle, et un NOAEL de 300 mg/kg/j chez le rat femelle. Dans ces études, les effets hématologiques et biochimiques n'ont pas été abordés.

Des souris B6C3F1 ont été gavées avec des doses de 0, 300 ou 600 mg/kg/j de 1,4-dichlorobenzène 5 jours par semaine pendant 2 ans (NTP, 1987). En dehors d'atteintes hépatiques et rénales précédemment citées, les souris présentent une hyperplasie cellulaire de la thyroïde, une hyperplasie de la zone médullaire, de la glande surrénale, des foyers d'hyperplasie de la corticale des surrénales. Dans la même étude, pour une exposition plus courte de 13 semaines aux doses de 0, 600, 900, 1 000 ou 1 800 mg/kg/j, des observations similaires ont été réalisées. Dans les deux groupes les plus exposés, on note une nécrose lymphoïde du thymus et une hyperplasie de la rate et de la moelle osseuse.

Enfin, une étude a été réalisée chez le chien Beagle (5 animaux/sexe/dose) exposé par voie orale aux doses de 10, 50 et 150 mg/kg/j pendant 1 an en présence d'un lot témoin. Différentes atteintes hépatiques ainsi qu'une augmentation des poids des reins, des glandes surrénales et de la thyroïde sont rapportées. Cette étude a permis de déterminer un NOAEL de 10 mg/kg/j (Naylor, 1996).

L'exposition pendant plusieurs mois de lapins à des doses de 1,4-dichlorophénol de 1 000 mg/kg administrées par voie orale a confirmé l'absence d'effet oculaire de type cataracte (Hollingsworth, 1956).

Effets systémiques

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
1,4-dichlorobenzène	Inhalation	ND	20 %	Poumons, Foie	Reins (uniquement chez l'animal)
	Ingestion	ND	100 %	Foie, Système sanguin	
	Cutanée	ND	ND		

3.3.2 Effets cancérigènes

Classification

L'Union Européenne

Catégorie 3 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles (JOCE, 2004).

CIRC - IARC

Groupe 2B : L'agent (ou le mélange) pourrait être cancérigène pour l'homme (1999).

1,4-DICHLOROBENZÈNE

US EPA (IRIS)

Non classé cancérigène.

Études principales

Études chez l'homme

Aucune étude épidémiologique n'est rapportée chez l'homme.

Études chez l'animal

Le 1,4-dichlorobenzène a été administré par gavage dans de l'huile de maïs à des rats F344/N et des souris B6C3F1 à raison de 50 animaux par sexe et par lot (NTP, 1987). Les doses de 0, 150, et 300 mg/kg/j pour les rats mâles et de 0, 300 et 600 mg/kg/j pour les autres groupes ont été administrées 5 jours par semaine pendant 104 semaines. Uniquement chez les rats mâles on observe une augmentation dose-dépendante de la fréquence des adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux (incidence de 1/50, 3/50, et 7/50 pour les 3 groupes). Par ailleurs, il est noté une augmentation faible de l'incidence des leucémies monocytaires (5/50, 7/50 et 11/50). Les auteurs concluent qu'il existe des données pertinentes en faveur d'un caractère cancérigène du 1,4-dichlorobenzène chez le rat mâle. L'induction des tumeurs du rein chez le rat mâle est associée à la présence d'inclusions hyalines, elles-mêmes résultant d'une néphropathie à alpha 2 globuline caractéristique. Il s'agit d'une atteinte spécifique du rat mâle. Ces inclusions sont constituées de lysosomes contenant les alpha 2 globulines excédentaires liées au 1,4-dichlorobenzène ou à son principal métabolite, le 2,5-dichlorophénol. Ce phénomène n'est pas retrouvé chez les femelles, ni chez l'homme ni chez les autres espèces animales (Olson *et al.*, 1990).

Chez la souris, il y a une augmentation des adénomes et des carcinomes hépato-cellulaires pour les deux sexes. Des hépatoblastomes ont aussi été observés dans le groupe des souris mâles exposées à 600 mg/kg/j. On constate aussi une augmentation à la marge mais significative de l'incidence des phéochromocytomes chez la souris mâle (0/47, 2/48, 4/49). Les auteurs en ont conclu que le 1,4-dichlorobenzène était cancérigène chez la souris B6C3F1.

Des rats Alderley-Park (mâles et femelles) et des souris femelles Swiss (75 à 79 par sexe et par lot) ont été exposés par inhalation à 0, 75 ou 150 ppm (0, 460 ou 920 mg/m³) de 1,4-dichlorobenzène 5 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 76 semaines (pour les rats) ou 57 semaines (pour les souris) (Riley *et al.*, 1980a,b). Aucun effet cancérigène n'est observé.

Une étude a été réalisée chez le rat F344 et la souris BDF1 (50 animaux/sexe/dose) exposés par inhalation à des concentrations de 0, 20, 75 ou 300 ppm (0, 305, 460 ou 1 830 mg/m³) de vapeurs de 1,4-dichlorobenzène 6 heures par jour, 5 jours par semaine pour une durée totale de 104 semaines (JBRC, 1995). Chez les rats, la mortalité est la même chez les femelles

1,4-DICHLOROBENZÈNE

exposées et traitées mais elle est augmentée chez les mâles exposés. La seule anomalie statistiquement significative est la présence de lésions rénales non cancéreuses chez les mâles exposés à 300 ppm (1 830 mg/m³) et de lésions de la cavité nasale chez les femelles exposées à 300 ppm (1 830 mg/m³). Cette étude chez le rat a permis d'établir un NOAEL de 75 ppm (460 mg/m³) pour les effets rénaux. Chez la souris, l'augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires est statistiquement significative pour une exposition à 300 ppm (1 830 mg/m³) (p < 0,01) chez le mâle (12/49, 17/49, 16/50, 38/49) et chez la femelle (2/50, 4/50, 2/49, 41/50). Il y a une augmentation statistiquement significative des adénomes hépatocellulaires chez la femelle (p < 0,01) à 300 ppm (1 830 mg/m³) (2/50, 10/50, 6/49, 20/50) et des histiosarcomes hépatiques chez le mâle (p < 0,05) à 300 ppm (1 830 mg/m³) (0/49, 3/49, 1/50, 6/49). On observe également une augmentation des carcinomes bronchiolo-alvéolaires (p < 0,05) chez les femelles exposées à 300 ppm (1 830 mg/m³) (4/50). Cette étude chez la souris a permis d'établir un NOAEL de 75 ppm (460 mg/m³) pour les effets hépatiques (JBRC, 1995).

Caractère génotoxique : la substance a été examinée par l'Union Européenne mais n'a pas été classée génotoxique (JOCE, 2004).

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

Classification par l'Union Européenne : non classé (JOCE, 2004).

Études chez l'homme

A notre connaissance, il n'existe pas de données relatives aux effets sur le développement et à la reproduction chez l'homme.

Études chez l'animal

Une étude de la **reproduction** sur deux générations par inhalation chez le rat (28 rats/sexe/dose) exposés à des concentrations de 0, 66, 211 et 538 ppm (0, 405, 1 290 et 3 290 mg/m³) de 1,4-dichlorobenzène (6 h/j, 5 j/7) montre des altérations du foie, des reins et du poids corporel. Les femelles sont exposées du jour de l'accouplement au 19^e jour de la gestation, et les petits sont exposés du 5^e au 27^e jour après la naissance. Les effets observés sur la taille de la portée, le poids des nouveau-nés et le taux de survie semblent davantage liés à une toxicité maternelle qu'à une toxicité directe du 1,4-dichlorobenzène sur les fonctions de reproduction. Les nouveau-nés n'ont pas été examinés du point de vue développemental ou tératogène. De cette étude, un NOAEL de 211 ppm (1 290 mg/m³) est établi pour les rats femelles (parents F0 et F1) et un LOAEL de 66 ppm (405 mg/m³) pour les néphropathies chez les rats mâles. Un NOAEL de 211 ppm (1 290 mg/m³) pour les nouveau-nés est également déterminé (Tyl et Neeper-Bradley, 1989 et Neeper-Bradley *et al.*, 1989).

Plusieurs études sur le **développement** sont rapportées.

Chez le lapin New Zealand (30 lapins/dose), une altération de l'artère sous-clavière rétro-oesophagienne droite chez le fœtus (6/119) est observée lors d'expositions pratiquées chez

1,4-DICHLOROBENZÈNE

les mères par inhalation entre le 6^e et le 18^e jour de la gestation à une concentration de 800 ppm (4 890 mg/m³) (Hayes *et al.*, 1985). À cette concentration, une légère toxicité maternelle, révélée par une diminution de la prise de poids est observée au cours des 3 premiers jours d'exposition. Une augmentation statistiquement significative du nombre de résorption est rapportée pour une exposition à la concentration de 300 ppm (1 830 mg/m³). De cette étude, un NOAEL de 300 ppm (1 830 mg/m³) est établi pour la toxicité maternelle, et un autre de 300 ppm (1 830 mg/m³) pour les effets tératogènes.

Des rates Alderley-Park (20 femelles/dose) ont été exposées par inhalation au 1,4-dichlorobenzène du 6^e au 15^e jour de la gestation à des concentrations de 1,4-dichlorobenzène de 75, 200 ou 508 ppm (460, 1 222 ou 3 100 mg/m³) 6 heures par jour (Hodge *et al.*, 1977). L'exposition à 508 ppm (3 100 mg/m³) n'induit pas d'anomalie du développement. De cette étude, un NOAEL de 508 ppm (3 100 mg/m³) est établi pour la toxicité maternelle et un autre de 508 ppm (3 100 mg/m³) pour les effets tératogènes.

Des rats CD femelles ont été exposés par voie orale entre le 6^e et le 15^e jour de la gestation à des doses de 250, 500, 750 ou 1 000 mg/kg (Giavini *et al.*, 1986). La présence d'une côte surnuméraire est rapportée chez les rats exposés par gavage à des doses de 500 mg/kg/j et plus. De cette étude, un NOAEL de 250 mg/kg/j est défini pour la toxicité maternelle et un autre de 250 mg/kg/j pour les effets tératogènes.

Une autre étude sur le développement a cherché à identifier les effets du 1,4-dichlorobenzène chez le rat Sprague-Dawley (Chlorobenzene Producers Association, 1986). Les animaux (P1) (28 animaux /sexe/lot) sont exposés aux vapeurs de 1,4-dichlorobenzène pendant 10 semaines, à raison de 6 h/j, 7 j/sem à des concentrations de 50, 150 et 450 ppm, correspondant respectivement à 301, 920, et 2 750 mg/m³, puis sont accouplés.

Les animaux de la génération F1 (issus de la P1) sont exposés pendant 11 semaines avant l'accouplement. Chez les animaux de la génération P1, les mâles exposés à 150 ppm (920 mg/m³) de 1,4-dichlorobenzène présentent une diminution du poids corporel, une diminution de la croissance pondérale, une diminution de consommation de la nourriture, une augmentation de l'incidence des tremblements, des suppurations nasales et oculaires, une augmentation pondérale hépatique statistiquement significative. Cette dernière est également retrouvée dans le groupe exposé à 450 ppm (2 750 mg/m³). A 450 ppm (2 750 mg/m³), une augmentation pondérale rénale significative est observée chez les mâles et les femelles.

Lors de l'exposition à 450 ppm (2 750 mg/m³), il a été montré une diminution statistiquement significative du poids des mères, du nombre de naissance de petits vivants, du poids corporel des nouveau-nés, du nombre de nouveau-nés survivants au 4^e jour de la lactation, pour les générations F1 et F2. Une hypertrophie hépatocellulaire est rapportée chez les mâles et les femelles des générations F0 et F1. Il n'y a pas d'anomalie du développement chez les nouveau-nés examinés.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

A toutes les concentrations, une néphrose associée à des inclusions hyalines est observée chez les mâles après la puberté. Ceci est une anomalie spécifique du rat qui ne se retrouve pas chez l'homme.

Une autre étude sur deux générations a été réalisée chez le rat pour des expositions par gavage à des doses de 30, 90, 270 mg/kg/j à raison de 7 jours par semaine. Les mâles sont traités pendant 77 jours avant l'accouplement, les femelles F0 sont traitées à partir du 14^e jour avant l'accouplement, pendant la période de l'accouplement et jusqu'au 21^e jour après la naissance. Les signes de toxicité parentale sont observés à 270 mg/kg/j, il s'agit d'une diminution du poids corporel chez les mâles et les femelles de la génération F1, d'augmentations pondérales hépatiques et rénales relatives et absolues chez les mâles des générations F0 et F1, associées à des néphropathies pour la dose la plus élevée chez les mâles. Une diminution pondérale de la rate est observée chez les mâles des générations F0 et F1 pour toutes les doses. Chez les deux générations, le 1,4-dichlorobenzène n'a pas d'effet sur la copulation, la durée de la gestation, la fertilité, le nombre de gestation, le nombre total de naissances et sur le sexe ratio. Cependant, sont rapportées une augmentation de la mortalité péri et post-natale chez les nouveau-nés pour la dose de 270 mg/kg/j, et une diminution du poids corporel à la naissance pour la dose de 90 mg/kg/j. De cette étude un NOAEL de 270 mg/kg/j est déterminé pour la fertilité et les effets sur le développement (Bornatowicz, 1994).

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est établie à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
1,4-DCB	ATSDR	Inhalation (aiguë)	100	MRL = 0,8 ppm (4,9 mg/m ³)	1998
		Inhalation (subchronique)	100	MRL = 0,2 ppm (1,2 mg/m ³)	1998
		Inhalation (chronique)	100	MRL = 0,1 ppm (0,6 mg/m ³)	1998
		Orale (subchronique)	300	MRL = 0,4 mg/kg/j	1998
	ATSDR	Inhalation (aiguë)	10	Draft MRL = 2 ppm (12 mg/m ³)	2004

1,4-DICHLOROBENZÈNE

	Inhalation (subchronique)	100	Draft MRL = 0,1 ppm (0,6 mg/m ³)	2004
	Inhalation (chronique)	30	Draft MRL = 0,02 ppm (0,12 mg/m ³)	2004
	Orale (subchronique)	100	Draft MRL = 0,07 mg/kg/j	2004
US EPA	Inhalation	100	RfC = 0,8 mg/m ³ (0,13 ppm)	1996
OMS	Orale	1 000	DJT = 107 µg/kg	2004

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Non disponibles.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR a établi un MRL de 0,8 ppm (4,9 mg/m³) pour une exposition aiguë par inhalation (1998).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez le lapin, exposé 6 heures par jour du 6^e au 18^e jour de la gestation, ayant comme effet critique le développement fœtal et pour laquelle un NOAEL de 300 ppm a été déterminé (Hayes *et al.*, 1985). Ce NOAEL a été transformé en 75 ppm pour tenir compte du caractère intermittent de l'exposition dans l'étude considérée, puis cette valeur a été ajustée.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 correspondant à un facteur de 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et à un autre facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

L'ATSDR a établi un MRL de 0,2 ppm (1,2 mg/m³) pour une exposition subchronique par inhalation (1998).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez le rat, exposé 7 h/j 5 j/sem pour un total de 126 à 139 expositions, et montrant l'absence d'effet hépatique (Hollingsworth *et al.*, 1956). De cette étude, un NOAEL de 96 ppm a été déterminé et est converti en 20 ppm pour tenir compte du caractère intermittent de l'exposition dans l'étude de référence. Cette valeur est ensuite ajustée.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 correspondant à un facteur de 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et à un autre facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

L'ATSDR a établi un MRL de 0,1 ppm (0,6 mg/m³) pour une exposition chronique par inhalation (1998).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez le rat, exposé 5 h/j 5 j/sem pendant 76 semaines, et montrant l'absence d'effet hépatique (Riley *et al.*, 1980a). De cette étude, un NOAEL de 96 ppm a été déterminé et qui est converti en 11 ppm pour tenir compte du caractère intermittent de l'exposition dans l'étude de référence. Cette valeur est ensuite ajustée.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 correspondant à un facteur de 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et à un autre facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

L'ATSDR a établi un MRL de 0,4 mg/kg/j pour une exposition intermédiaire par voie orale (1998).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez le rat, exposé 5 j/sem pendant 7 mois, et montrant la présence d'effets hépatiques mineurs correspondant à une augmentation pondérale hépatique (Hollingsworth *et al.*, 1956). De cette étude, un LOAEL de 188 mg/kg/j a été déterminé et est converti en 134 mg/kg/j pour tenir compte du caractère intermittent de l'exposition dans l'étude de référence.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 300 correspondant à un facteur de 3 pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL, à un facteur de 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et à un autre facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

L'ATSDR a établi un MRL de 2 ppm (12 mg/m³) pour une exposition aiguë par inhalation (2004) (valeur issue d'un rapport « draft »).

Cette valeur est établie à partir d'une étude réalisée chez 58 travailleurs exposés professionnellement au 1,4-dichlorobenzène environ 8 h/j 5 j/sem. de manière continue ou intermittente sur une période de 8 mois à 25 ans (en moyenne 4,75 ans) (Hollingsworth *et al.*, 1956). Les effets critiques retenus sont l'irritation oculaire et nasale, un LOAEL de 30 ppm est défini ainsi qu'un NOAEL de 15 ppm.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

La méthode de calcul n'est pas clairement précisée

L'ATSDR a établi un MRL de 0,1 ppm (0,6 mg/m³) pour une exposition subchronique par inhalation (2004) (valeur issue d'un rapport « draft »).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale sur deux générations réalisée chez 28 rats, exposés à 0, 66, 211 et 538 ppm (0, 403, 1 289 et 3 287 mg/m³) 6 h/j 5 j/sem (Tyl *et al.*, 1989). De cette étude, un NOAEL de 66 ppm a été déterminé pour l'augmentation

1,4-DICHLOROBENZÈNE

pondérale hépatique ajusté à 11,8 ppm (6 h/24 h) (5 j/7 j) pour tenir compte du caractère intermittent de l'exposition.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 correspondant à un facteur de 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et à un autre facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

Calcul : $66 \text{ ppm} \times (6 \text{ h}/24 \text{ h}) (5 \text{ j}/7 \text{ j}) / 100 = 0,118 \text{ ppm}$ (arrondi à 0,1 ppm)

L'ATSDR a établi un MRL de 0,02 ppm (0,12 mg/m³) pour une exposition chronique par inhalation (2004) (valeur issue d'un rapport « draft »).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des groupes de 50 rat F344/DuCrj mâles et femelles, exposés à 0, 20, 75 ou 300 ppm (0, 122, 458 ou 1 833 mg/m³) de 1,4-dichlorobenzène 6 h/j 5 j/sem pendant 104 semaines (JBRC, 1995). L'effet critique retenu est la dégénérescence des cellules olfactives de l'épithélium nasal. Un LOAEL de 75 ppm et un NOAEL de 20 ppm ont été établis ce qui correspond à un NOAEL ajusté (6 h/24 h) et (5 j/7 j) à 3,54 ppm pour tenir compte de l'exposition intermittente et à 0,57 ppm pour tenir compte du facteur de déposition des gaz dans la région extrathoracique. L'approche par l'utilisation de benchmark dose donne une valeur BMCL₁₀ de 15,34 ppm ajustée à 2,74 ppm pour tenir compte du caractère intermittent de l'exposition et à 0,44 ppm pour tenir compte du facteur de déposition des gaz dans la région extrathoracique.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 30 correspondant à un facteur de 3 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et à un autre facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

Calcul : $15,34 \text{ ppm} \times (6 \text{ h}/24 \text{ h}) (5 \text{ j}/7 \text{ j}) \times 0,16 \times 1/30 = 0,015 \text{ ppm}$ (arrondi à 0,02 ppm)

L'ATSDR a établi un MRL de 0,07 mg/kg/j pour une exposition intermédiaire par voie orale (1998) (valeur issue d'un rapport « draft »).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez le chien Beagle, exposé à des doses de 0, 10, 50 ou 75 mg/kg/j de 1,4-dichlorobenzène 5 j/semaine pendant 1 an (Naylor et Stout, 1996). L'effet critique retenu est l'altération hépatique (augmentation pondérale, altération enzymatique et histopathologique). Un LOAEL de 50 mg/kg/j est déterminé ainsi qu'un NOAEL de 10 mg/kg/j ce qui correspond à un NOAEL ajusté de 7,1 mg/kg/j pour tenir compte du caractère intermittent de l'exposition (5j/7j).

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 correspondant à un facteur de 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et à un autre facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

Calcul : $10 \text{ mg/kg/j} \times (5 \text{ j}/7 \text{ j}) \times 1/100 = 0,071$ (arrondi à 0,07 mg/kg/j)

1,4-DICHLOROBENZÈNE

L'US EPA (IRIS) propose une RfC de 0,8 mg/m³ (0,13 ppm) (1996)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale de reproduction sur deux générations chez le rat exposé par inhalation au 1,4-dichlorobenzène. De cette étude un NOAEL de 50 ppm (301 mg/m³) et un LOAEL de 150 ppm (902 mg/m³) pour l'effet critique retenu : augmentation pondérale hépatique chez les mâles de la P1 (Chlorobenzene Producers Association, 1986).

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 est retenu. Il correspond à un facteur d'incertitude de 10 pour prendre en compte les différences de sensibilité dans la population humaine, un facteur d'incertitude de 3 est préféré à un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte des différences inter-espèces. Un autre facteur d'incertitude de 3 est utilisé car la valeur est établie à partir d'une étude sub-chronique et non d'une étude chronique.

L'OMS a établi une DJT de 107 µg/kg (2004).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale de 2 ans réalisée chez le rat (NTP, 1987). Les effets critiques retenus sont les altérations rénales pour lesquelles un LOAEL de 150 mg/kg de poids corporel a été déterminé.

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude de 1 000 correspondant à un facteur de 100 pour tenir compte des variations intra- et inter-espèces, à un facteur de 10 pour l'extrapolation à partir d'un LOAEL et non d'un NOAEL, et en ne prenant pas en compte la nature des effets critiques retenus, non transposables à l'homme.

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
1-4 DCB	RIVM	Inhalation	100	TCA = 0,67 mg/m ³	2001
		orale	100	TDI = 0,1 mg/kg/j	2001
	OEHHA	Inhalation	100	REL = 0,8 mg/m ³	2003

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
1-4 DCB	OEHHA	Inhalation	ERU _i = 1,1.10 ⁻⁵ (µg/m ³) ⁻¹	2002

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Le RIVM a établi une TCA de 0,67 mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est établie à partir de la même étude expérimentale que celle choisie par l'ATSDR pour le calcul du MRL chronique. Il s'agit d'une étude réalisée chez le rat, exposé 5 h/j 5 j/sem pendant 76 semaines, et montrant l'absence d'effet hépatique (Riley *et al.*, 1980a). De cette étude, un NOAEL de 450 mg/m³ a été déterminé et qui est converti en 67 mg/m³ pour tenir compte du caractère intermittent de l'exposition dans l'étude de référence.

Facteurs d'incertitude : Un facteur 100 a été appliqué. Un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

Calcul : 450 mg/m³ x 5/24 x 5/7 x 1/100 = 0,67 mg/m³

Le RIVM a établi une TDI de 0,1 mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez des chiens exposés par gavage au 1,4-dichlorobenzène aux doses de 10, 50 ou 150 mg/kg/j durant 1 an (Naylor, 1996). Des effets sanguins, hépatiques et rénaux ont été observés, ainsi qu'une augmentation du poids relatif des surrénales et de la thyroïde. Le NOAEL de cette étude est de 10 mg/kg/j.

Facteurs d'incertitude : Un facteur 100 a été appliqué. Un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

L'OEHHA propose un REL de 0,8 mg/m³ (2003)

Cette valeur est aussi la RfC de l'US EPA (voir paragraphe correspondant).

L'OEHHA propose un ERU_i de 1,1.10⁻⁵ (µg/m³)⁻¹ (2002)

Cette valeur est issue d'une étude de cancérogenèse chez des rats et des souris exposés par gavage au 1,4-dichlorobenzène durant 103 semaines. Les doses étaient de 0, 300 ou 600 mg/kg, 5j/sem, sauf chez les rats mâles (0, 150, 300 mg/kg/j, 5 j/sem). Les rats mâles et les souris des deux sexes ont présenté des augmentations significatives de l'incidence de diverses tumeurs.

Espèce, sexe	Type de tumeur	Doses pondérées (mg/kg/j)		
		Incidence des tumeurs		
Rats mâles	Adénocarcinomes des tubules rénaux	0	107	214
		1/50	3/50	7/50
	Leucémies	5/50	7/50	11/50
	Mésothéliome	1/50	0/50	4/50
Souris mâles et femelles	Hépatocarcinomes et adénomes	0	214	428
		17/50	22/49	40/50

Les données de cancer hépatique chez les souris mâles ont servi à calculer l'ERU, à l'aide d'un modèle multi-étapes linéarisé et en utilisant la valeur de 70 kg pour le poids moyen chez l'homme et 20 m³ pour le volume respiratoire journalier.

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques

Organisme	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
Algues	<i>Scenedesmus pannonicus</i>	EC ₅₀ (72 h) ²	31	Canton <i>et al.</i> , 1985
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	EC ₅₀ (96 h)	1,6	Calamari <i>et al.</i> , 1983
	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	EbC ₅₀ (48 h)	28	Kühn et Pattard, 1990
	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	EμC ₅₀ (48 h)	38	Kühn et Pattard, 1990
	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	EC ₅₀ (48 h)	34,3	Figuroa et Simmons, 1991
Crustacés	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ (24 h) ²	1,6	Calamari <i>et al.</i> , 1982
	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ (24 h) ⁴	3,2	Kühn <i>et al.</i> , 1989
	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ (48 h) ²	0,7	Canton <i>et al.</i> , 1985
	<i>Daphnia magna</i>	LC ₅₀ (48 h) ²	2,2	Canton <i>et al.</i> , 1985
Poissons	<i>Bachydanio rerio</i>	LC ₅₀ (96 h) ^{1,2}	2,1	Röderer, 1990
	<i>Pimephales promelas</i>	LC ₅₀ (96 h) ^{3,4}	3,6 - 14,2	Mayes <i>et al.</i> , 1983
	<i>Pimephales promelas</i>	LC ₅₀ (96 h) ^{1,2}	4,2	Carlson et Kosian, 1987
	<i>Jordanella floridae</i>	LC ₅₀ (96 h) ^{5,2}	4,5	Smith <i>et al.</i> , 1991
	<i>Jordanella floridae</i>	LC ₅₀ (96 h) ^{1,2}	2,1	Smith <i>et al.</i> , 1991
	<i>Cyprinodon variegatus</i>	LC ₅₀ (96 h) ^{3,4}	7,4	Heitmüller <i>et al.</i> , 1981
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC ₅₀ (96 h) ^{1,2}	1,12	Call <i>et al.</i> , 1983

Les essais présentés ci dessus ont été réalisés en conditions 1) continu, 3) statique ou 5) semi-statique et sont exprimés en 2) concentration mesurées ou 4) en concentration nominale.

4.1.2 Organismes terrestres

Ci-dessous sont présentés les résultats d'essais sur organismes terrestres ainsi que les valeurs normalisées à une concentration en matières organiques égale à 3,4 % comme suggéré par la Commission Européenne (CE, 1996) :

1,4-DICHLOROBENZÈNE

	Espèce	Critère d'effet	Valeur observée (mg/kg dw)	Valeur recalculée (mg/kg dw)	Référence
Invertébrés	<i>Eisenia andrei</i>	LC ₅₀ (14 j)	128 ¹	118 ¹	Van Gestel <i>et al.</i> , 1991
			229 ²	96 ²	
	<i>Lumbricus rubellus</i>	LC ₅₀ (14 j)	184 ¹	169 ¹	Van Gestel <i>et al.</i> , 1991
			615 ²	258 ²	
Plantes	<i>Lactuca sativa</i>	EC ₅₀ (14 j)	213-248 ³	453-527 ³	Hulzebos <i>et al.</i> , 1993

(1) Sol KOBG : sol naturel, sablonneux, agricole (matières organiques = 3,7 %).

(2) Sol OECD : sol mixte de laboratoire selon la ligne directrice OCDE (matières organiques = 8,1 %).

(3) Sol ayant une concentration en matières organiques de 1,6 %.

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
Algues	<i>Selenastrum capricornutum</i>	EC0 (96 h)	1,6	Calamari <i>et al.</i> , 1983
Crustacés	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21 j) ²	0,4	Kühn <i>et al.</i> , 1989
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (28 j)	0,22	Calamari <i>et al.</i> , 1982
Poissons	<i>Brachydanio rerio</i>	NOEC (14 j) ^{1,2}	0,44	Röderer, 1990
	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC (28 j) ^{1,2}	1	Carlson et Kosian, 1987
	<i>Jordanella promelas</i>	NOEC (14-16 j) ^{1,2}	0,20 - 0,23	Smith <i>et al.</i> , 1991
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	NOEC (60 j) ^{1,2}	≥ 0,1	Calamari <i>et al.</i> , 1983

Les essais présentés ci-dessus ont été réalisés en conditions 1) continu et sont exprimés en 2) concentrations mesurées.

4.2.2 Organismes terrestres

Il n'existe pas de résultats d'essais chroniques long-terme sur organismes terrestres.

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Étiquetage - Milieu de travail

France : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE

1,4-DICHLOROBENZÈNE

de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Indication(s) de danger : Xn, N

Phrases de risque : R 36 - 40 - 50/53

Conseils de prudence : S 2 - 36/37 - 46 - 60 - 61

5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

France : Décret n° 53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques : 1171 - 1172-1174-1185 - 2330 - 2351

5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail

Notes documentaires INRS ND 2098 "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition".

- **Air** : VME : 4,5 mg/m³ (0,75 ppm)
VLE : 50 mg/m³ (306 ppm)
- **Indices biologiques d'exposition** : 2,5-dichlorophénol total
 - 30 mg/g de créatinine (début de poste suivant), ou
 - 150 mg/g de créatinine (en fin d'exposition ou de poste).

5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Pesticides : 0,10 µg/L (pour chaque pesticide)

Pesticides total : 0,10 µg/L

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Pesticides : 0,10 µg/L (pour chaque pesticide)

Pesticides total : 0,10 µg/L

1,4-DICHLOROBENZÈNE

OMS

Directives de qualité pour l'eau de boisson (2004)

La valeur guide est de 300 µg/L. Elle est bien supérieure au seuil de détection olfactif de 0,3 µg/L.

5.4.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

UE :

- Directive 1999/CE du Conseil du 22 avril 1999 relative à la fixation de valeurs limites pour l'anhydride sulfureux, le dioxyde d'azote et les oxydes d'azote, les particules et le plomb dans l'air ambiant (CE, 1999).

Non concerné

- Directive 2000/69/CE du 16 novembre 2000 concernant les valeurs limites pour le benzène et le monoxyde de carbone dans l'air ambiant (CE, 2000).

Non concerné

- Directive 2002/3/CE du Conseil du 12 février 2002 relative à l'ozone dans l'air ambiant.

Non concerné

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

Non concerné

OMS : Directives de qualité pour l'air (2000).

Non concerné.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	Non disponible
Urine	Non disponible
Cheveux	Non disponible
Placenta	Non disponible

5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

5.5.1 Compartiment aquatique

Pour déterminer la PNEC aquatique, les résultats des tests long-terme peuvent être utilisés. Comme les NOECs de 3 niveaux trophiques sont disponibles, un facteur d'extrapolation de 10 peut être appliqué à la plus basse des NOECs (0,20 mg/L chez *Jordanella promelas*).

D'où :

$$PNEC_{EAU} = 20 \mu\text{g/L}$$

5.5.2 Compartiment sédimentaire

Il est possible d'estimer une PNEC pour les organismes benthiques en utilisant la méthode du coefficient de partage à partir de la $PNEC_{EAU}$.

$$PNEC_{SED} = (K_{SED-EAU}/RHO_{SED}) \times PNEC_{EAU} \times 1000$$

RHO_{SED} : densité des sédiments (humides) (valeur par défaut : 1 300 kg.m⁻³)

$K_{SED-EAU}$: coefficient de partage entre les sédiments et l'eau (15,8 m³.m⁻³)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 243 \mu\text{g/kg sédiment humide} = 632 \mu\text{g/kg sédiment sec}$$

Note : la Commission Européenne (CE, 2001) obtient une $PNEC_{SED}$ égale à 212 µg/kg de sédiment humide. Cet écart est dû à une différence dans l'application de la méthode du coefficient de partage : dans l'évaluation des risques européenne, on utilise le coefficient de partage entre les matières en suspension et l'eau ; dans ce document, on utilise le coefficient de partage entre l'eau et les sédiments dans leur totalité.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

5.5.3 Compartiment terrestre

Pour le compartiment terrestre, seuls des essais à court-terme sur le 1,4-dichlorobenzène sont disponibles. La plus basse valeur est 96 mg/kg de poids sec (*Eisenia andrei*). Puisque des résultats sont disponibles uniquement pour les plantes et les invertébrés, un facteur d'extrapolation de 1 000 sera utilisé.

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 96 \mu\text{g/kg sol sec} = 84,7 \mu\text{g/kg sol humide}$$

5.5.4 Prédateurs

La Commission Européenne (CE, 2001) a retenu la NOAEL de 10 mg/kg/jour dans une étude de contamination par voie orale chez le chien. En utilisant un facteur de conversion de 10 pour obtenir la concentration dans la nourriture (CE, 1996), ce qui fait une NOAEL de 100 mg/kg nourriture, et un facteur d'extrapolation de 10 compte tenu du fait que cette étude est chronique, on obtient :

$$PNEC_{ORAL} = 10 \text{ mg/kg nourriture}$$

6. METHODES DE DETECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Familles de substances

Composés Organo-Halogénés Volatils (COHV)

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

Prélèvement

Prélèvement en flacon scellé : au moment du prélèvement, bien rincer le flacon avec l'eau à analyser et prélever au moins deux échantillons. L'emploi de flacon scellé et ambré type pénicilline est fortement conseillé. Lors du transport, éviter les brusques variations de température. L'analyse doit être effectuée dans les meilleurs délais et les échantillons maintenus à l'obscurité, dans une enceinte froide (4 °C) jusqu'à l'analyse.

Le prélèvement est possible en flacon rempli à ras bord et protégé du bouchon par du papier aluminium calciné.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Extraction

Méthode par extraction liquide-liquide : L'échantillon d'eau non filtré est extrait dans les 48 heures qui suivent le prélèvement. Dans le cas contraire, l'échantillon est stocké à 4°C à l'abri de la lumière. L'extraction est réalisée avec un solvant apolaire, le pentane par exemple.

Méthode par espace de tête : L'échantillon est chauffé à une température constante pendant environ une heure. Il se crée un équilibre entre la phase aqueuse et la phase vapeur.

Méthode de purge and trap : l'échantillon d'eau est chauffé et balayé par un flux connu de gaz inerte, puis les vapeurs sont entraînées à travers un piège adsorbant solide, permettant de collecter les composés organiques. Le piège est ensuite chauffé sous balayage d'un flux connu de gaz inerte pour entraîner une désorption des composés visés.

Méthode dite SPME (Solid Phase Micro Extraction) : Cette méthode offre une sensibilité intermédiaire entre la méthode espace de tête et la méthode purge and trap. Le principe consiste à introduire une fibre de silice garnie de phase stationnaire (diamètre 0,5 mm) dans les phases liquide ou gazeuse de l'échantillon, mis éventuellement à chauffer en flacon serti. La fibre va ainsi concentrer par un transfert de matière (dû à la polarité de la fibre) les polluants présents en phase gazeuse vers la phase solide. Dans un deuxième temps, la fibre est désorbée thermiquement dans l'injecteur du chromatographe. Le processus analytique est ensuite identique à celui de la méthode head space (CG/FID, CG/MS). Les cinétiques d'absorption /désorption étant délicates à maîtriser, il y a lieu à chaque fois (changement de matrice de l'échantillon) de bien optimiser ces paramètres. C'est cependant une méthode qui commence à être couramment utilisée dans les laboratoires (méthode intéressante pour faire un balayage rapide des échantillons à analyser).

Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage s'opère par séparation des composés à l'aide d'un ensemble de chromatographie en phase gazeuse, couplé avec un détecteur universel (FID) ou spécifique (SM ou PID ou ECD). Différents types de colonnes peuvent être utilisés ; la colonne est adaptée au vu du chromatogramme obtenu (présence ou non de nombreux pics).

6.2.2 Air

Prélèvement

Échantillonnage par prélèvement dynamique : le prélèvement se fait à l'aide d'une pompe, l'air traversant un (ou plusieurs) tubes montés en série contenant du charbon actif qui adsorbe les composés organo-volatils. Ce dispositif doit être préalablement étalonné afin de déterminer la capacité de prélèvement de l'adsorbant.

Échantillonnage par prélèvement statique : le prélèvement se fait par capteur passif pendant une durée déterminée. Le capteur contient un adsorbant qui est du charbon actif. Le taux

1,4-DICHLOROBENZÈNE

d'échantillonnage est initialement déterminé en atmosphère de concentration gazeuse connue.

Extraction

Les prélèvements réalisés sur adsorbant solide, en l'occurrence du charbon actif, sont désorbés :

- chimiquement par un solvant organique (disulfure de carbone), dans le cas de tube de charbon actif,
- thermiquement, dans le cas du carbotrap.

Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage s'opère par séparation des composés à l'aide d'un ensemble de chromatographie en phase gazeuse, couplé avec un détecteur universel (FID) ou spécifique (SM ou PID ou ECD). Différents types de colonnes peuvent être utilisés ; la colonne est adaptée au vu du chromatogramme obtenu (présence ou non de nombreux pics).

6.2.3 Sols

Prélèvement

Prélèvement d'un échantillon de sol : Il est conseillé d'éviter au maximum tout remaniement des échantillons. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils. Les échantillons de sols doivent être transportés et conservés en bocaux hermétiques en verre, à l'obscurité et au froid à $4 \pm 2^\circ\text{C}$. L'analyse de l'échantillon doit se faire dans les plus brefs délais. La conservation maximale de l'échantillon est de 4 jours pour les produits volatils.

Extraction

1. Concentrations supérieures à 1mg/kg

- Extraction aux ultra-sons :

L'échantillon de sol est mis en solution dans un mélange hexane/acétone (1:1) en général ; la prise d'essai dépend de la concentration attendue (on prend 30 g en général, mais si la concentration dépasse 20 mg/kg on ne prend que 2 g). L'ensemble est mis aux ultra-sons (puissance requise de 300 W minimum) pendant 30 min. L'extrait obtenu est séché par du sulfate de sodium anhydre puis concentré au Kuderna Danish si nécessaire (nota : cette étape est délicate et peut entraîner des pertes par volatilisation).

- Extraction au soxhlet

L'échantillon de sol est mélangé à du sulfate de sodium anhydre avant d'être introduit dans une cartouche à soxhlet en cellulose et bouchée par de la laine de verre. On extrait, en

1,4-DICHLOROBENZÈNE

général par un mélange hexane/acétone (1:1) pendant 16-24 heures au rythme de 4-6 cycles par heure.

2. Concentrations inférieures à 1 mg/kg :

Un aliquote de l'échantillon de sol est introduit dans de l'eau contenant des standards internes (exemple : 10 g de sol pour 100 mL d'eau) ; l'ensemble est chauffé à environ 60 °C. Un gaz inerte bulle dans la solution et entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés sur un support adsorbant solide (par exemple ténax, ou carbotrap à base de carbone graphitisé). Les COHV sont ensuite désorbés thermiquement par balayage à l'aide d'un gaz inerte, puis entraînés dans le chromatographe.

Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage s'opère par séparation des composés à l'aide d'un ensemble de chromatographie en phase gazeuse, couplé avec un détecteur universel (FID) ou spécifique (SM ou PID ou ECD). Différents types de colonnes peuvent être utilisés ; la colonne est adaptée au vu du chromatogramme obtenu (présence ou non de nombreux pics).

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Présentation des méthodes

A/ ISO/DIS 16200-1 (04 novembre 2000) : Qualité de l'air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/ Chromatographie en phase gazeuse - Partie 1 : Méthode d'échantillonnage par pompage.

Domaine d'application

Cette méthode internationale est un guide général pour l'échantillonnage et l'analyse des composés organiques volatils (COV) dans l'air par prélèvement dynamique. Plusieurs types d'adsorbants sont recommandés pour l'échantillonnage des différents COV, celui retenu pour le 1,4-dichlorobenzène est le charbon actif.

La gamme de concentrations de COV dans l'air ciblée par cette méthode est de 1 mg/m³ à 1 000 mg/ m³ par composé organique et pour un prélèvement de 10 litres d'air.

Un volume connu d'air est pompé puis passe dans un (ou plusieurs) tubes de charbon actif en série. Le 1,4-dichlorobenzène est retenu par l'adsorbant. Les vapeurs collectées sur le tube sont désorbées par du disulfure de carbone et la solution est analysée par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme ou par capture d'électrons.

Interférences

Les composés organiques qui ont le même temps de rétention que le 1,4-dichlorobenzène durant l'analyse chromatographique interfèrent.

Un fort taux d'humidité de l'air interfère sur la capacité d'absorption du charbon actif.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

B/ ISO 16200-2(15 juin 2000) : Qualité de l'air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/ Chromatographie en phase gazeuse - Partie 2 : Méthode d'échantillonnage par diffusion.

Domaine d'application

Cette méthode internationale est un guide général pour l'échantillonnage et l'analyse des composés organiques volatils (COV) dans l'air par prélèvement statique par un capteur contenant un adsorbant. Plusieurs types d'adsorbants sont recommandés pour l'échantillonnage des différents COV, celui retenu pour le 1,4-dichlorobenzène est le charbon actif.

La gamme de concentrations de COV dans l'air ciblée par cette méthode est de 1 mg/m³ à 1 000 mg/m³ par composé organique et pour une exposition de 8 heures.

Le capteur passif est exposé à l'air pendant une durée connue. Le taux d'échantillonnage est calibré dans une atmosphère de référence. Les composés organo-volatils migrent sur le capteur et sont collectés sur l'adsorbant. Les vapeurs collectées sur l'adsorbant sont désorbées par du disulfure de carbone et la solution est analysée par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme ou par capture d'électrons.

Interférences

Les composés organiques qui ont le même temps de rétention que le 1,4-dichlorobenzène durant l'analyse chromatographique interfèrent.

Un fort taux d'humidité de l'air interfère sur la capacité d'adsorption du charbon actif.

C/ NF X 43-252 (1991). Qualité de l'air - Échantillonnage et analyse des polluants gazeux sur charbon actif - Prélèvement par pompage.

Domaine d'application

Cette méthode peut être utilisée pour la vérification du respect des VLE et VME recommandées par le ministère chargé du travail. Établie pour des substances de pureté analytique usuelle pour chromatographie, la méthode devra faire l'objet de vérifications et d'adaptation pour l'étude d'expositions réelles, en particulier dans les cas d'atmosphères complexes, de niveaux très faibles de concentration, de substances particulièrement volatiles (par exemple gazeuses à la température ordinaire), d'hygrométrie élevée, ou de la mise en œuvre de quantité réduite de charbon.

La méthode ne convient pas au suivi en temps réel de l'évolution d'une pollution ; elle fournit, quand elle est applicable, une valeur moyenne de concentration sur le temps de prélèvement.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Le 1,4-dichlorobenzène est ensuite désorbé par du disulfure de carbone et dosé en chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme, mais toute autre méthode de détection de performance au moins équivalente peut être employée.

Interférences

La capacité globale de fixation du charbon actif décroît avec la concentration du polluant et la présence d'autres composés.

D / NF ISO 11423-1 (T90-155) - (1997) - Qualité de l'eau - Détermination du benzène et de certains dérivés benzéniques. - Partie 1 : Méthode par chromatographie en phase gazeuse de l'espace de tête.

Domaine d'application

Cette méthode s'adresse aux laboratoires ayant à doser le benzène et certains dérivés benzéniques dans la plupart des types d'eaux ; elle est susceptible de servir de référence dans la réglementation française relative à la qualité des eaux. Elle est applicable à la détermination du benzène (et donc du 1,4-dichlorobenzène) dans des échantillons homogènes d'eau et d'eau résiduaire à des concentrations supérieures à 2 µg/L. Dans des échantillons organiquement pollués, la limite de détermination peut, suivant la matrice de l'échantillon, être supérieure.

D'autres dérivés et composés apolaires présentant des propriétés physiques similaires peuvent également être déterminés par cette méthode, c'est le cas du 1,4-dichlorobenzène. Il convient alors de vérifier l'applicabilité de la méthode à l'échantillon d'eau donné ; la limite de détermination risquant d'être plus élevée que celle annoncée pour le benzène.

Interférences

Des composés organiques volatils de l'air ambiant peuvent contaminer les échantillons d'eau et l'eau utilisée pour les essais à blanc, ce qui entraîne respectivement des limites de détection élevées et des valeurs de blanc élevées.

Il convient que les échantillons ne soient pas en contact avec des matières plastiques pour éviter les erreurs dues à la sorption ou la désorption de constituants.

La méthode d'espace de tête permet de limiter les interférences dues aux matières en suspension ou aux émulsifiants. Cependant, la présence de solvant peut modifier l'équilibre normal avec la phase gazeuse, et la présence d'une seconde phase liquide empêche l'utilisation de la méthode d'espace de tête.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

E / ISO DIS 11423-2 (T90-155) - (1997) - Qualité de l'eau - Détermination du benzène et de certains dérivés benzéniques - Partie 2 : Méthode par chromatographie en phase gazeuse après extraction.

Domaine d'application :

Cette méthode s'adresse aux laboratoires ayant à doser le benzène et certains dérivés benzéniques dans l'eau et dans l'eau résiduaire à des concentrations supérieures à 5 µg/L. Dans des échantillons fortement pollués par des composés organiques, la limite de détermination peut, suivant la matrice de l'échantillon, être supérieure.

D'autres dérivés et composés apolaires présentant des points d'ébullition semblables peuvent également être déterminés par cette méthode, c'est le cas du 1,4-dichlorobenzène. Il convient alors de vérifier l'applicabilité de la méthode à l'échantillon d'eau donné.

Interférences

Des composés organiques volatils de l'air ambiant peuvent contaminer les échantillons d'eau et l'eau utilisée pour les essais à blanc, ce qui entraîne respectivement des limites de détection élevées et des valeurs de blanc élevées.

Il convient que les échantillons ne soient pas en contact avec des matières plastiques pour éviter les erreurs dues à la sorption ou la désorption de constituants. Les agents de surface, les émulsifiants et les teneurs plus élevées en solvants polaires, comme la propanone ou le méthanol affaibliront la procédure d'extraction. Les matières en suspension ou les émulsifiants affectent l'extraction et la récupération. La présence d'une seconde phase liquide (par exemple huile minérale, hydrocarbures halogénés organiques, graisse émulsifiée et amidon) affectera l'échantillonnage, la préparation des échantillons et l'extraction. Seule la teneur de la phase aqueuse sera déterminée ; il est possible, cependant, de déterminer la teneur de la seconde phase liquide séparément.

F/ISO/DIS 15009 (1999) : Qualité du sol - Détermination par chromatographie en phase gazeuse des teneurs en hydrocarbures aromatiques volatils, en naphthalène et en hydrocarbures halogénés volatils - Méthode de purge et de piégeage avec désorption thermique.

Domaine d'application

La norme internationale s'applique à tous les types de sols. La limite inférieure de détermination dépend du matériel utilisé et de la qualité de méthanol utilisé pour l'extraction de l'échantillon de sol. Dans les conditions spécifiées par la norme, la limite inférieure de détermination du 1,4-dichlorobenzène est de 0,01 mg/kg.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Interférences

Une contamination par l'atmosphère du laboratoire peut se produire, il est donc préférable d'effectuer la détermination dans un local en légère surpression et de ne pas utiliser de solutés contenant du 1,4-dichlorobenzène dans ce local.

G/NIOSH 1003 (août 1994) : Hydrocarbons, halogenated.

Domaine d'application

Cette méthode permet de déterminer la présence d'une ou plusieurs substances suspectées d'être présentes dans l'air. Le prélèvement se fait à l'aide d'une pompe en faisant passer l'air sur un tube de charbon actif, sur lequel sont piégés les composés visés. Le charbon actif est ensuite désorbé chimiquement par du disulfure de carbone, l'extrait est analysé par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme. Le volume de prélèvement requis pour le piégeage du 1,4-dichlorobenzène est de 3 litres, le seuil atteint est alors de l'ordre de 200 mg/m³.

Interférences

Une forte humidité de l'air diminue la capacité d'adsorption du charbon actif.

H/OSHA Méthode N° 7 (mai 2000) : Vapeurs organiques.

Domaine d'application

Cette méthode est une version généralisée des méthodes NIOSH concernant l'air. Le prélèvement est réalisé sur charbon actif, l'extraction est faite avec un solvant organique et l'analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme.

I/NIOSH 2549 (mai 1996) : Composés organo-volatils (Screening).

Domaine d'application

Cette méthode peut être utilisée pour caractériser les composés organo-volatils. Le prélèvement d'air s'opère par passage sur des supports multi-lits en carbone graphitisé.

L'analyse s'opère au moyen d'un désorbeur thermique directement couplé à un ensemble CG/SM (chromatographie gazeuse / spectrométrie de masse).

Interférences

Les composés coélus sur la colonne chromatographique peuvent présenter des interférences sur l'identification des composés.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

J / EPA 8270D (1998) : Semivolatils organics compounds by gas chromatography /mass spectrometry.

Domaine d'application

La méthode permet de déterminer la concentration de composés organiques semi-volatils (le 1,4-dichlorobenzène, de point d'ébullition 174 °C, peut en faire partie) dans une variété de matrices. Elle est applicable aux échantillons d'eau, d'eau de surface, aux déchets, aux sols, aux sédiments.

Certains échantillons peuvent être injectés directement ou subir un traitement préliminaire avant d'être analysés par chromatographie gazeuse avec détection par spectrométrie de masse.

Les différents traitements préliminaires proposés sont :

- pour l'eau : Méthode EPA3510 « Separatory funnel liquid-liquid extraction » et la méthode EPA 3520 « Continuous liquid-liquid extraction »,
- dans le cas de sol et de sédiment : Méthode EPA 3540 « Soxhlet extraction » la méthode EPA 3541 « Automated soxhlet extraction » et la méthode EPA 3550 « Ultrasonic extraction ».

Les limites de quantification du 1,4-dichlorobenzène sont de 10 µg/L pour l'eau et de 660 µg/kg pour les sols et les sédiments.

Interférences

L'analyse peut être faussée par un effet mémoire de la seringue due à une injection précédente trop concentrée. Les sources majeures de contaminations sont les matériaux volatils présents dans le laboratoire et les impuretés présentes dans le gaz inerte et dans la trappe d'ions du spectromètre de masse.

Un blanc de préparation d'échantillon est recommandé afin de déterminer les interférences apportées par les différentes manipulations.

6.3.3 Tableau de synthèse

	Air	Eaux	Sols
Prélèvement et pré-traitement	A, B, C, G, H, I,	D, E	
Extraction	A, B, C, G, H, I, J	D, E, J	F, J
Dosage	A, B, C, G, H, I, J	D, E, J	F, J

1,4-DICHLOROBENZÈNE

7. BIBLIOGRAPHIE

Ariyoshi T., Ideguchi K., Ishizuka Y., Iwasaki K. and Arakaki M. (1975) - Relationship between chemical structure and activity. I. Effects of the number of chlorine atoms in chlorinated benzenes on the components of drug-metabolizing system and the hepatic constituents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, **23**, 4, 817-823.

ATSDR (1993) - Toxicological profiles for 1,4-dichlorobenzene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

ATSDR (1998) - Toxicological profiles for 1,4-dichlorobenzene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid. Report 711 701 025.

Barrows M.E., Petrocelli S.R., Macek K.J. and Carrol J.J. (1980) - Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*). Dynamics, Exposure and Hazard Assessment of Toxic Chemicals. Ann Arbor Science Pub. Inc., Ann I, pp. 379-392.

Bomhard E., Karbe E. and Loeser E. (1986) - Spontaneous tumors of 2000 Wistar TNO/W.70 rats in two-year carcinogenicity studies. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, **7**, 1-2, 35-52.

Bomhard E., Karbe E. and Loeser E. (1987) - Unpublished Report, Bayer AG, 26.03.87.

Bomhard E., Luckhaus G., Voigt W.H. and Loeser E. (1988) - Induction of light hydrocarbon nephropathy by *p*-dichlorobenzene. *Arch Toxicol*, **61**, 6, 433-439.

Bornatowicz N., Antes A., Winker N. and Hofer H. (1994) - A 2-generation fertility study with 1,4-dichlorobenzene in rats. *Wien Klin Wochenschr*, **106**, 11, 345-353.

Calamari D., Galassi S. and Setti F. (1982) - Evaluating the hazard of organic substances on aquatic life: The paradichlorobenzene example. *Ecotoxicol Environ Saf*, **6**, 369-378.

Calamari D., Galassi S., Setti F. and Vighi M. (1983) - Toxicity of selected chlorobenzenes to aquatic organisms. *Chemosphere*, **12**, 2, 253-262.

Call D.J., Brooke L.T., Ahmad N. and Richter J.E. (1983) - Toxicity and metabolism studies with EPA priority pollutants and related chemicals in freshwater organisms. Center for Lake Superior Environmental Studies. University of Wisconsin-Superior (EPA-600/3-83-095; PB 83-263665).

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Campbell D.M. and Davidson R.J. (1970) - Toxic haemolytic anaemia in pregnancy due to a pica for paradichlorobenzene. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, **77**, 7, 657-659.

Canton J.H., Sloof W., Kool H.J., Struijs J., Pouw T.J.M., Wegman R.C.C. and Piet G.J. (1985) - Toxicity, biodegradability and accumulation of a number of Cl/N-containing compounds for classification and establishing water quality criteria. *Regul Toxicol Pharmacol*, **5**, 123-131.

Carlson A.R. and Kosian P.A. (1987) - Toxicity of chlorinated benzenes to fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Arch Environ Contam Toxicol*, **16**, 129-135.

Carlson G.P. (1977) - Chlorinated benzene induction of hepatic porphyria. *Experientia*, **33**, 1627-1629.

Carlson G.P. and Tardiff R.G. (1976) - Effect of chlorinated benzenes on the metabolism of foreign organic compounds. *Toxicol Appl Pharmacol*, **36**, 2, 383-394.

CE (1996) - Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) N° 1488/94 on risk assessment for existing substances. Office for Official Publications of the European Commission. Luxembourg.

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (1999). Directive 99/30/CE du Conseil du 22 avril 1999. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2000). Directive 00/69/CE du Conseil du 16 novembre 2000. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2000) - Risk Assessment - 1,4-dichlorobenzene Final report December 2000 European Commission. Brussels, Belgium.

CE (2004). Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique,

Charbonneau M., Strasser J., Lock E.A., Turner M.J. and Swenberg J.A. (1989) - Involvement of reversible binding to alpha 2u-globulin in 1,4-dichlorobenzene-induced nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, **99**, 1, 122-132.

Chlorobenzene Producers Association (1986) - Paradichlorobenzene: Two-generation reproduction study in Sprague-Dawley rats. Washington, DC. Available from EPA. Write to FOI, EPA. Study, 86-81-90605. MRID N° 411088-1.

Cotter L.H. (1953) - Paradichlorobenzene poisoning from insecticides. *NY State J Med (July 15)*, 1690-1692.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Dietrich D.R. and Swenberg J.A. (1991) - NCI-Black-Reiter (NBR) male rats fail to develop renal disease following exposure to agents that induce alpha-2u-globulin (alpha 2u) nephropathy. *Fundam Appl Toxicol*, **16**, 4, 749-762.

Figuerola I.C. and Simmons M.S. (1991) - Structure-activity relationships of chlorobenzenes using DNA measurement as a toxicity parameter in algae. *Environ Toxicol Chem*, **11**, 323-329.

Frank S.B. and Cohen H.J. (1961) - Fixed drug eruption due to paradichlorobenzene. *N Y State J Med*, **61**, 4079.

Galassi S., Calamari D. and Setti F. (1982) - Uptake and release of p-dichlorobenzene in early life stages of *Salmo gairdneri*. *Ecotoxicol Environ Saf*, **6**, 439-447.

Gardner J.R. (1987) - Huntingdon Research Centre Ltd N° 8721 D/RNP 276/AC.

Giavini E., Broccia M.L., Prati M. and Vismara C. (1986) - Teratologic evaluation of p-dichlorobenzene in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol*, **37**, 2, 164-168.

Gobas P.A.P.C., Lovett-Doust L. and Haffner G.D. (1991) - A Comparative study of the Bioconcentration and Toxicity of Chlorinated Hydrocarbons in Aquatic Macrophytes and Fish. I for Toxicity Assessment. ASTM, Philadelphia, G.D.ASTM STP 1115. J. W. Gorsuch, W. R. Lower, W. Wang and M. A. Lewis, vol 2, pp. 178-193.

Guide de la chimie (1999) - 1,4-dichlorobenzène, Paris, CHIMEDIT.

Hallowell M. (1959) - Acute haemolytic anaemia following the ingestion of paradichlorobenzene. *Arch Dis Child*, **34**, 74-75.

Hardy C.J. and Javkson G.C. (1987) - Huntingdon Research Centre Ltd report N°RNP 274/87580.

Hawkins D.R., Chasseaud L.F., Woodhouse R.N. and Cresswell D.G. (1980) - The distribution excretion and biotransformation of p-dichloro[¹⁴C]benzene in rats after repeated inhalation, oral and subcutaneous doses. *Xenobiotica*, **10**, 2, 81-95.

Hayes W.C., Hanley T.R., Gushow T.S., Johnson K.A. and John J.A. (1985) - Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol*, **5**, 1, 190-202.

Heitmüller P.T., Hollister T.A. and Parrish P.R. (1981) - Acute toxicity of 54 industrial chemicals to Sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bull Environ Contam Toxicol*, **27**, 596-604.

Hill R.H., To T., Holler J.S., Fast D.M., Smith S.J., Needham L.L. and Binder S. (1989) - Residues of chlorinated phenols and phenoxy acid herbicides in the urine of Arkansas children. *Arch Environ Contam Toxicol*, **18**, 469-474.

Hissink A.M., Dunnewijk R., van Ommen B. and van Bladeren P.J. (1997) - Kinetics and metabolism of 1,4-dichlorobenzene in male Wistar rats: no evidence for quinone metabolites. *Chem Biol Interact*, **103**, 1, 17-33.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Hodge M.C.E., Palmer S. and Wilson J. (1977) - Paradichlorobenzene: Teratogenicity study in rats. ICI CRL/P/340 July 27 , 1976.

Hollingsworth R.L., Rowe V.K., Oyen F., Hyole H.R. and Spence H.C. (1956) - Toxicity of paradichlorobenzene: Determinations on experimental animals and human subjects. *AMA Arch Ind Health*, 14, 138-147.

Howard P.H. (1989) - Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. Boca, Raton, Boston, London, New-York, Washington, Lewis, vol 1

HSDB (1998) - 1,4-dichlorobenzene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

HSDB (2000) - 1,4-dichlorobenzene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

Hulzebos E.M., Adema D.M.M., Dirven-van Breemen E.M., Henzen L., van Dis W.A., Herbold H.A., Hoekstra J.A., Baerselman R. and van Gestel C.A.M. (1993) - Phytotoxicity studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. *Environ Toxicol Chem*, 12, 6, 1079-1094.

IARC (1987) - Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer, vol suppl 7, p 192.

IARC (1999) - Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer, vol 73, p 223.

INRS (2005) - note documentaire n° 2098 - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>

INRS (2006) - note documentaire n° 2245-202-06 - Indices biologiques d'exposition. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>

IUCLID (2000) - 1,4-dichlorobenzene. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. 2000 CD-ROM.

Jan J. (1983) - Chlorobenzene residues in human fat and milk. *Bull Environ Contam Toxicol*, 30, 5, 595-599.

JBRC (1995) - Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorobenzene in F344/DUCrj and Crj: BDF₁ mice. Japan Biossay Center Research, November 1995.

JOCE (2004) - Commission Directive 2004/73/EC, 29th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Kimura R., Hayashi T., Sato M., Aimoto T. and Murata T. (1979) - Identification of sulfur-containing metabolites of *p*-dichlorobenzene and their disposition in rats. *J Pharmacobio-Dyn*, **2**, 237-244.

Kirk-Othmer (1978) - 1,4-dichlorobenzene. Encyclopedia of Chemical Technology. New-York, John Wiley and Sons. 3rd Ed, vol 5, pp. 799-865.

Klos, C. and W. Dekant (1994). "Comparative metabolism of the renal carcinogen 1,4-dichlorobenzene in rat." *Xenobiotica* **24**(10): 965-976.

Kühn R. and Pattard M. (1990) - Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Water Res*, **24**, 1, 31-38.

Kühn R., Pattard M., Pernak K.-D. and Winter A. (1989) - Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res*, **23**, 4, 501-510.

Lake B.G., Cunninghame M.E. and Price R.J. (1997) - Comparison of the hepatic and renal effects of 1,4-dichlorobenzene in the rat and mouse. *Fundam Appl Toxicol*, **39**, 1, 67-75.

Lide D.R. (1997) - 1,4-dichlorobenzene. Handbook of Chemistry and Physics. New York, CRC Press. 78th Ed.

Maertins T. (1988) - 1,4-dichlorobenzene. Bayer AG. Report N° 16569, 25.3.1988.

Mayes M.A., Alexander H.C. and Dill D.C. (1983) - A study to assess the influence of age on the response of fathead minnows in static acute toxicity tests. *Bull Environ Contam Toxicol*, **31**, 139-147.

Merck (1996) - 1, 4-dichlorobenzene. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Rahway, N.J., USA, Merck and co. 12th Ed.

Miyai I., Hirono N., Fujita M. and Kameyam M. (1988) - Reversible ataxia following chronic exposure to paradichlorobenzene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **51**, 3, 453-454. No abstract available.

Morita M., Mimura S. and Ohi G. (1975) - A systematic determination of chlorinated benzenes in human adipose tissue. *Environ Pollut*, **9**, 175-179.

Morita M. and Ohi G. (1975) - Para-dichlorobenzene in human tissue and atmosphere in Tokyo metropolitan area. *Environ Pollut*, **8**, 269-274.

Nalbandian R.M. and Pearce J.S. (1965) - Allergic purpura induced by exposure to 1,4-dichlorobenzene. *J Am Med Assoc*, **194**, 238-239.

Naylor M.W. (1996) - Monsanto Company Environmental Health Laboratory, one year study of *p*-dichlorobenzene administered orally via capsule to beagle dogs, March 25 (cited in US EPA Data evaluation report).

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Neeper-Bradley T.L., Tyl R.W., Fisher L.C., Fait D.L., Dodd D.E., Pritts I.M., Garmann R.H. and Barter J.A. (1989) - Reproductive toxicity study of inhaled paradichlorobenzene (PDCB) vapor in CD rats. *Teratology Society Abstracts*, **39**, 470-471.

NTP (1987) - Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorobenzene in F344/N and B6C3F1 Mice (gavage studies). National Toxicology Program Tech R Ser n° 319ep.

OEHHA (2002) - ERU_i and ERU_o.- 1,4-dichlorobenzene. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <http://www.oehha.ca.gov/>.

OEHHA (2003) - REL. 1,4-dichlorobenzene. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/.

Olson M.J., Johnson J.T. and Reidy C.A. (1990) - A comparison of male rat and human urinary proteins: implications for human resistance to hyaline droplet nephropathy. *Toxicol Appl Pharmacol*, **102**, 3, 524-536.

OMS (1996) - Guidelines for drinking-water quality Geneva, World Health Organization. 2nd Ed, vol 2.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen, World Health Organization. 2nd Ed.

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. Geneva. World Health Organization. 3rd Ed.

OMS IPCS (1991) - Environmental Health Criteria 128 - Chlorobenzenes other than hexachlorobenzene. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Riley R.A., Chart I.S. and Doss A. (1980a) - Para-dichlorobenzene: Long-term inhalation study in the rat. ICI CTL/P/447 August 1980.

Riley R.A., Chart I.S., Gaskell B. and Gore C.W. (1980b) - Para-dichlorobenzene: Long-term inhalation study in the mouse. ICI. CTL/P/448.

Rimington G.E. and Ziegler G. (1963) - Experimental porphyria in rats induced by chlorinated benzenes. *Biochem Pharmacol*, **12**, 1387-1397.

Röderer G. (1990) - Testung Wassergefaehrdender Stoffe als Grundlage fuer Wasserqualitaetsstandards. Fraunhofer-Institut fuer Umweltchemie und Oekotoxikologie, 79 p UFOPLAN-Nr. 116 08 071/01.

Saito K., Uwagawa S., Kaneko H., Shiba K., Tomigahara Y. and Nakatsuka I. (1996) - Alpha 2 μ -globulins in the urine of male rats: a reliable indicator for alpha 2 μ globulin accumulation in the kidney. *Toxicology*, **106**, 1-3, 149-157.

Smith A.D., Bharath A., Mallard C., Orr D., McCarty L.S. and Ozburn G.W. (1990) - Bioconcentration kinetics of some chlorinated benzenes and chlorinated phenols in american lagfish, *Jordanella floridae* (Goode and Bean). *Chemosphere*, **20**, 379-386.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Smith A.D., Bharath A., Mallard C., Orr D., Smith K., Sutton J.A., Vukmanich J., McCarty L.S. and Ozburn G.W. (1991) - The acute and chronic toxicity of ten chlorinated organic compounds to the american flagfish (*Jordanella floridae*). *Arch Environ Contam Toxicol*, **20**, 94-102.

STF (1991) - Database and Model Management System, Environmental Systems and Technologies. Soil Transport and Fate, CD.

Sumino K. (1988) Proc. ICMR Seminar, Asia-Pac. In: *Symp Environ Occup Toxicol (Kobe/Japan)*, Eds, 91-96.

Topping B. (1987) - The biodegradability of para-dichlorobenzene and its behavior in model activated sludge. *Water Res*, **21**, 295-300.

Tyl R.W. and Neeper-Bradley T.L. (1989) - Bushy Run Research Center 51-593.

Ullmann (1986) - Fifth, Completely Revised Edition - Ceramics to chlorohydrins. W. Gerhartz. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry Weinheim (Germany), VCH. 5th Ed., vol A6, pp. 328, 334

Ullmann (1989) - Immobilized biocatalysts to isoprene. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim (Germany). 5th Ed., vol A14, p 303.

Umemura T., Tokumo K. and Williams G.M. (1992) - Cell proliferation induced in the kidneys and livers of rats and mice by short term exposure to the carcinogen *p*-dichlorobenzene. *Arch Toxicol*, **66**, 7, 503-507.

Umemura T., Takada K., Schulz C., Gebhardt R., Kurokawa Y. and Williams G.M. (1998) - Cell proliferation in the livers of male mice and rats exposed to the carcinogen *p*-dichlorobenzene: evidence for thresholds. *Drug Chem Toxicol*, **21**, 1, 57-66.

US EPA (1985) - Health assessment document for chlorinated benzenes US Environmental Protection Agency EPA/600/8-84/015F. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1986) - Halogenated volatile organics - method 8010 U.S. Test methods for evaluating solid waste. Washington, Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste and Emergency Response.

US EPA (1987) - Health effects assessment for dichlorobenzene. US Environmental Protection Agency EPA/600/8-84/015F. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1992) - Dermal exposure assessment: principles and applications. US Environmental Protection Agency EPA/600/8-91/011B. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1996) - 1,4-dichlorobenzene - RfC. US Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

Van Gestel C.A.M., Ma W.C. and Smit C.E. (1991) - Development of QSARs in terrestrial ecotoxicity: earthworm toxicity and soil sorption of chlorophenols, chlorobenzenes and dichloroaniline. *Sci Tot Environ*, **109/110**, 589-604.

1,4-DICHLOROBENZÈNE

Veerkamp W. and ten Berge (1994) - The Concepts of HESP. Reference Manual. Human Exposure to Soil Pollutants The Hague, Shell International Petroleum Maatschappij. 2.10a

Verschueren K. (1996) - Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co. 3rd Ed.

Waligren K. (1953) - Chronische vergiftungen bei der herstellung von mottenmitteln, die gro'sstenteils aus paradichlorbenzol bestehen. *Zbl Arbeitsschutz Arbeitsschutz*, **3**, 14-15.

Wallace L.A., Pellizzari E.D., Hartwell T.D., Davis V., Michael L.C. and Whitmore R.W. (1989) - The influence of personal activities on exposure to volatile organic compounds. *Environ Res*, **50**, 1, 37-55.

Weiss G. (1986) - 1,4-dichlorobenzene. Hazardous Chemicals Data Book Park Ridge New Jersey, Noyes Data Corporation. 2nd Ed.

Weller R.W. and Crellin A.J. (1953) - Pulmonary granulomatosis following extensive use of parachlorobenzene. *Arch Intern Med*, **91**, 408-413.