

HEXACHLOROBENZÈNE

Dernière mise à jour : 11/07/2008

RESPONSABLE DU PROGRAMME

M. BISSON : michele.bisson@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ À LA RÉDACTION

V. BONNOMET - M. BISSON - F. GHILLEBAERT - D. GUILLARD -
M.P. STRUB - I. ZDANEVITCH

DOCUMENTATION

D. GUILLARD

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

A dater du 12 juillet 2008, les lecteurs peuvent faire leurs commentaires pendant 3 mois.

HEXACHLOROBENZÈNE

SOMMAIRE

1. GÉNÉRALITÉS	5
1.1 Identification/caractérisation	5
1.2 Principes de production	6
1.3 Utilisations	7
1.4 Principales sources d'exposition	8
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	14
2.1 Paramètres physico-chimiques	14
2.2 Comportement	17
2.2.1 Dans l'eau	17
2.2.2 Dans les sols	18
2.2.3 Dans l'air	18
2.3 Persistance	18
2.3.1 Dégradation abiotique	18
2.3.2 Biodégradation	19
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	19
2.4.1 Organismes aquatiques	19
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	24
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	25
3.1 Devenir dans l'organisme	26
3.2 Toxicologie aiguë	29
3.3 Toxicologie chronique	30
3.3.1 Effets généraux (non cancérogène, non reprotoxique)	30
3.3.2 Effets cancérigènes	35

HEXACHLOROBENZÈNE

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	39
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	43
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS	43
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA	46
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	49
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë	49
4.1.1 Organismes aquatiques	49
4.1.2 Organismes terrestres	53
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique	53
4.2.1 Organismes aquatiques	53
4.2.2 Organismes terrestres	57
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	59
5.1 Classification - Milieu de travail	59
5.2 Nomenclature Installations classées (IC)	60
5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail	60
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale	60
5.4.1 Qualité des eaux de consommation	60
5.4.2 Qualité de l'air	61
5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	61
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC)	62
Propositions de l'INERIS	62
5.5.1 Compartiment aquatique	62
Rejet intermittent compartiment aquatique	62
5.5.2 Compartiment sédimentaire	62
5.5.3 Compartiment sol	63
5.5.4 Compartiment terrestre	64
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	64
6.1 Familles de substances	64

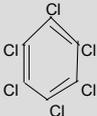
HEXACHLOROBENZÈNE

6.2 Principes généraux	65
6.2.1 Eau	65
6.2.2 Air	66
6.2.3 Sols	67
6.2.4 Autres compartiments	67
6.3 Principales méthodes	68
6.3.1 Présentation des méthodes	68
6.3.2 Autres méthodes	79
6.3.3 Tableau de synthèse	80
7. BIBLIOGRAPHIE	80

HEXACHLOROBENZÈNE

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
Hexachlorobenzène	118-74-1	204-273-9	HCB (ATSDR, 2002) (NIOSH, 1999)	Solide cristallisé blanc-incolore*
C ₆ Cl ₆			Perchlorobenzène (ATSDR, 2002 ; Guide de la chimie, 2006 ; OMS IPCS, 1997)	
			Benzene,hexachloro (HSDB ; 2005)	
			Phenyl perchloryl (NIOSH, 1999 ; OMS IPCS, 1997)	
			Pentachlorophenyl chloride (ATSDR, 2002 ; (OMS IPCS, 1997)	
			1,2,3,4,5,6- hexachlorobenzene (IUPAC cité par OMS IPCS, 1998)	

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

L'hexachlorobenzène entre dans la composition de nombreux produits commerciaux : Amatin, Anticarie, Bunt-cure, Bunt-no-more, Caswell n° 477, Co-ophexa, EPA pesticide Code 061001, Granox, Hexa CB, Julin's carbon chloride, No bunt, No bunt 40, No Bunt 80, Saatbeifungizid, Sanocide, Smut go, Scienotox, Voronit. Cette liste n'est pas exhaustive.

L'hexachlorobenzène technique est pur à 98 %.

HEXACHLOROBENZÈNE

Impuretés

- Pentachlorobenzène : 1,8 %
- 1,2,4,5,-tétrachlorobenzène : 0,2 %

HSDB (2005) mentionne des impuretés telles que des polychlorodibenzo-para-dioxines et des dibenzofuranes. L'heptachlorodibenzo-para-dioxine et l'octochlorodibenzo-para-dioxine sont prédominantes à des concentrations respectives de 0,35 ppm et 58,3 ppm.

1.2 Principes de production

L'hexachlorobenzène est obtenu par chloration du benzène en présence de catalyseur tel le chlorure ferrique à 150-200°C. Il peut être synthétisé par traitement des isomères de l'hexachlorocyclohexane avec l'acide chlorosulfonique en présence de catalyseurs comme le chlorure ferrique ou l'aluminium (OMS IPCS, 1997).

La production industrielle de l'hexachlorobenzène a débuté en 1933. Les bases de données consultées : ATSDR (2002), OMS IPCS(1997), IUCLID (2000), et HSDB (2005) ne donnent aucune précision sur les tonnages produits.

L'OMS IPCS (1997) estime à 10 000 tonnes/an la production mondiale d'hexachlorobenzène pur pour les années 1978-1981. En Europe, pour l'année 1978, la quantité d'hexachlorobenzène, production et importation confondues, était de 8 000 tonnes, l'Espagne en produisant régulièrement 150 tonnes par an et l'Allemagne 1 500 tonnes par an pour son industrie du caoutchouc. L'Allemagne a cessé la production de l'hexachlorobenzène en 1993. L'hexachlorobenzène est reconnu comme substance nuisible à la santé et à l'environnement ; c'est pourquoi le législateur a réglementé dès 1970 l'utilisation de ce produit. En France, la production de l'hexachlorobenzène pur a donc diminué mais c'est aussi un sous-produit de fabrications de produits industriels. En effet, l'hexachlorobenzène est produit secondairement lors de certaines opérations de chloration, d'oxychloration, de pyrolyse d'industries chimiques.

L'OMS IPCS (1997) mentionne l'étude de Jacoff et Hites (1986) sur l'importance de la production de l'hexachlorobenzène comme sous-produit de l'industrie des solvants chlorés : 4 130 tonnes/an aux USA, 300 tonnes en 1977 pour le Japon.

En 1996, l'ESCA (European Chlorinated Solvent Association) a informé l'OMS IPCS (International Programme on Chemical Safety) que 4 000 tonnes/an d'hexachlorobenzène sont issus des différents procédés de fabrication utilisés pour l'obtention du tétrachloroéthylène en Europe. Plus de 99 % de l'hexachlorobenzène ainsi obtenu est incinéré à haute température.

L'ATSDR (2002) cite également la fabrication de l'hexachlorobenzène comme sous-produit ou comme impureté de nombreuses industries, notamment :

HEXACHLOROBENZÈNE

- élaboration de produits chlorés (trichloroéthylène, tétrachlorure de carbone, chlorure de vinyle),
- production de pesticides : PCNB (pentachloronitrobenzène), Chlorotalonile (tétrachloro-iso-naphtalonitrile), picloram (acide 4-amono-3,5,6-trichloropicolique), PCP (pentachlorophénol) uniquement en Europe, DCPA ou Dacthal (diméthyltétrachlorotéréphtalate),
- fabrication des pneus, industrie chimique du chlore, de la soude.

1.3 Utilisations

Dès sa mise à disposition sur le marché en 1933, l'hexachlorobenzène a été aussi bien utilisé dans l'industrie que dans l'agriculture.

Dans l'agriculture, l'hexachlorobenzène a été employé comme fongicide et pesticide pour les semences (blé, orge seigle), pour lutter contre la moisissure des champignons. L'Union européenne a interdit, sur son territoire, l'utilisation de l'hexachlorobenzène pour la protection des plantes depuis 1978.

Dans l'industrie, l'usage de l'hexachlorobenzène se retrouve encore dans les secteurs suivants :

- l'industrie des colorants comme produit intermédiaire,
- l'industrie fabriquant des électrodes en graphite comme agent de contrôle de porosité,
- l'industrie pyrotechnique pour la fabrication des feux d'artifice,
- l'industrie chimique : en synthèse organique, l'hexachlorobenzène est la matière première pour la fabrication du caoutchouc synthétique, c'est un plastifiant du chlorure de polyvinyle. L'hexachlorobenzène est aussi utilisé comme agent peptisant dans la synthèse de caoutchouc du type nitroso-styrène,
- en Europe, l'hexachlorobenzène hydrolysé en milieu alcalin a servi d'agent précurseur dans l'obtention du pentachlorophénol,
- dans les pays en voie de développement, il est encore utilisé dans les produits agricoles.

HEXACHLOROBENZÈNE

1.4 Principales sources d'exposition

L'hexachlorobenzène étant un produit industriel de synthèse, sa présence dans le milieu naturel (eau, terre, sol) est d'origine anthropique.

L'hexachlorobenzène est présent dans l'environnement. C'est un produit très peu soluble dans l'eau et persistant.

Air

Les concentrations de fond dans l'air sont très faibles voire inférieures à la limite de détection. Cependant l'usage de l'hexachlorobenzène en milieu agricole, dans les pays en voie de développement, sous forme de spray donne des teneurs élevées dans l'atmosphère, sous forme vapeur ou particulaire. De plus, étant persistant, l'hexachlorobenzène peut être transporté loin de son point d'émission.

Un grand nombre d'informations sont données par HSDB (2005), ATSDR (2002), IUCLID (2000), OMS IPCS (1997), OMS/Europe (2003) sur la présence d'hexachlorobenzène dans l'atmosphère. Le tableau ci-dessous regroupe les données qui apparaissent comme les plus pertinentes.

Lieux de prélèvement	Période de prélèvement	Teneurs mesurées ng/m ³	Commentaires sur les prélèvements	Référence
USA Lieu non précisé	1975 -1979	0,5	Valeur moyenne, sites urbains (ND - 4,4) ND = 0,1	OMS IPCS (1997)
USA lieu non précisé	1976-1979	<LD - 0,5 1,5	195 échantillons sur 199 prélevés 4 échantillons sur 199	ATSDR (2002)
USA Région des grands lacs	1981	0,09 - 0,28		ATSDR (2002)
Ontario (Canada) Egbert	1988-1989	4,10 ⁻⁴ - 0,640	Mesure de la teneur du HCB sur 143 échantillons de PCB	ATSDR (2002)
Région de l'arctique	1980-1981	0,04 - 1		IUCLID (2000)
Hémisphère Sud	1981-1989	0,06	Echantillons d'atmosphère prélevé au dessus de l'océan.	IUCLID (2000)

HEXACHLOROBENZÈNE

Lieux de prélèvement	Période de prélèvement	Teneurs mesurées ng/m ³	Commentaires sur les prélèvements	Référence
Canada, Norvège, Suède, Allemagne, USA, région de l'Arctique et de l'Antartique	1983 - 1990	0,4 - 0,6	Air ambiant - sites urbains (sites industriels compris), ou ruraux - hiver ou été	OMS IPCS (1997)
Allemagne 4 villes	1986-1990	0,1 - 0,6	Sites contaminés non précisés, nombre d'échantillons non précisé	IUCLID (2000)
Allemagne Baden- Wurtemberg	1989-1990	0,159	Valeurs moyenne de 69 échantillons (0,070 à 0,590 ng/m ³)	IUCLID (2000)
Québec Villeroy	1992	36,68.10 ⁻³	Moyenne sur 56 échantillons d'air	ATSDR, 2002
USA Grands lacs	1990-1993	0,080 - 0,130 <1.10 ⁻⁴ - 2.10 ⁻⁴	Valeurs annuelles : Phase gazeuse Phase particulaire	OMS/Europe, (2003)
Angleterre région de Lancaster	2000	0,39 ⁽¹⁾	4 échantillons par jour à 6 heures d'intervalle pendant 7 jours	ATSDR, 2002 Lee et al., 2000.

(1) les résultats d'essais ne sont pas reproductibles ; Lee et al (2000) pensent que la mesure de l'hexachlorobenzène a été perturbée par la présence de polyuréthane.

(LD) limite de détection

(ND) nondéecté

Lieux de prélèvement	Période de prélèvement	Teneurs mesurées ng/m ³	Commentaires sur les prélèvements	Référence
France Paris	1992-1993	0,3 - 17 ⁽¹⁾	Résultats exprimés en ng/L car le prélèvement est effectué par temps de pluie	ATSDR (2002)
France Paris	1999-2000	0,2 - 13,3 ⁽¹⁾	Résultats exprimés en ng/L car le prélèvement est effectué par temps de pluie	Teil (2004)

HEXACHLOROBENZÈNE

Lieux de prélèvement	Période de prélèvement	Teneurs mesurées ng/m ³	Commentaires sur les prélèvements	Référence
France Zone rurale La Ferté sous Jouarre	1992-1993	0,3 - 4,5 ⁽¹⁾	Résultats exprimés en ng/L car le prélèvement est effectué par temps de pluie	ATSDR (2002)
France Zone rurale	1999-2000	0,1 - 8,9 ⁽¹⁾	Résultats exprimés en ng/L car le prélèvement est effectué par temps de pluie	Teil (2004)

(1) Les teneurs d'hexachlorobenzène exprimées en ng/L correspondent à des prélèvements d'atmosphère en milieux plus ou moins pluvieux.

Le premier tableau montre que, en moyenne, la teneur en hexachlorobenzène dans l'air hors des périodes de pluies ne dépasse pas 640 pg/m³ jusqu'aux années 1989-1990. Par ailleurs on remarque qu'il y a une certaine homogénéité de la teneur en hexachlorobenzène dans l'hémisphère Nord. L'OMS IPCS (1997) estime que la teneur en hexachlorobenzène se situe entre 0,4 et 1 ng/m³ d'air. Il n'y a pas de différence importante entre les milieux ruraux ou citadins. Nous n'avons pas trouvé d'information pour l'hémisphère sud sur la base des données consultées (à une exception près sur la région de l'Antartique).

Des sites à teneurs élevées en hexachlorobenzène peuvent résulter d'activités particulières. Par exemple, des mesures très élevées en teneur d'hexachlorobenzène ont été enregistrées : 70 à 23 296 ng/m³ sur des sites où se trouvent des industries productrices de solvants chlorés. ATSDR (2002) mentionne des taux d'hexachlorobenzène suivants : 11 000 ng/m³ dans les effluents gazeux d'une chaudière utilisant la combustion de déchets afin de fournir la chaleur nécessaire à la production de vapeur pour le chauffage central urbain d'une municipalité située dans l'état de Virginie, 9,5 ng/m³ dans les effluents gazeux provenant de la combustion de résidus de fuel, traités, utilisés pour le fonctionnement d'une centrale électrique et 22 000 ng/m³ dans l'enceinte d'une usine de production de pesticides.

Le deuxième tableau donne des teneurs d'hexachlorobenzène de prélèvements d'atmosphère en milieux plus ou moins pluvieux sont faibles, et dans le temps, tendraient plutôt à diminuer.

Une étude de Pacyna *et al.* (2003) portant sur les émissions atmosphériques de polluants organiques persistants dans 34 pays situés en Europe, dressent le constat d'une diminution progressive des rejets et, notamment, de l'hexachlorobenzène. Les teneurs totales en hexachlorobenzène exprimées en t/an sont les suivantes : 190 en 1970 et 1975, 160 en 1980, 62 en 1985, 27 en 1990 et 23 pour les années 1993-1995.

HEXACHLOROBENZÈNE

En 1970, les émissions d'hexachlorobenzène les plus importantes étaient de 36 t pour la Russie et les moins importantes de 83 kg pour le Luxembourg. En 1993-1995 les teneurs avaient notablement baissé : 11 t pour la Russie et 0,003 t pour le Luxembourg. La France, comme les autres pays européens a diminué ses émissions d'hexachlorobenzène de façon significative : 26 t en 1970 et 1,3 t en 1993-1995.

Air intérieur et extérieur :

L'ATSDR (2002) cite des mesures faites sur des échantillons d'air intérieur et extérieur à Jacksonville en Floride (USA). L'air intérieur contenait entre 0,3 et 1,3 ng/m³ d'hexachlorobenzène alors que l'air extérieur en contenait au maximum 0,2 ng/m³, le minimum mesuré étant inférieur à la limite de détection (limite de détection non précisée par l'ATSDR).

Eau

L'hexachlorobenzène est peu soluble voire insoluble dans l'eau. Sa présence se retrouve donc dans les eaux de surface par effet de dépôt par exemple. L'OMS IPCS (1997) rapporte que, en Europe comme au nord des USA, les teneurs mesurées dans les eaux de surface et dans les eaux de mer, sont inférieures à 1 ng/L. En France, les travaux de Blanchard *et al.* (1997), donnent des concentrations d'hexachlorobenzène variant entre 0,35 et 2,7 ng/L pour des échantillons prélevés entre 1991 et 1993 dans les eaux de la Seine en amont et en aval de l'agglomération parisienne.

L'ATSDR (2002) mentionne des concentrations en hexachlorobenzène inférieures à 0,05 ng/L dans les lacs Ontario, Huron et Michigan (USA) et égale en moyenne à 0,01 ng/L pour le fleuve Saint Laurent et ses affluents (Canada) (prélèvements effectués en 1992). Des mesures effectuées dans des échantillons de lacs européens ont permis de doser des concentrations d'hexachlorobenzène inférieures à 20 pg/L (Vilanova *et al.* (2001) cités par l'ATSDR (2002). Des mesures d'hexachlorobenzène ont été effectuées sur les côtes d'Egypte près d'Alexandrie. Les eaux de mer renfermaient entre 5 et 19 ng/L d'hexachlorobenzène pour les prélèvements effectués juste sous la surface de l'eau et entre 10 et 34 ng/L pour les prélèvements effectués sur des micro-nappes.

La présence d'un taux plus élevé d'hexachlorobenzène trouve son explication par une activité particulière : 87 ng/L dans la rivière Saint Clair en 1985 près d'une usine de produits chimiques. Des concentrations d'hexachlorobenzène supérieures à 196 ng/L ont été observées dans l'estuaire d'un fleuve écossais près d'une décharge de déchets domestiques et d'une usine de l'industrie chimique. De même, l'étude de Davis et Morgan (1986) citée par l'ATSDR (2002) rapporte une très forte teneur en hexachlorobenzène mesurée dans les eaux de surface du bayou de Baton Rouge en Louisiane (USA) 8,1 g/L. Les eaux recevaient les rejets d'une usine de fabrication de caoutchouc et d'une manufacture de produits organiques chlorés. L'IUCLID (2000) donne quelques concentrations d'hexachlorobenzène dans les eaux de surface considérées comme polluées : 10 à 140 ng/L en moyenne (avec une valeur maximale de 1,2 µg/L) pour les eaux du Rhin près de Lobith (Allemagne) entre les années

HEXACHLOROBENZÈNE

1970 et 1985. D'autres mesures effectuées à différents endroits de l'Elbe sur des échantillons prélevés à la surface du fleuve ont permis de mesurer des teneurs moyennes en hexachlorobenzène allant de 6 à 50 ng/L. Un rapport d'étude de Schnuriger *et al.* cité par l'Inéris (2005) mentionne les mesures mensuelles d'hexachlorobenzène portant sur les années 2001-2002. L'hexachlorobenzène n'a été détecté que 3 fois, la concentration maximale étant de 3 ng/L et la limite de quantification de 1 ng/L.

Sol

L'OMS IPCS (1997) rapporte que les sols en Europe, considérés comme non contaminés, contiennent entre 0,3 et 5,1 µg d'hexachlorobenzène par kg de sol (l'OMS ne précise pas si c'est sur extrait sec). En Allemagne, le taux moyen de 2,8 µg/kg d'hexachlorobenzène n'a pas varié malgré le dépôt régulier de boues (50 à 500 tonnes par hectare) dans les lands sur une longue période (non précisée par l'OMS). L'IUCLID (2000) cite également cette étude en précisant que les taux d'hexachlorobenzène moyennés varient entre 2 et 41 µg/kg d'extrait sec. Ce qui s'explique par le fait que l'OMS précise bien que les épandages de boues étaient différents suivant les sites et pouvaient atteindre un facteur 10 entre les sols les plus amendés et les sols les moins amendés par les épandages de boues.

Une étude allemande de contrôle du niveau de contamination des sols a permis de mesurer une concentration moyenne en hexachlorobenzène proche de 1 µg par kg de sol sec dans le nord de la Westphalie en 1990 et de 6 µg par kg de sol sec dans le Württemberg près de Baden en 1988 (OMS, IPCS 1997). L'IUCLID (2000) précise à propos de ces analyses, que les sols, ensemencés une seule fois par des graines traitées par des produits contenant de l'hexachlorobenzène, pouvaient contenir jusqu'à 300 µg d'hexachlorobenzène par kg par d'extrait sec.

En 1972, un programme national aux USA a lancé une étude portant sur la contamination des sols ; 1 485 sites répartis dans 37 états ont été contrôlés. Onze sites ont révélé la présence d'hexachlorobenzène dans les échantillons prélevés à une concentration allant de 10 à 440 µg/kg d'extrait sec. En Colombie britannique (Canada), sur 24 échantillons prélevés dans les terres agricoles traitées depuis 10 à 15 ans par de l'hexachlorobenzène, seuls 6 échantillons contenaient 1,3 à 2,2 µg d'hexachlorobenzène par kg d'extrait sec.

L'ATSDR (2000) mentionne un complément de l'étude du programme national de contrôle de la contamination des sols aux USA : 1 470 sites sur les 1 485 contrôlés en 1972 ont fait l'objet de nouvelles mesures en 1973. Un seul site contenait de l'hexachlorobenzène à une concentration de 10 µg/kg d'extrait sec. En 1976, des prélèvements de sols ont été effectués sur 391 sites répartis dans 11 états. Seuls 2 sites se sont révélés positifs avec une concentration en hexachlorobenzène allant de 10 à 20 µg/kg de sol. Il faut noter que les terres agricoles, sur lesquelles ont été effectués les prélèvements, étaient traitées selon les réglementations.

HEXACHLOROBENZÈNE

L'OMS IPCS (1977) mentionne la présence d'hexachlorobenzène dans des terre agricoles. En Italie, en 1971-1972, des concentrations d'hexachlorobenzène ont été mesurées : 40 µg/kg d'extrait sec.

L'OMS IPCS (1997) cite une forte teneur d'hexachlorobenzène dans les sols agricoles : 260 µg/kg d'extrait sec en 1982 au Canada et 5,1 à 89 µg/kg d'extrait sec aux Pays Bas (1995). La source de pollution la plus élevée a été signalée par Wilson et Wan en 1982 avec 12,6 mg d'hexachlorobenzène par kg d'extrait sec près d'un site industriel situé au Canada. Des échantillons de sols ont été analysés et ont révélé la présence d'hexachlorobenzène à un taux de 570 mg/kg d'extrait (l'OMS IPCS ne précise pas si c'est sur extrait sec ou humide). Les sols avaient été traités par des produits organochlorés.

D'une manière générale, il n'y a pas de différence fondamentale entre les mesures effectuées sur les sols agricoles et les valeurs données par les analyses pour les sols non contaminés sauf cas spécifique d'amendement particulier des terres agricoles. Cela est la conséquence d'une utilisation de plus en plus restreinte de l'hexachlorobenzène. Si les teneurs semblent relativement stables c'est que l'hexachlorobenzène est une substance persistante.

Sédiments

L'hexachlorobenzène reste fortement lié aux sédiments et aux matières en suspension dans l'eau. Le phénomène d'accumulation de l'hexachlorobenzène explique ses hautes teneurs et leurs disparités dans ce milieu.

L'IUCLID (2000) cite des études rapportant des niveaux de concentrations d'hexachlorobenzène dans les sédiments : (µg/kg d'extrait sec)

- Danube et rivière du Neckar (Allemagne) : 0,05 à 27 µg/kg (1986-1986)
- Rivière « Lippe » (Allemagne) : 4 à 150 µg/kg (1989-1990)
- Mer Méditerranée : < 0,1 à 0,213 µg/kg (1981-1984)

Le BUA (1994) a donné des informations qui montrent que les teneurs en hexchlorobenzène des sédiments sont réparties sur une large échelle :

- En 1986, à Baden dans le Württemberg (Allemagne), des analyses de sédiments ont révélé des teneurs d'hexachlorobenzène de 5,1mg/kg d'extrait sec.
- Pendant les années 1980 - 1990, la majorité des prélèvements effectués dans le Rhin et l'Elbe contenaient entre 10 et 500 µg d'hexachlorobenzène/kg d'extrait sec alors que quelques sites se situaient au niveau de 1 µg/kg d'extrait sec.

HEXACHLOROBENZÈNE

Paramètre	Nom des substances	Valeur	Étendue	Référence
Seuil olfactif (ppm)		Aucune donnée		
Masse molaire (g/mol)		284,78		Merck (2006) ;
		284,80		Kirk Othmer (2004) ;
		284,79		OMS/Europe (2003)
Point de fusion (°C)		228,7°C		Chemfate (2006) Kirk-Othmer (2004)
		231°C		Merck (2006) ; NIOSH(1999) ;
		230°C		OMS IPCS(1997); OMS/Europe (2003)
		227°C		Guide la chimie (2006) ;
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)		325°C		Lide (1998)
		323-326 °C (sublimation)		Merck (2006) ; NIOSH (1999)
		322 °C (sublimation)		OMS IPCS (1997) ; OMS/Europe (2003)
		326 °C		Guide la chimie (2006)
		319,3		Kirk Othmer (2004) ; Chemfate (2006)
Pression de vapeur (Pa)		0,00145 (20°C)		Merck (2006) ; SRC (2007)
		0,0024 (25°)		SRC (2007)
		0,0023 (25°C)		OMS IPCS (1997) ; OMS/Europe (2003)
		0,001 (20°C)		NIOSH (1999)

HEXACHLOROBENZÈNE

Paramètre	Nom des substances	Valeur	Étendue	Référence
Densité solide		d^{23} 2,044		Merck (2006) ; Budavari (1996) cité par ATSDR (2002)
		d 2,04		Guide la chimie (2006)
		d^{20} 1,5691		OMS IPCS (1997)
		d^2 1,596		Kirk Othmer (2004)
		d1,21		NIOSH (1999)
gazeuse		9,8		NIOSH (1999)
Tension superficielle (N/m)	Aucune donnée			
Viscosité dynamique (Pa.s)	Aucune donnée			
Solubilité (mg/L) dans l'eau		$6,2 \cdot 10^{-3}$ (25 °C)		SRC (2007)
		$5,815 \cdot 10^{-3}$ (20 °C)		ATSDR (2002)
		$6 \cdot 10^{-3}$ (20 °C)		ATSDR (2002)
		insoluble (valeur non précisée)		Lide (1998) ; Merck (2006) ; Guide de la chimie (2006)
Log Kow		5,5		OMS IPCS (1997)
		5,73 - 6,08 - 5,22 - 3,59		ATSDR (2002)
		5,5 - 6,2		NIOSH (1999)
		5,31		SRC (2007)
Koc (L/kg)				
Coefficient de partage sol-eau : Kd (L/kg)		(2)		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L/kg)		(2)		
Constante de Henry (Pa.m ³ /mol)		118 (1)	58-170	ATSDR (2002) ; US EPA (1996) ; OMS IPCS (1997) ; IUCLID (2000)

HEXACHLOROBENZÈNE

Paramètre	Nom des substances	Valeur	Étendue	Référence
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s)		5,42.10 ⁻²		US EPA (1996)
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² /s)		5,91.10 ⁻⁶		US EPA (1996)
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² /j)		1,00.10 ⁻⁷		Veerkamp et Berge (1994)
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)		2,1.10 ⁻¹		US EPA (1996)

Choix des valeurs :

(1) Moyenne arithmétique de plusieurs valeurs.

(2) 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). La valeur de f_{oc} est issue de mesures de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996) de 0,02 pour f_{oc_sol} , de 0,05 pour f_{oc_sed} , de 0,1 pour f_{oc_mes} , peut être utilisée.

2.2 Comportement

Dans l'environnement, selon le modèle de Mackay (Barber *et al.*, cité par Euro Chlor, 2005), 48,3 % de l'hexachlorobenzène se trouve dans le compartiment air, 1,1 % dans l'eau, 26,2 % dans le sol et 24,4 % dans les sédiments. Une autre étude rapportée par le BUA (1993) et utilisant le modèle de Mackay (niveau I) révèle une répartition similaire de l'hexachlorobenzène dans l'environnement mais avec une prépondérance plus marquée pour le compartiment air (70 % dans l'air, 1,3 % dans l'eau, 14,8 % dans les sols et 13,9% dans les sédiments). Une revue sur les niveaux d'émission d'hexachlorobenzène, sa distribution et son devenir a été réalisée par Barber *et al.*, cité par Euro Chlor (2005)

2.2.1 Dans l'eau

Ce chapitre est sans objet du fait que, comme il a été dit dans le paragraphe 1.4, l'hexachlorobenzène est peu soluble dans l'eau.

HEXACHLOROBENZÈNE

2.2.2 Dans les sols

L'hexachlorobenzène a une forte affinité pour les sols. La volatilisation semble être la voie majeure pour la décontamination des sols.

2.2.3 Dans l'air

La constante de Henry de l'hexachlorobenzène est de 131 Pa/mol/m³. De ce fait, dans des conditions de laboratoire, Howard (1989) a mesuré une demi-vie de 8 heures pour l'hexachlorobenzène (Barber *et al.* cité par Euro Chlor, 2005).

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Dans l'eau, il n'y a pas d'hydrolyse de l'hexachlorobenzène (HDU, 1984 cité par BUA, 1993). MacKay *et al.*, (1992) suggèrent que la demi-vie de l'hexachlorobenzène dans l'eau est supérieure à 6 ans alors que Howard *et al.*, (1991) prédisent une demi-vie comprise entre 2,7 et 5,7 ans (Euro Chlor, 2002). Selon Hustert *et al.*, (1981) la demi-vie de l'hexachlorobenzène mesurée dans l'eau est comprise entre 41 et 785 jours (BUA, 1993). La variabilité des résultats obtenus est certainement liée à la très faible solubilité de l'hexachlorobenzène et à sa pression de vapeur relativement élevée.

Dans l'air, l'hexachlorobenzène se dégrade par réaction avec les radicaux hydroxyles (OH[•]) mais également par photolyse. La vitesse de réaction de l'hexachlorobenzène avec les radicaux OH[•] a été mesurée par différents auteurs. Ballschmiter (1992) calcule une vitesse de réaction de 2,0.10⁻¹² cm³/mol/sec en utilisant un modèle QSAR (BUA, 1993). De même, Hites *et al.* (1997, dans Bailey, 1998, Euro Chlor, 2002) estiment une vitesse moyenne de la réaction de 2,5.10⁻¹⁴ cm³/mol/sec. En utilisant une concentration OH[•] de 5.10⁵ radicaux/cm³, la demi-vie correspondante dans l'air est de 1,76 années. Prinn *et al.* (1995) suggèrent une demi-vie d'environ 1 an (Euro Chlor, 2002). Dans ce cas, la dégradation conduit à la formation de pentachlorophénol (Brown *et al.*, 1975 cité par BUA, 1993). Mill et Haag (1986) rapportent une photolyse directe de l'hexachlorobenzène avec, dans ce cas, une demi-vie de 80 jours (Californie) beaucoup plus rapide que lorsqu'il y a réaction avec les radicaux hydroxyles (BUA, 1993)

Dans les sols, seule une très faible dégradation de l'hexachlorobenzène peut être détectée (BUA, 1993). La demi-vie estimée de l'hexachlorobenzène liée à la dégradation en aérobiose et anaérobiose est comprise entre 2,7 et 22 ans (Euro Chlor, 2002). Dans deux essais de laboratoire en parallèle, Beck et Hansen (1974) montrent que la demi-vie de l'hexachlorobenzène appliquée à une dose équivalente de 10 kg/ha est de 969 à 2 089 jours

HEXACHLOROBENZÈNE

(BUA, 1993). Dans ce cas, l'absence de métabolisme tend à démontrer que le transport de l'hexachlorobenzène est la principale voie d'élimination (Müller, 1982 cité par BUA, 1993).

2.3.2 Biodégradation

Eaux de surface

Dans des essais normalisés (MITI. Bouteille fermée. Test Warburg. Boue activée en aérobiose) aucune biodégradation de l'hexachlorobenzène n'a été observée sur une période allant de 5 à 28 jours (Kubota, 1979 ; Tabak *et al.*, 1981 ; Verschueren, 1983 ; Freitag *et al.*, 1979 ; Scheubel, 1984 ; BUA, 1993). Toutefois, en aérobiose des bactéries du genre *Pseudomonas* peuvent être à l'origine de la biodégradation de l'hexachlorobenzène en pentachlorophénol. Mais, dans ce cas, la dégradation reste très partielle (Haider, 1980 cité par BUA, 1993). De même, Renner (1981) rapporte que l'hexachlorobenzène peut être partiellement dégradé par différents champignons (BUA, 1993).

Sol

Dans des sols, Isensee *et al.* (1976) et Beck et Hansen (1974) n'observent aucune biodégradation de l'hexachlorobenzène respectivement en 1 an et 600 jours (BUA, 1993).

Milieu anaérobie

Un minimum de 3 à 4 % de dégradation des liaisons chlorure a été rapporté dans un milieu anaérobie où les espèces du genre *Clostridium* sont particulièrement actives (BUA, 1993).

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

De par ses propriétés physico-chimiques, l'hexachlorobenzène peut s'accumuler dans de très grandes variétés d'organismes vivants.

2.4.1 Organismes aquatiques

Une étude de Ramanand *et al.* (1993) montre que l'hexachlorobenzène subit une dégradation réductive bactérienne en pentachlorobenzène en condition méthanogène (Zitko, 2003). Ce dernier métabolite est alors dégradé en tétra, tri, di et chlorobenzène. Il est à noter que tous les isomères ne sont pas déchlorés dans ces conditions.

HEXACHLOROBENZÈNE

Chez la moule bleue (*Mytilus edulis*), Bauer *et al.* (1989) ont identifiés comme métabolites de dégradation de l'hexachlorobenzène le pentachlorothioanisol, l'acide S-(pentachlorophényl) thioglycolique et le 1,4-bis(méthylthio)-2,3,5,6-tétrachlorobenzène (BUA, 1993).

L'hexachlorobenzène est bioaccumulable du fait notamment de sa très forte capacité d'adsorption ($\log K_{oc} = 5,11$) et d'un coefficient de partage n-octanol/eau ($\log K_{ow}$) supérieur à 3.

Les revues bibliographiques effectuées notamment par l'institut Fraunhofer (Environmental Quality Standards, 2005) et le BUA (1993) répertorient différentes valeurs de facteurs de bioconcentration (BCF) ou de bioaccumulation de l'hexachlorobenzène (BAF).

	Espèce	Critère	Valeur (L/kg)	Référence
Algues	<i>Oedogonium cardiacum</i>	BCF	522 - 3 969	Metcalf <i>et al.</i> , 1973 ; Lu et Metcalf, 1975 ; Isensee <i>et al.</i> , 1976 cité par le BUA, 1993
	<i>Oedogonium cardiacum</i>	BCF	623	Laseter <i>et al.</i> , 1976
	<i>Chlorella fusca</i>	BCF	24 800 - 120 000	Freitag <i>et al.</i> , 1979, 1982 cité par le BUA, 1993
Insectes	<i>Culex pipiens</i>	BCF	16	Metcalf <i>et al.</i> , 1973 cité par le BUA, 1993
	<i>Culex quinquefasciatus</i>		2 622	Lu et Metcalf, 1975 cité par le BUA, 1993
Crustacés	<i>Procambarus clarki</i>	BCF	141 - 162	Laseter <i>et al.</i> , 1976
	<i>Penaeus duorarum</i>	BCF	840 - 3 375	Parrish <i>et al.</i> , 1974
	<i>Palaemonetes pugio</i>	BCF	1 588 - 11 458	Parrish <i>et al.</i> , 1974
	<i>Daphnia magna</i>	BCF	236 - 1 130	Metcalf <i>et al.</i> , 1973 ; Lu et Metcalf, 1975 ; Isensee <i>et al.</i> , 1976 cité par le BUA, 1993
	<i>Gammarus lacustris</i>	BCF	18 750 - 33 000	Nebeker <i>et al.</i> , 1989
	<i>Hyaella azteca</i>	BCF	22 120 - 75 000	Nebeker <i>et al.</i> , 1989
Bivalves	n.s. ⁽¹⁾	BCF	7 000 BCF calculé	De Bruijn <i>et al.</i> , 1999 cité par l'Environmental

HEXACHLOROBENZÈNE

	Espèce	Critère	Valeur (L/kg)	Référence
				Quality Standards, 2005
	n.s. ⁽¹⁾	BCF	4 000 - 10 000	Frimmel <i>et al.</i> , 2001 cité par l'Environmental Quality Standards, 2005
	<i>Macoma nasuta</i>	BCF	3 490	Boese <i>et al.</i> , 1990 cité par le BUA, 1993
Gastéropodes	<i>Helisoma sp.</i>	BCF	1 360 - 1 630	Isensee <i>et al.</i> , 1976 cité par le BUA, 1993
	<i>Physa sp.</i>	BCF	2 672	Lu et Metcalf, 1975 cité par le BUA, 1993
Annélides	<i>Lumbriculus variegatus</i>	BCF	47 450 - 106 840	Nebeker <i>et al.</i> , 1989

(ns) ¹ non spécifié

	Espèce	Critère	Valeur (L/kg)	Référence
Poissons	n.s. ⁽¹⁾	BCF Moyenne géométrique du BCF sur l'ensemble de l'organisme de poissons d'eau douce ou saline	18 000 (maximum 22 000)	De Bruijn <i>et al.</i> , 1999 cité par l'Environmental Quality Standards, 2005
	n.s. ⁽¹⁾	BCF	8 000 - 230 000 (moyenne 50 000)	Frimmel <i>et al.</i> , 2001 cité dans l'Environmental Quality Standards, 2005
	n.s. ⁽¹⁾	BCF	2 040 - 45 000	Euro Chlor, 2002 cité dans l'Environmental Quality Standards, 2005
	n.s. ⁽¹⁾	BCF	38 795 percentile 90 de 22 BCF _{poisson}	Bonnomet, 2003 cité dans l'Environmental Quality Standards, 2005
	n.s. ⁽¹⁾	BCF	78 700 percentile 90 BCF _{poisson cyprinidé}	Bonnomet, 2003 cité dans l'Environmental Quality Standards, 2005
	Carpe	BCF	4 870 - 11 390	Scheubel, 1984
	<i>Brachydanio rerio</i>	BCF	10 000 - 90 000	Ballhorn, 1984 cité par le BUA, 1993

HEXACHLOROBENZÈNE

	Espèce	Critère	Valeur (L/kg)	Référence
	<i>Cyprinodon variegatus</i>	BCF	85 - 6 692	Parrish <i>et al.</i> , 1974
	<i>Fundulus similis</i>	BCF	235 - 709	Giam <i>et al.</i> , 1980 cité par le BUA, 1993
	<i>Gambusia affinis</i>	BCF	93 - 2 040	Metcalf <i>et al.</i> , 1973 ; Lu et Metcalf, 1975 ; Isensee <i>et al.</i> , 1976 cité par le BUA, 1993
	<i>Ictalurus punctatus</i>	BCF	15 850	Isensee <i>et al.</i> , 1976 cité par le BUA, 1993
	<i>Lagodon rhomboides</i>	BCF	9 405 - 21 000	Parrish <i>et al.</i> , 1974

(1) non spécifié

	Espèce	Critère	Valeur (L/kg)	Référence
Poissons	<i>Micropterus salmoides</i>	BCF	18 214 - 44 437	Laseter <i>et al.</i> , 1976
	<i>Pimephales promelas</i>	BCF	12 240 - 21 140	Nebeker <i>et al.</i> , 1989 ; Veith <i>et al.</i> 1979 cité par le BUA, 1993
	<i>Pimephales promelas</i>	BCF	23 391	Ahmad <i>et al.</i> 1984
	<i>Poecilia latipinna</i>	BCF	2 397 - 2 241	Laseter <i>et al.</i> , 1976
Crustacés	<i>Procambarus</i>	BAF ⁽¹⁾	17 382	Laseter <i>et al.</i> , 1976
Insectes	<i>Anisoptera</i>	BAF ⁽¹⁾	49 998	Laseter <i>et al.</i> , 1976
Gastéropodes	<i>Physa sp.</i>	BAF ⁽¹⁾	6 837	Laseter <i>et al.</i> , 1976
Poissons	<i>Abramis brama</i>	BAF ⁽²⁾	Moyenne 12 644 (2 169 - 39 447)	Environmental Quality Standards, 2005

HEXACHLOROBENZÈNE

	<i>Anguilla anguilla</i>	BAF ⁽²⁾	Moyenne 41 953 (8 524 - 146 317)	Environmental Quality Standards, 2005
	<i>Gambusia</i>	BAF ⁽¹⁾	2 060 - 16 408	Laseter <i>et al.</i> , 1976
	<i>Lepomis</i>	BAF ⁽¹⁾	2 690	Laseter <i>et al.</i> , 1976
	<i>Micropterus</i>	BAF ⁽¹⁾	10 684 ⁽³⁾	Laseter <i>et al.</i> , 1976
	<i>Micropterus</i>	BAF ⁽¹⁾	1 528 ⁽⁴⁾	Laseter <i>et al.</i> , 1976

(1) : valeurs calculées à partir de mesures effectuées sur des organismes prélevés dans le milieu naturel.

(2) : valeurs calculées à partir de mesures effectuées sur des poissons de l'Elbe. Les concentrations en hexachlorobenzène contenues dans les tissus musculaires des poissons ont été divisées par la moyenne annuelle de la station de mesure correspondante (mesures appariées effectuées sur 26 brèmes et 14 anguilles).

(3) : valeur donnée pour le foie.

(4) : valeur donnée pour le muscle.

Les facteurs d'accumulation sont très variables d'un organisme à un autre ainsi que d'un essai à un autre.

Ainsi, chez les algues, alors que chez *Oedogonium cardiacum* le BCF est compris entre 522 et 3 969 L/kg, il peut atteindre 120 000 L/kg chez *Chlorella fusca*. Il est à noter que dans ce dernier cas, les concentrations en hexachlorobenzène utilisées étant bien au delà de la solubilité, l'hexachlorobenzène est probablement adsorbé sur la surface des algues.

La dépuración des algues peut être également rapide, ainsi, Autenrieth et De Pinto (1991) obtiennent un relargage en 48 heures de 14,6 % et 24,3 % de l'hexachlorobenzène accumulé respectivement chez *Scenedesmus quadricauda* et *Cyclotella meneghiniana*. De même, Laseter *et al.* (1976) mesurent une diminution de 90 % de la concentration en hexachlorobenzène dans l'algue *Oedogonium cardiacum* après 8 jours de dépuración

Chez les invertébrés, le BCF est compris entre 16 et 106 840 L/kg selon les différents essais répertoriés. Toutefois, il peut atteindre une valeur de 5 936 000 L/kg, lorsqu'il se réfère uniquement aux lipides (Nebeker *et al.*, 1989). Le BCF est sous la dépendance de la durée de l'essai, de la concentration en hexachlorobenzène dans le milieu, de l'espèce et de l'organe étudié. L'hexachlorobenzène se concentre préférentiellement dans l'hépatopancréas et dans les branchies. En eau de mer, Boese *et al.* (1990) montrent que l'exposition de la moule *Macoma nasuta* à une concentration de 2,5 µg/L d'hexachlorobenzène induit un BCF de 3 490 L/kg (BUA, 1993). Dans ce cas, la demi-vie de l'hexachlorobenzène liée au relargage de ce dernier est de 16 jours (BUA, 1993)

Pour les poissons, le BCF de l'hexachlorobenzène est compris entre 85 et 230 000 L/kg avec un percentile 90 de 38 795 et 78 700 respectivement pour l'ensemble des poissons et pour les cyprinidés (Vincent Bonnomet, 2003, Environmental Quality Standards, 2005). Comme pour les invertébrés, le BCF dépend de la durée d'exposition, de la concentration en hexachlorobenzène, de l'espèce et de l'organe dans lequel l'hexachlorobenzène est dosé.

HEXACHLOROBENZÈNE

Ainsi, par exemple Parrish *et al.* (1974) mesurent un BCF compris entre 21 000 et 34 000 L/kg dans le muscle et 39 000 et 47 000 L/kg dans le foie de *Lagodon rhomboides* exposé durant 48 jours à des concentrations en hexachlorobenzène de 0,1 et 5 µg/L et après 28 jours de recouvrement en absence d'hexachlorobenzène.

Les facteurs de bioaccumulation sont très variables d'une mesure à une autre et sont du même ordre de grandeur que les facteurs de bioconcentration. Ainsi, à partir d'essais effectués sur le *Lepomis macrochirus*, Laseter *et al.* (1976) montrent que le niveau de contamination des poissons par la voie trophique est très inférieur à celui engendré par l'eau.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Selon le rapport Euro Chlor (2002), les espèces supérieures comme les oiseaux ou les mammifères peuvent métaboliser et excréter l'hexachlorobenzène. Par exemple, Braune et Norstrom (1989) dans une étude de terrain sur la concentration dans le corps de goélands argentés (*Larus argentatus*) calculent un facteur de biomagnification de 31 (ensemble du corps, poids humide). Il a été proposé que pour une faible exposition continue le BCF pour des animaux à sang chaud est probablement compris entre 1 et 10 et peut être inférieur à 1 dans de nombreux cas. Ainsi, Avrahami et Steele (1972) montrent que l'exposition de poules pondeuses à l'hexachlorobenzène par voie trophique (0,1-100 mg/kg) induit une accumulation dans les tissus adipeux d'un facteur 21 à 31 après 6 mois (BUA, 1993). La concentration dans les œufs après 6 mois d'exposition était 4,5 à 6,5 fois supérieure à celle de la nourriture (BUA, 1993). De même, Vos *et al.* (1972) montrent que la concentration en hexachlorobenzène dans le corps de goélands argentés peut être 10,5 fois supérieure à la concentration en hexachlorobenzène de la nourriture.

Toutefois, selon le rapport Euro Chlor (2002), un rapport de l'EPA Suédois (Swedish Environmental Protection Agency) sur les POPs (1998) et Muir *et al.* (1992), indiquent que les oiseaux et les mammifères ne semblent pas accumuler l'hexachlorobenzène. Cette remarque est cohérente avec les travaux de Vos *et al.* (1971) qui montrent que la concentration en hexachlorobenzène dans le foie et le cerveau de cailles est 0,20 à 2,32 fois supérieure à celle de la nourriture après 90 jours d'exposition

Selon le rapport du BUA (1993), l'hexachlorobenzène est métabolisé chez les organismes à sang chaud très lentement et en très faible proportion. Ce métabolisme conduit selon Debets et Strick (1979) à la formation de :

- dérivés benzéniques moins chlorés par déchloration,
- dérivés phénols plus ou moins chlorés, notamment les hydroquinones chlorés et les quinones par adjonction de groupements OH. Ces substances, très réactives, peuvent être conjuguées par le glutathion ou par des liaisons covalentes aux protéines ou à l'ADN (Van Ommen et van Bladeren, 1989),
- thiophénols et de substances dérivées après conjugaison avec le glutathion.

HEXACHLOROBENZÈNE

Dans les plantes supérieures, les essais de Schroll et Scheunert (1992) ne rapportent qu'un faible taux de bioaccumulation. Ainsi, après une exposition de 7 jours dans un sol contenant 1 mg d'hexachlorobenzène par kg de matière sèche, le facteur d'accumulation (BAF) est compris entre 0,8 et 31,6 en fonction de l'organe (racine ou feuille) et de l'espèce (BUA, 1993).

Les résultats des essais de Schroll et Scheunert (1992) sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Plante	Organe	Critère	Valeur
Orge	feuille	BAF	2,8
Orge	racine	BAF	0,8
Avoine	feuille	BAF	2,2
Avoine	racine	BAF	0,9
Mais	feuille	BAF	1,4
Mais	racine	BAF	0,8
Choux	feuille	BAF	1,3
Choux	racine	BAF	3,2
Laitue	feuille	BAF	1,2
Laitue	racine	BAF	13,7
Carotte	feuille	BAF	21,8
Carotte	racine	BAF	32,6

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 (ATSDR, 2002 ; IARC, 2001 ; et OMS-IPCS, 1997). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

HEXACHLOROBENZÈNE

3.1 Devenir dans l'organisme

Études chez l'homme

Absorption

La principale voie d'exposition à l'hexachlorobenzène est l'inhalation.

A notre connaissance, il n'existe pas de données disponibles relatives au taux d'absorption par inhalation. Une étude réalisée à la fois chez les riverains et chez les ouvriers d'une usine de solvants organochlorés à Flix, en Espagne, a mesuré, lors d'épisodes d'expositions massives, des concentrations moyennes d'hexachlorobenzène dans l'air de 35 ng/m³ et des concentrations sanguines moyennes de 39,8 ng/mL chez les résidents (Grimalt *et al.*, 1994, Herrero *et al.*, 1999, Sala *et al.*, 1999, To-Figueras *et al.*, 1997).

Par ingestion, l'absorption d'hexachlorobenzène est estimée à 85,4 %. Ce taux d'absorption est alors maximum et peut être diminué lors de la présence d'hexachlorobenzène dans le sang (cette diminution est estimée à 0,2 %/ng d'hexachlorobenzène /g de lipide dans le sang)(Schlummer *et al.*, 1998, ATSDR, 2002).

Nous ne disposons pas de données relatives à l'absorption cutanée de l'hexachlorobenzène.

Distribution

L'hexachlorobenzène est très lipophile et possède une demi-vie longue comprise entre 4 et 8 ans. Le facteur de bioconcentration de l'hexachlorobenzène chez l'homme est estimé à 320 (IARC, 2001).

L'hexachlorobenzène franchit la barrière placentaire et est retrouvé chez le fœtus. Une étude des concentrations placentaire, sanguine maternelle, dans le lait maternel et le cordon ombilical a été réalisée chez 36 jeunes femmes enceintes (bien portantes) exposées par ingestion au Japon en milieu rural. Elle a montré une corrélation linéaire significative entre les concentrations dans le placenta et le cordon ombilical et le placenta et le lait maternel (Ando *et al.*, 1985). Des résultats similaires, par inhalation, ont été retrouvés chez les femmes de la région de Flix (Espagne) à la fois chez les populations fortement exposées (proche de l'usine) et chez les populations moins exposées (villages environnants) (Sala *et al.*, 2001a). Les moyennes géométriques d'hexachlorobenzène pour les femmes les plus exposées étaient de 3,98 ng/mL (0,50-20,78 ng/mL) et 1,40 (0,30-5,77 ng/mL) respectivement dans le sang maternel et du cordon ombilical et chez les populations plus éloignées de 2,51 ng/mL (0,36 -7,46 ng/mL) et 0,85 ng/mL (0,13 - 2,45 ng/mL) respectivement dans le sang maternel et dans le cordon ombilical. Une corrélation statistiquement significative entre concentration sanguine maternelle et cordon ombilical a été établie.

HEXACHLOROBENZÈNE

Métabolisation

Les principaux métabolites urinaires de l'hexachlorobenzène sont le pentachlorophénol, l'hexachlorophénol et le pentachlorobenzènethiol. Le pentachlorobenzènethiol est le métabolite majoritaire (To-Figueras *et al.*, 1992, 1997).

Élimination

Quelle que soit la voie d'absorption, l'hexachlorobenzène non métabolisé est éliminé uniquement par voie fécale. To-Figueras *et al.* (2000) estiment une élimination de 4 - 6,4 % de la quantité totale d'hexachlorobenzène sanguin par cette voie.

De nombreuses études rapportent l'élimination de l'hexachlorobenzène via le lait maternel lors d'exposition par voie orale (Craan et Haines, 1998, Czaja *et al.*, 1997, Gladen *et al.*, 1999, Gocmen *et al.*, 1989, Lunden et Noren, 1998, Newsome et Ryan, 1999). La concentration moyenne d'hexachlorobenzène mesurée dans le colostrum est de 0,90 µg/g de lipides chez les mères de la population espagnole décrite ci-dessus, exposées par inhalation. Il s'agit d'une concentration très élevée (Ribas-Fitão *et al.*, 2003)

A notre connaissance, il n'existe pas de donnée spécifique à une exposition par voie cutanée.

Études chez l'animal

Absorption

A notre connaissance, il n'y a pas de données relatives à l'absorption chez l'animal par inhalation. En revanche, l'absorption par voie orale a été bien analysée, elle dépend essentiellement du solvant de dilution de l'hexachlorobenzène. Koss et Koransky (1975) ont mesuré l'absorption d'hexachlorobenzène radiomarqué administré par gavage chez des femelles rat Wistar. Les doses d'hexachlorobenzène délivrées étaient de 20, 60 et 180 mg/kg dans de l'huile d'olive, de 16, 120 et 970 mg/kg dans une suspension aqueuse contenant 6 % de gomme arabique. Deux jours après l'administration d'hexachlorobenzène dans l'huile d'olive, 73 - 88 % de la radioactivité sont mesurés dans le corps de l'animal, tandis que 1 % est retrouvé dans l'intestin, 18 - 26 % sont mesurés dans les fèces et 0,4 - 0,6 % dans les urines pour toutes les doses étudiées. Ce qui suggère une absorption de 80 % de l'hexachlorobenzène ingéré. L'absorption est moindre en suspension aqueuse et est dépendante de la dose. Pour des doses faibles de 16 mg/kg environ 20 % de la radioactivité administrée sont mesurés dans les tissus 3 jours après l'administration alors que 0,4 % sont retrouvés dans l'intestin, 74 % dans les fèces et 0,4 % dans les urines. Pour des doses plus élevées, seuls 2 à 5 % de la dose d'hexachlorobenzène administrés sont absorbés. D'autres auteurs confirment ces résultats et proposent un taux d'adsorption de 72 à 82 % (3 jours après administration d'hexachlorobenzène aux doses de 12 ou 30 mg/kg dans l'huile de graine de cotonnier) chez le rat mâle CD (Albro et Thomas, 1974). Par ailleurs, il a été montré l'importance de la

HEXACHLOROBENZÈNE

nature (huileuse ou aqueuse) du bol alimentaire concomitant à l'administration (Zabick et Schemmel, 1980).

L'hexachlorobenzène est également absorbé par voie cutanée. Les travaux de Koizumi (1991) ont montré une absorption cutanée cumulative chez le rat Fischer 344 exposé, en occlusif, à 2,5 mg/kg d'hexachlorobenzène marqué au carbone 14 en solution dans du tétrachloroéthylène. L'absorption est de 1,05 % après 6 heures d'exposition, de 2,67 % après 24 h et de 9,71 % après 72 heures.

Distribution

L'hexachlorobenzène administré par voie orale est rapidement distribué dans l'organisme. Une autoradiographie du rat entier montre une distribution à l'ensemble de l'organisme dès deux heures après l'administration par gavage d'une dose unique de 0,4 mg/kg d'hexachlorobenzène radiomarké en solution dans de l'huile d'arachide (Ingebrigtsen et Nafstad, 1983). Cependant, la nature lipophile de l'hexachlorobenzène oriente cette distribution vers les graisses ou les organes riches en graisses. Ingebrigtsen et Nafstad (1983) ont montré qu'en dehors des graisses, les tissus présentant la plus forte radioactivité étaient la peau, la moelle osseuse, la glande de Harder, la muqueuse nasale, la glande préputiale et le tractus intestinal. Chez le chien, des niveaux élevés d'hexachlorobenzène sont mesurés au niveau de la peau, des glandes surrénales et de la glande thyroïde (Sundlof *et al.*, 1982).

Par voie orale, plusieurs études ont montré que les niveaux d'hexachlorobenzène mesurés dans les différents tissus augmentaient de manière dose dépendante pour des doses jusqu'à 100 mg/kg/j chez le rat (Foster *et al.*, 1995b), le chien (Sundlof *et al.*, 1982), le singe (Jarrell *et al.* 1993).

Les études réalisées par voie orale confirment le passage placentaire de l'hexachlorobenzène chez la souris (Courtney *et al.*, 1976, Courtney et Andrews, 1985), le rat (Courtney *et al.*, 1979, Nakashima *et al.*, 1997, Villeneuve et Hierlihy, 1975) et le lapin (Villeneuve *et al.*, 1974).

Métabolisation

Par voie orale, l'hexachlorobenzène est métabolisé en pentachlorophénol par les cytochromes P450 hépatiques (isoformes CYP3A1, CYP3A2, CYP3A4) (Den Besten *et al.*, 1994, Mehmood *et al.*, 1996, Schielen *et al.*, 1995) puis est transformé en tétrachlorohydroquinone (Mehmood *et al.*, 1996, Van Ommen et Van Bladeren, 1989).

L'hexachlorobenzène peut également être conjugué avec le glutathion pour former le pentachlorothiophénol ou subir une déchloration réductive pour former le pentachlorobenzène (Koss *et al.*, 1979, Renner, 1988). Les autres métabolites formés

HEXACHLOROBENZÈNE

correspondent à des dérivés du benzène moins chlorés, des chlorophénols, des phénols S-conjugués et des benzènes (Den Besten *et al.*, 1994, Koss *et al.*, 1986).

Les métabolites urinaires majoritaires sont le pentachlorophénol, la tétrachlorohydroquinone, le pentachlorothiophénol. Les autres métabolites urinaires sont le tétrachlorobenzène, le pentachlorobenzène, les 2,4,5- et 2,4,6-trichlorophénols et les 2,3,4,6- et 2,3,5,6-tétrachlorophénols, le 2,3,4-trichlorophénol et les autres tétrachlorophénols. Tous sont présents à l'état de traces. Les métabolites sont excrétés soit sous forme conjuguée soit sous forme libre dans les urines. L'hexachlorobenzène non métabolisé est excrété dans les fécès (Mehendale *et al.*, 1975, Engst, *et al.*, 1976, Koss *et al.*, 1976, Renner et Schuster, 1977).

Tout comme chez l'homme, chez les animaux exposés par voie orale, l'élimination de l'hexachlorobenzène via le lait maternel est non négligeable (Courtney et Andrews, 1985 ; Nakashima *et al.*, 1997 ; Nakashima et Ikegami, 2000).

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

A notre connaissance, il n'existe pas de données chez l'homme pour des expositions par inhalation et par voie orale.

Études chez l'animal

Chez l'animal, il n'existe pas d'étude de toxicité aiguë par inhalation.

Par voie orale, les seules DL₅₀ proposées sont 3 500 mg/kg chez le rat, 4 000 mg/kg chez la souris, 2 600 mg/kg chez le lapin et 1 700 mg/kg chez le chat (Savitskii, 1965). Une autre étude rapporte des DL₅₀ chez le rat comprises entre 3 500 et 10 000 mg/kg de poids corporel (Booth et Mc Dowell, 1975).

Un rat (sur 10 exposés) est mort après administration unique par gavage d'une dose de 600 mg/kg d'hexachlorobenzène dans l'huile de maïs (Lecavalier *et al.*, 1994).

Lors d'expositions aiguës par voie orale chez le rat, les principaux effets observés correspondent à des altérations hépatiques (augmentation des porphyrines, de la porphyrine urinaire, de l'activité ALA-S, de l'ornithine décarboxylase et du poids du foie) (Billi de Catabbi *et al.*, 2000a ; Goldstein *et al.*, 1978 ; Kennedy et Wigfield, 1990 ; Kitchin et Brown, 1989 ; Krishnan *et al.*, 1991 ; Michielsen *et al.*, 2001), ou rénales (augmentation du poids du rein, dégénérescence et néphroses focalisées au niveau des tubules, accumulation de protéines localisées dans les cellules tubulaires) (Bouthillier *et al.*, 1991) et endocrines (diminution de la thyroxine sérique) (Foster *et al.*, 1993 ; Kleiman de Pisarev *et al.*, 1990 ; van Raaij *et al.*, 1993a).

HEXACHLOROBENZÈNE

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets généraux (non cancérigène, non reprotoxique)

Études chez l'homme

Plusieurs études réalisées sur des populations exposées à l'hexachlorobenzène par le biais de l'alimentation, ou par leur environnement ou encore par leur milieu professionnel, décrivent les principaux effets induits chez l'homme.

Une épidémie correspondant à 4 000 cas de porphyrie cutanée est survenue en Turquie entre 1955 et 1959 suite à la consommation de céréales traitées avec de l'hexachlorobenzène. La consommation d'hexachlorobenzène a été estimée entre 50 et 200 mg/j pendant une période relativement longue avant l'apparition des symptômes (Peters *et al.*, 1966 ; Mazzei et Mazzei, 1973 ; Peters, 1976 ; Peters *et al.*, 1978). La majorité des patients étaient des enfants, essentiellement des garçons âgés de 4 à 14 ans (Cam et Nigogosyan, 1963). Un taux de mortalité de 14 % a été mesuré pendant plusieurs années (Peters *et al.*, 1966, 1978). Les symptômes le plus souvent cités sont la formation de vésicules cutanées de grande taille au niveau des zones cutanées exposées au soleil, une hyperpigmentation, une hypertrichose et une porphyrinurie. Chez les jeunes enfants (avant l'âge de 4 ans) la porphyrie est rarement rapportée. En revanche, les enfants allaités présentent un taux de mortalité très élevé supérieur à 95 % (Cam, 1960 ; Peters, 1976). Les échantillons de lait prélevés chez les mères de ces enfants montrent la présence d'hexachlorobenzène (Peters *et al.*, 1966). Le suivi de 32 de ces patients révèle que des anomalies du métabolisme des porphyrines ainsi qu'une symptomatologie persistent pendant 20 ans après l'ingestion de l'hexachlorobenzène (Peters *et al.*, 1978 ; Cripps *et al.*, 1980).

Plus récemment le suivi de 204 patients issus de cette même population montre la persistance de symptômes : faiblesse, paresthésie, névrite, myotonie, des lésions cutanées importantes liées aux vésicules initiales, une hyperpigmentation et de l'hirsutisme. Lorsque les expositions ont débuté au cours de l'enfance, on observe chez les patients une stature et des mains de petite taille et une arthrite indolore. Une hypertrophie de la thyroïde est rapportée chez 25 % des hommes et 60 % des femmes exposées (5 % chez les non exposés) (Cripps *et al.*, 1984 ; Peters *et al.*, 1986). Ces résultats ont été confirmés par une étude réalisée chez 252 personnes issues de la même population (Gocmen *et al.*, 1989).

Au Brésil, une cohorte de 52 hommes a été exposée professionnellement à l'hexachlorobenzène utilisé comme sous-produit dans l'industrie chimique. Chez cette population, les concentrations sériques en immunoglobulines (IgA, IgM et IgG) ont été mesurées et comparées à celles du groupe témoin non exposé, apparié en âge et en sexe. Lors des analyses, la concentrations sanguine moyenne hexachlorobenzène était de 38,4 µg/L (1 - 160 µg/L). Une augmentation des IgG et des IgM chez les ouvriers exposés est observée ($p < 0,05$ et $p < 0,01$, respectivement). Les concentrations en IgM sont corrélées positivement

HEXACHLOROBENZÈNE

avec la durée de l'exposition ($r = 0,367$), avec les activités de l'aspartate aminotransférase ($r = 0,367$) et de l'alanine aminotransférase ($r = 0,507$) (Queiroz *et al.*, 1998a). Chez 66 des ouvriers exposés, l'activité de lyse des polynucléaires neutrophiles en présence d'antigène de *Candida albicans* et de *C. pseudotropicalis* est altérée (Queiro *et al.*, 1998b).

Dans une autre étude, les concentrations sanguines moyennes en hexachlorobenzène chez les personnes vivant à proximité d'une usine de production d'hexachlorobenzène mais non-exposées professionnellement est de 3,6 µg/L. Elles ne présentent pas de signe de porphyrie ; cependant les concentrations plasmatiques en coproporphyrines sont anormalement élevées (Burns et Miller, 1975).

Une autre étude menée sur une population de 9 travailleurs de l'industrie de l'aluminium a montré une augmentation faible, mais statistiquement significative, des porphyrines urinaires pour des expositions comprises entre 1 et 19 ans à de l'hexachlorobenzène et à d'autres composés organochlorés (Selden *et al.*, 1999).

Enfin, une étude transversale, déjà décrite a été réalisée chez une population de 1 800 villageois de Catalogne (Espagne) vivant à proximité d'une usine électrochimique produisant des organo-chlorés. Une forte concentration en hexachlorobenzène dans l'air et dans les prélèvements biologiques est mesurée chez 615 personnes en 1994. Les concentrations sanguines sont très élevées chez les ouvriers de l'usine (moyenne géométrique de 54,6 µg/L) et basses chez ceux qui n'ont jamais travaillé à l'usine (femmes : 14,9 µg/L ; hommes : 9,0 µg/L). Les principaux effets rapportés sont une porphyrie cutanée tardive, des pathologies de la thyroïde, des maladies de Parkinson, des cancers et des altérations de la reproduction (Sala *et al.*, 1999).

Nous ne disposons pas de données pour des expositions par voie cutanée.

Études chez l'animal

Nous ne disposons pas de données pour des expositions par inhalation.

Par voie orale, les études expérimentales ont mis en évidence des effets de l'hexachlorobenzène sur les glandes thyroïdes et parathyroïdes, le foie, le système nerveux et le système immunitaire. Ces études complètent les données humaines.

Des hamsters Syriens mâles ont été exposés à l'hexachlorobenzène via la nourriture à des doses de 100 mg/kg pendant 28 semaines, 200 mg/kg pendant 18 ou 28 semaines ou 500 mg/kg pendant 6 semaines. Chez tous les animaux exposés, une augmentation de la taille de la **thyroïde** d'un facteur 2,5 à 3 est rapportée ; elle semble correspondre à un élargissement de certains follicules. Les concentrations en thyroxine (T4) ne sont pas altérées. En revanche, celles en triiodothyronine (T3) sont diminuées de plus de 60 % (Smith *et al.*, 1986,1987).

HEXACHLOROBENZÈNE

Dans une autre étude, les femelles Wistar sont exposées pendant 8 semaines à des doses quotidiennes de 1 g/kg pc d'hexachlorobenzène par gavage. Les concentrations en T4 sont diminuées ainsi que les protéines liées à l'iode. Les concentrations en T3 ne sont pas altérées significativement. A la fin de l'exposition, les rats présentent une porphyrie (Kleiman de Pisarev *et al.*, 1990).

Chez le rat, les effets de l'hexachlorobenzène sur le foie sont nombreux. Lors d'expositions chroniques à l'hexachlorobenzène (pureté 93 à 95 %) à des concentrations de 1 000 mg/kg pc une hypertrophie et une nécrose hépatocellulaire, une hypertrophie splénique et une porphyrie sont rapportées. Les taux de survie sont de 70 % et 5 % chez les mâles et les femelles respectivement (Kimbrough et Linder, 1974). Dans une autre étude, réalisée chez le cochon, une exposition de 90 jours à des doses de 0,05 à 50 mg/kg pc /j induit une porphyrie. A la dose la plus élevée, les animaux meurent. Une augmentation de l'excrétion urinaire des coproporphyrines est observée chez les animaux exposés à 0,5 et 5 mg/kg pc par jour après 8 semaines. Chez ceux exposés à la dose de 5 mg/kg pc par jour, une induction des enzymes hépatiques accompagnée d'une hépatomégalie est également observée (den Tonkelaar *et al.*, 1978).

Plusieurs études menées chez le rat confirment ces résultats pour des expositions chroniques à des doses d'hexachlorobenzène comprises entre 50 et 1 000 mg/kg pc (Koss *et al.*, 1978 ; Rios de Molina *et al.*, 1980 ; Krishnan *et al.*, 1991). Dans tous les cas, une porphyrie est décrite. Elle est associée à une inhibition de l'uroporphyrinogène décarboxylase (UROD) (Doss *et al.* ; 1976. Kuiper-Goodman *et al.*, 1977). Enfin, chez le rat exposé à des doses de 200 mg/kg via la nourriture pendant 4 à 29 semaines, certaines femelles présentent une élévation de l'activité des gamma-glutamyl transpeptidases (gamma-GT) dans la région périportale. Cet effet n'est observé qu'au bout de 90 semaines chez le mâle (Manson et Smith, 1984). Dans une autre étude, des rats nourris avec 0,3 % d'hexachlorobenzène introduit dans la nourriture pendant 8 semaines présentent une excrétion urinaire d'acide δ -aminolévulinique (ALA), de coproporphyrines et d'uroporphyrines augmentée respectivement de 2,4 - 3,3 - 3,8 fois par rapport au témoin. Au niveau hépatique, les activités de la δ -aminolévulinate synthétase sont augmentées et les activités de la δ -aminolévulinate déshydrogénase et de l'uroporphyrinogène décarboxylase sont diminuées (Kondo et Shimizu, 1986).

Des atteintes du **système nerveux** ont été décrites par plusieurs auteurs. Des souris exposées à des doses de 26 mg/kg/j d'hexachlorobenzène pendant 17 semaines présentent des tremblements sévères avant de mourir (Hahn *et al.*, 1988). Des cochons nourris avec de la nourriture contaminée à des doses de 50 mg/kg d'hexachlorobenzène pendant 90 jours montrent des tremblements, des palpitations et une démarche hésitante, en l'absence d'anomalie histopathologique (den Tonkelaar *et al.*, 1978). Des fibrillations, des décharges répétitives ou pseudomyotoniques et une vitesse de conduction réduite sont observées au niveau du nerf sciatique chez des rats ayant ingéré des doses de 40 mg/kg/j d'hexachlorobenzène pendant 20 semaines ou de 3,75 mg/kg/j pendant 2 ans (Sufit *et al.*, 1986). Des visons adultes (*Mustela vison*) et des furets (*Mustela putorius furo*) ont été

HEXACHLOROBENZÈNE

exposés via la nourriture à des doses de 1, 5 ou 25 mg/kg pendant 47 semaines. La concentration en sérotonine hypothalamique (5-HT) est statistiquement augmentée à toutes les doses et la 5-HT cérébrale est statistiquement augmentée à la dose de 1 mg/kg chez les furets (Bleavins *et al.*, 1984).

Une altération du **système immunitaire** est fréquemment observée.

Une augmentation statistiquement significative du poids des glandes surrénales est rapportée chez des rats mâles et femelles Sherman nourris avec de la nourriture contaminée aux doses de 25 mg/kg/j d'hexachlorobenzène pendant 4 mois (Kimbrough et Linder, 1974).

Des doses de 22 mg/kg/j d'hexachlorobenzène introduites dans la nourriture pendant 37 semaines induisent une diminution de la réaction de greffe contre l'hôte (mesurée par injection de cellules spléniques chez la souris BDF1 nouveau-né) (Silkworth et Loose, 1981). Une atrophie du thymus est observée chez les rats femelles Wistar nourris avec une nourriture contaminée à la dose de 15 mg/kg/j pendant 13 semaines (Schielen *et al.*, 1995). Enfin, une stimulation des réponses humorale et médiée par les cellules est rapportée chez les jeunes rats Wistar dont les mères ont été exposées via la nourriture aux doses de 0,2- 1- 5 mg/kg d'hexachlorobenzène pendant la gestation et la lactation. Les jeunes ont ensuite continué d'être exposés aux mêmes doses que leurs mères jusqu'à l'âge de 7 mois (Vos *et al.*, 1983). A la dose de 0,2 mg/kg/j une augmentation significative de la réponse des IgG et des IgM à l'anatoxine tétanique, un retard de réponse à la réaction d'hypersensibilité à l'ovalbumine et une accumulation des macrophages dans les poumons sont observés. A la dose de 1 mg/kg/j et au-delà, une augmentation du poids du ganglion poplité est mesurée correspondant à une prolifération cellulaire. Une prolifération cellulaire est également observée au niveau des cellules endothéliales des capillaires et des veinules pulmonaires. A la dose de 5 mg/kg/j, une augmentation des poids des ganglions de la rate, des poumons et du mésentère, des niveaux sériques en IgM et du nombre relatif des basophiles sanguins ainsi qu'une hématopoïèse extra-médullaire dans la rate sont observées.

Très peu d'études décrivent des effets sur le **système cardiovasculaire**. Chez le chien exposé à 110 mg/kg/j d'hexachlorobenzène pendant 1 an, il est observé des lésions de type inflammation des petites artères et artérioles avec une endartérite proliférative localisée (inflammation de la paroi de la tunique interne des artères), une nécrose fibrinoïde, une thrombose et occasionnellement une fibrose et une inflammation des artérioles adjacentes du cœur et du foie (Gralla *et al.*, 1977). Des observations similaires au niveau cardiaque sont réalisées chez le rat par Kimbrough et Linder (1974). Une fibrose et une dégénérescence des fibres musculaires du cœur sont rapportées pour des expositions à 25 mg/kg/j ou plus pendant 4 mois. Dans les autres études, où une recherche des atteintes des tissus cardiovasculaires a été réalisée, aucun effet n'est rapporté (Goldstein *et al.*, 1978 ; Iatropoulos *et al.*, 1976 ; Sundlof *et al.*, 1981).

Une anémie est rapportée chez le chien exposé à 110 mg/kg/j pendant 1 an (Gralla *et al.*, 1977), chez le lapin exposé à 245 mg/kg/j pendant 3 mois (De Matteis *et al.*, 1961), le cochon exposé à 50 mg/kg/j pendant 3 mois (Den Tonkelaar *et al.*, 1978) ou chez le singe exposé à

HEXACHLOROBENZÈNE

10 mg/kg/j pendant 90 jours (Foster *et al.*, 1995a). Cette anémie est parfois associée à une neutrophilie qui survient dès la dose de 11 mg/kg/j chez le chien (Gralla *et al.*, 1977) ou à une leucocytose rapportée chez le cochon à la dose de 0,05 mg/kg/j pendant 90 jours (Den Tonkelaar *et al.*, 1978). Ces effets ne sont pas retrouvés chez le singe (Foster *et al.*, 1995a).

Enfin, des atteintes **osseuses et musculaires** sont rapportées dans plusieurs études. Plus spécifiquement, Andrews *et al.* (1989,1990) ont examiné cet aspect de la toxicologie de l'hexachlorobenzène. Des rats mâles, exposés par gavage à des doses de 1 mg/kg/j d'hexachlorobenzène et au-delà en solution dans de l'huile de maïs pendant 15 semaines, présentent une ostéosclérose. Il n'y a aucun effet observé à la dose de 0,1 mg/kg/j. La longueur du fémur, le poids et le volume ne sont pas modifiés. On note une augmentation de la zone corticale pour une exposition à 1 mg/kg/j et une diminution de la zone médullaire à 10 mg/kg/j. Ces effets sont associés à une diminution des phosphatases alcalines sériques et à une augmentation de la 1,25-dihydroxy-vitamine D3 sérique et des hormones parathyroïdes.

Effets généraux

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
Hexachlorobenzène	Inhalation	ND*	ND*	Foie-Thyroïde	SI**, peau, SNC***
	Ingestion	85,4 %	80 %	Thyroïde, Foie	SNC***, SI**
	Cutanée	ND*	ND*	ND	ND

* ND : Non déterminé, ** SI : système immunitaire, ***SNC : système nerveux central.

HEXACHLOROBENZÈNE

3.3.2 Effets cancérigènes

Classification

L'Union Européenne

L'hexachlorobenzène est classé en catégorie 2 : substance cancérigène pour l'homme, par l'Union Européenne (JOCE, 1996).

CIRC - IARC

L'hexachlorobenzène est classé dans le groupe 2B : substance possiblement cancérigène + cancérigène pour l'homme (IARC, 2001).

US EPA (IRIS)

L'hexachlorobenzène est classé dans le groupe 2B : substance possiblement cancérigène pour l'homme (IARC, 2001).

- **Études principales**

Études chez l'homme

Le risque de cancer du sein a été étudié lors de l'exposition à l'hexachlorobenzène au travers de plusieurs études.

Cinq de ces études sont des études cas-témoin incluant un nombre restreint de cas de cancers du sein (< 50 cas/étude). Elles ont été réalisées sur différentes populations (finlandaise, américaine, canadienne, allemande et suédoise). Aucune relation entre concentration en hexachlorobenzène dans les tissus graisseux du sein et survenue de cancer n'a pu être établie (Falck *et al.*, 1992 ; Dewailly *et al.*, 1994 ; Güttes *et al.*, 1998 ; Liljegren *et al.*, 1998). L'analyse d'une sous-population de l'étude suédoise a permis d'établir chez les femmes ménopausées présentant un cancer (estrogen receptor-positive cancer) un lien avec un odds ratio de 7,1 (1,1-45) pour un petit nombre de cas (23 cas, 21 témoins) (Liljegren *et al.*, 1998).

D'autres études cas-témoin réalisées sur une population plus grande sont également disponibles. Une étude a été conduite par Moysich *et al.* (1998) sur la population des régions Erié et Niagara (USA) au cours de la période 1986-1991. Il s'agit d'une étude cas-témoin sur les cancers du sein post-ménopause réalisée sur 439 cas et 494 témoins. Une seconde étude a porté sur 304 cas de patientes traitées chirurgicalement entre 1994 et 1999 au Connecticut (USA) et 186 témoins. Une autre étude cas-témoin a été réalisée à Rio de Janeiro (Brésil) par Mendonça *et al.* (1999) et a porté sur 177 femmes atteintes d'un cancer invasif du sein entre 1995 et 1996 et 350 témoins. Enfin, une étude canadienne menée par Aronson *et al.* (2000) a porté sur des femmes pour lesquelles une biopsie avait été réalisée dans le cadre d'une suspicion de cancer du sein dans l'Ontario (Canada). Une population de 213 témoins a participé à l'étude. Dans trois de ces études les concentrations biologiques ont été mesurées (graisses sériques ou tissus graisseux des seins) au moment du diagnostic de cancer. Aucune

HEXACHLOROBENZÈNE

augmentation du risque de cancer du sein n'est retrouvée chez les femmes présentant une concentration élevée.

Dans une étude cas-témoin nichée dans une cohorte à Colombia (USA), Dorgan *et al.* (1999) ont examiné la relation entre exposition aux pesticides organo-chlorés et au polychlorobiphényle et la survenue de cancer du sein. Les échantillons de sérum sanguin de 6 426 femmes ont été analysés avant le diagnostic de cancer, ce qui a permis de déterminer la charge corporelle en hexachlorobenzène. Le risque de cancer du sein pour les femmes pour lesquels les échantillons étaient dans les trois quartiles les plus élevés est double du risque pour celles qui étaient dans le premier quartile. Cependant, aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence.

D'autres auteurs ont tenté de mettre en évidence un lien entre l'exposition à l'hexachlorobenzène et d'autres localisations de cancer.

Une autre étude cas-témoin menée par Weiderpass *et al.* (2000) a été réalisée en Suède chez des femmes âgées de 50 à 74 ans présentant un cancer de l'endomètre au cours de la période 1996-1997. Cent cinquante-quatre cas et 205 témoins ont participé à l'étude. Les concentrations sériques en hexachlorobenzène et en d'autres composés organochlorés ont été mesurées. Les odds ratios trouvés ne permettent pas d'établir de lien entre exposition à l'hexachlorobenzène et cancer de l'endomètre.

Une étude cas-témoin réalisée dans la région de la baie de San Francisco (USA) n'a pas non plus révélé de lien entre l'exposition à l'hexachlorobenzène et la survenue de cancer du pancréas (Hoppin *et al.*, 2000). L'étude a porté sur 611 patients atteints d'un cancer du pancréas et 253 témoins. Le niveau d'hexachlorobenzène dans les lipides sériques est de 28 ng/g chez les sujets atteints de cancer et de 22 ng/g chez les témoins. Les odds ratios pour le cancer du pancréas pour les catégories d'exposition moyenne et élevée sont de 0,9 (95 % ; IC : 0,4 - 1,9) et 1,6 (95 % ; IC : 0,8 - 3,4) respectivement.

Enfin, sur une petite population issue d'une étude cas-témoin suédoise, Nordström *et al.* (2000) ont pris en compte 54 hommes présentant une leucémie entre 1987 et 1992 et 54 témoins. Une mesure de l'hexachlorobenzène et des composés organochlorés dans les lipides sériques a été réalisée : 44,5 ng/g chez les sujets atteints de leucémie et 45,2 ng/g chez les témoins. Lorsque l'on prend une concentration moyenne de 43,9 ng/g comme valeur de référence pour les témoins le odd ratio est de 1,0 (95 % ; IC : 0,4-2,7). Si l'on prend en compte une sous-population particulière de sujets ayant un titre élevé d'anticorps contre les antigènes précoces du virus Epstein-Barr et une forte concentration en hexachlorobenzène, l'odds ratio pour les leucémies est élevé : 11 (95 % ; IC : 2,2 - 69).

Études chez l'animal

Plusieurs études réalisées chez l'animal rapportent le développement de tumeurs dont les localisations sont, pour la plupart, hépatiques et thyroïdiennes.

HEXACHLOROBENZÈNE

Des groupes de souris Swiss mâles et femelles âgés de 6 à 7 semaines (30 à 50 individus par groupe) ont ingéré des doses de 0, 50, 100 ou 200 mg/kg d'hexachlorobenzène (pureté > 99,5 %) jusqu'à l'âge de 120 semaines. Un groupe supplémentaire a reçu la dose de 300 mg/kg pendant 15 semaines. Il n'y a pas d'augmentation des cancers des cellules hépatiques chez les lots témoins et exposés à 50 mg/kg. En revanche, des tumeurs des cellules hépatiques sont retrouvées chez les mâles 3/12, 7/29 et 1/3 et chez les femelles 3/12, 14/26 et 1/10 pour les groupes exposés aux doses de 100, 200 et 300 mg/kg respectivement. Ce qui correspond à la survenue de tumeurs des cellules hépatiques aux doses de 12 à 24 mg/kg pc/j (Cabral *et al.*, 1979 ; Cabral et Shubik, 1986).

Des groupes de 12 et 14 rats Argus et de 4 et 6 femelles MRC-Wistar âgés de 5 à 7 semaines ont été nourris avec de la nourriture contenant 0 ou 100 mg/kg d'hexachlorobenzène (99,5 % de pureté) pendant 90 semaines. L'incidence des tumeurs des cellules hépatiques est de 0/12 et 14/14 chez les rats Argus témoins et exposés, respectivement et de 0/4 et 4/6 chez les rats MRC-Wistar témoins et exposés respectivement (Smith et Cabral, 1986).

Une autre étude a été réalisée sur des groupes de 10 à 12 mâles et 10 femelles chez le rat Fischer 344 (âgés de 6 à 7 semaines) et alimentés avec de la nourriture contenant de l'hexachlorobenzène aux doses de 0 ou 200 mg/kg pendant 90 semaines. Les tumeurs hépatiques ne sont observées que chez les femelles vivantes exposées. L'incidence dans ce groupe est de 5/10 pour les nodules néoplasiques et de 5/10 pour les carcinomes (Smith *et al.*, 1985).

Au cours d'une autre étude, 94 jeunes mâles et 94 jeunes femelles rats Sprague Dawley ont été nourris avec de la nourriture contenant 0, 75 ou 150 mg/kg d'hexachlorobenzène (pureté > 99,5 %) jusqu'à 104 semaines. Une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques et rénales est rapportée. Les tumeurs hépatiques observées sont de différents types : carcinomes hépatocellulaires, adénomes et hémangiomes des canaux biliaires alors que les tumeurs rénales sont des adénomes (Ertürk *et al.*, 1986).

Type de tumeur	Concentration dans la nourriture (mg/kg)					
	témoin		75		150	
	mâles	femelles	mâles	femelles	mâles	femelles
Hémangiomes hépatiques	0/54	0/52	10/52	23/56	11/56	35/55
Carcinomes hépatocellulaires	0/54	0/52	3/52	36/56	4/56	48/55
Adénomes des canaux biliaires	0/54	1/52	2/52	19/56	2/56	29/55
Adénomes rénaux	7/54	1/52	41/52	7/56	42/56	15/55

HEXACHLOROBENZÈNE

Des hamsters (Syrian golden), au total 159 femelles et 157 mâles, âgés de 6 semaines, ont été exposés via la nourriture à des doses de 0, 50, 100 ou 200 mg/kg d'hexachlorobenzène (pureté > 99,5 %) pendant toute leur vie ce qui correspond à une dose quotidienne de 0, 4, 8 ou 16 mg/kg pc. L'incidence des hépatomes, des hémangioendothéliomes hépatiques et des adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde est augmentée lors de l'exposition à l'hexachlorobenzène. L'incidence des hépatéliomes est de 0/40, 14/30, 26/30 et 49/57 chez les mâles et de 0/39, 14/30, 17/30 et de 51/60 chez les femelles exposées à 0, 50, 100 et 200 mg/kg respectivement. L'incidence des hémangioendothéliomes chez les mâles et les femelles recevant la plus forte dose est de 20/57 et 7/60 respectivement par comparaison avec les lots témoins 0/40 chez les mâles et 0/39 chez les femelles. Trois de ces hémangioendothéliomes étaient associés à des métastases. Enfin, une augmentation statistiquement significative en adénomes alvéolaires de la thyroïde est trouvée 0/40, 0/30, 1/30 et 8/57 chez les mâles et 0/39, 2/30, 1/30 et 3/60 chez les femelles exposées à 0, 50, 100 et 200 mg/kg respectivement (Cabral *et al.*, 1977 ; Cabral et Shubik, 1986).

Des groupes de rats mâles et femelles Sprague Dawley ont reçu de l'hexachlorobenzène dans leur alimentation aux doses de 0 - 0,32 - 1,6 - 8 - 40 mg/kg. Après 90 jours, les animaux de la génération F0 ont été accouplés. Les jeunes de la première génération (F1) ont été sevrés à l'âge de 21 jours puis exposés via la nourriture à l'hexachlorobenzène jusqu'à 130 semaines. Les courbes de mortalité sont les mêmes chez les deux générations. Il n'y a pas d'augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs des cellules folliculaires de la thyroïde chez les jeunes de la génération F1, en revanche, on note une augmentation marginale de l'incidence des tumeurs des autres sites. Chez les mâles, on observe des adénomes des glandes parathyroïdes 2/48, 4/48, 2/48, 1/49 et 12/49 ($p < 0,05$, avec le test exact de Fisher) respectivement pour les doses de 0 - 0,32 - 1,6 - 8 et 40 mg/kg. Chez les femelles, l'incidence des nodules néoplasiques hépatiques est de 0/49, 0/49, 2/50, 2/49 et 10/49 ($p < 0,01$, par le test exact de Fisher). L'incidence des phéochromocytomes des glandes surrénales est augmentée de manière linéaire ($p < 0,05$, par le test de Cochran-Armitage) chez les deux sexes : chez les mâles 10/48, 12/48, 7/48, 13/48, et 17/40, chez les femelles 2/49, 4/49, 4/50, 5/49 et 17/49 ($p < 0,01$, par le test exact de Fisher) (Arnold *et al.*, 1985 ; Arnold et Krewski, 1988).

Caractère génotoxique :

L'hexachlorobenzène a été évalué mais n'a pas été classé génotoxique par l'Union Européenne (JOCE, 1996).

HEXACHLOROBENZÈNE

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

Classification par l'Union européenne :

L'hexachlorobenzène a été évalué mais n'a pas été classé reprotoxique par l'Union Européenne (JOCE, 1996).

Études chez l'homme

Les expositions professionnelles (Grimalt *et al.* 1994) et les expositions accidentelles de la population turque dans les années 50 (Peters *et al.*, 1987) ont fourni de nombreuses données d'exposition humaine à l'hexachlorobenzène.

L'exposition de la population turque (estimée à 0,7-2,9 mg/kg/j entre 1955 et 1959) a montré que chez les jeunes exposés via le lait maternel un taux de mortalité supérieur à 95 % était rapporté ainsi qu'une atteinte cutanée nommée « plaie-rose ». La mortalité serait liée à une insuffisance cardiorespiratoire et des convulsions. L'atteinte cutanée consiste en des lésions avec formation de vésicules, d'une épidermolyse et d'un érythème annulaire (Cam, 1960 ; Peters *et al.*, 1966 ; Peters, 1976). Chez les enfants plus âgés, une atteinte cutanée appelée « plaie noire » est décrite. Elle correspond à une photosensibilité évoluant en 6 mois vers une hyperpigmentation, une fragilité cutanée et un hirsutisme (Cam et Nigogosyan, 1963 ; Dogramaci, 1964 ; Gocmen *et al.*, 1989). Ces deux types de lésions cutanées sont regroupés sous le terme de porphyrie cutanée tardive liée à un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase. Une étude plus récente a montré que la porphyrie cutanée tardive n'est pas associée à des concentrations sériques en hexachlorobenzène supérieures à 1 ng/mL (Jarrell *et al.*, 1998). En revanche, une augmentation du risque des avortements spontanés est corrélée avec une porphyrie cutanée pour des taux d'hexachlorobenzène supérieurs à 1,0 ng/mL. De plus, l'exposition à l'hexachlorobenzène n'est pas à l'origine d'une modification des concentrations d'hormones circulantes. Plusieurs études rapportent des symptômes persistants à l'âge adulte lors d'une exposition de 7,6 ans pendant l'enfance (Cripps *et al.*, 1984 ; Gocmen *et al.*, 1989 ; Peters *et al.*, 1982). Il s'agit d'une stature plus petite chez 42,1 % des patients et d'une ostéoporose des os des mains associée à des mains de taille plus petite, douloureuses, boursouflées et noueuses chez 66,6 % des patients.

Une association positive entre la concentration en hexachlorobenzène dans le lait maternel (> 146 µg/kg de graisses) et la survenue d'otite au cours de la première année a été mise en évidence chez les Inuits du Canada (Dewailly *et al.*, 2000).

Une étude cas-témoin a mis en évidence une corrélation entre les concentrations sanguines en hexachlorobenzène et une légère diminution des concentrations d'hormone folliculo-stimulante et diminution en marqueurs d'immunité (CD8, rapport CD4/CD8) chez les femmes. En revanche, il n'y a pas de risque accru d'avortement spontané (Gerhard *et al.*, 1998).

HEXACHLOROBENZÈNE

Études chez l'animal

L'hexachlorobenzène affecte à la fois la reproduction et le développement.

Plusieurs études ont évalué les effets de l'hexachlorobenzène sur la fonction de reproduction.

Les études menées chez l'animal ont identifié les ovaires comme un organe cible particulièrement sensible aux effets de l'hexachlorobenzène. Les différentes études rapportent des atteintes dès la dose de 0,01 mg/kg/j (Alvarez *et al.*, 2000 ; Babineau *et al.*, 1991 ; Bourques *et al.*, 1995 ; Foster *et al.*, 1992a, b, 1995a, b ; Jarrell *et al.*, 1993 ; Lecavallier *et al.*, 1994 ; Iatropoulos *et al.*, 1976 ; Knauf et Hobson, 1979 ; MacPhee *et al.*, 1993 ; Muller *et al.*, 1978 ; Sims *et al.*, 1991). Les altérations rapportées correspondent à une modification pondérale, des altérations histologiques dégénératives et ultrastructurales des ovaires et une modification des niveaux sériques en hormones (œstrogènes et progestérone). Il a aussi été montré une perturbation de la stéroïdogenèse.

Une étude de 90 jours réalisée chez le singe femelle *Cynomolgus* a montré une atteinte des ovaires dès 0,001 mg/kg/j d'hexachlorobenzène (Bourque *et al.*, 1995). Les analyses ultrastructurales ont mis en évidence un changement mitochondrial pour lequel une dose-réponse a été établie. La présence de crêtes anormales est observée dès 0,01 mg/kg/j. Des matrices mitochondriales plus granulaires, présentant occasionnellement une morphologie irrégulière, sont rapportées pour une dose de 0,1 mg/kg/j. A la dose de 10 mg/kg/j, une altération de la matrice mitochondriale et une réduction de l'intégrité de la membrane sont identifiées. Des augmentations similaires en terme de fréquence et d'intensité des lésions des cellules folliculaires sont observées. Des noyaux anormaux sont observés dans certaines cellules pour une exposition à la dose de 0,01 mg/kg/j, alors que la membrane nucléaire est entière à 0,1 mg/kg/j. Des espaces anormaux sont visualisés entre les cellules folliculaires à la dose de 1 mg/kg/j et des accumulations de lipides sont retrouvées dans les cellules folliculaires ainsi que des membranes nucléaires complètement repliées à la dose de 10 mg/kg/j. Les cellules de la thèque présentent également des altérations nucléaires mais uniquement à la dose de 10 mg/kg/j. De cette étude, un LOAEL de 0,01 mg/kg/j est retenu.

Les autres études menées chez le singe *Cynomolgus* et Rhésus confirment ces résultats (Babineau *et al.*, 1991 ; Foster *et al.*, 1992a, b, 1995a, b ; Jarrell *et al.*, 1993 ; Iatropoulos *et al.*, 1976 ; Knauf et Hobson, 1979 ; Muller *et al.*, 1978 ; Sims *et al.*, 1991). En revanche, aucune atteinte histopathologique n'est retrouvée chez le chien Beagle pour une exposition à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg/j administrées dans des gélules de gélatine pendant 21 jours (Sundlof *et al.*, 1981). Les études menées chez le rat confortent les résultats obtenus chez les primates toutefois, les doses étudiées sont plus élevées et les temps d'exposition sont plus courts (21 à 30 jours) (Alvarez *et al.*, 2000 ; Foster *et al.*, 1992a ; MacPhee *et al.*, 1993). Les principales différences concernent les altérations des niveaux de progestérone qui seraient probablement liées à la différence de durées des cycles. Ainsi, des rates Wistar exposées par gavage à des doses de 1 000 mg/kg/j d'hexachlorobenzène pendant 30 jours présentent des lésions dégénératives (augmentation du nombre de follicules atrésiques,

HEXACHLOROBENZÈNE

infiltration inflammatoire des follicules primaires, stratification et prolifération des cellules épithéliales de la surface des ovaires et présence de noyaux irréguliers dans les cellules épithéliales). Elles présentent également des changements hormonaux et des niveaux de récepteurs hormonaux (diminution des niveaux sériques d'estradiol et de prolactine, augmentation de FSH et diminution des niveaux de récepteurs aux estrogènes) (Alvarez *et al.*, 2000).

Des souris CD-1 ont été exposées du 6^{ème} au 17^{ème} jour de la gestation à des doses de 10 ou 50 mg/kg pc à l'hexachlorobenzène (Courtney *et al.*, 1984). Une augmentation statistiquement significative de la mortalité chez les jeunes est mesurée. L'hexachlorobenzène induit des altérations histopathologiques et endocrinologiques des gonades chez les femelles. Ainsi, il induit une dégénérescence folliculaire et augmente l'atrésie chez les rongeurs et les primates (Sims *et al.*, 1991 ; Jarrell *et al.*, 1993), il affecte le cycle chez les rongeurs et les primates (Foster *et al.*, 1992a,b, 1995a,b) et la stéroïdogénèse dans les gonades (Foster *et al.*, 1992a,b, 1993, 1995a,b). La dose la plus élevée (10 mg/kg pc/j d'hexachlorobenzène administrée par voie orale pendant 90 jours) réduit le nombre de follicules primordiaux chez le singe *Cynomolgus* (Jarrell *et al.*, 1993). Une altération de la morphologie des ovaires et de la stéroïdogénèse est observée chez le singe *Cynomolgus* dès la dose de 0,1 mg/kg pc/j administrée pendant 90 jours (Foster *et al.*, 1996). Alvarez *et al.* (2000) rapportent également des altérations du cycle et une réduction de l'ovulation lors d'expositions quotidiennes de rats mâles par gavage à la dose de 1 g/kg pc d'hexachlorobenzène pendant 30 jours.

Les autres altérations sont des atteintes des testicules observées chez le rat dès 10 mg/kg/j (Gralla *et al.*, 1977 ; Smith *et al.*, 1985) et des atteintes de la fonction de reproduction dès 16 mg/kg/j (Grant *et al.*, 1977 ; Simon *et al.*, 1979).

Des expositions à l'hexachlorobenzène induisent des effets sur le **développement**.

Des expositions à l'hexachlorobenzène réalisées *in utero* et au cours de la période de lactation sont à l'origine d'une mortalité néonatale chez des rats (via la nourriture à des doses de 60-140 mg/kg) (Kitchin *et al.*, 1982) et chez les singes exposés par gavage à des doses de 64 mg/kg pc /j pendant 60 jours (Bailey *et al.*, 1980). Les études réalisées chez les singes exposés par gavage à des doses de 64 mg/kg pc /j pendant 22, 38 ou 60 jours par Bailey *et al.* (1980) et Iatropoulos *et al.* (1978) ont montré chez les jeunes des effets neurotoxiques, un œdème pulmonaire et des atteintes hépatiques précédant la mort des animaux. L'examen histopathologique pratiqué révèle une hypertrophie hépato-cellulaire limitée chez les jeunes survivants et une altération des graisses hépatiques, une vacuolisation du tubule proximal rénal et une gliose cérébrale modérée chez un ou deux jeunes après la mort. Lors d'expositions *in utero* plus limitées en durées, l'hexachlorobenzène induit des malformations de structure comprenant une non-fermeture de la voûte palatine, une hypertrophie rénale et une hydronéphrose chez les souris CD-1. Ces effets sont rapportés chez les jeunes des mères exposées aux doses de 10 ou 50 mg/kg pc/j du 6^{ème} au 16^{ème} jour de la gestation (Andrews et Courtney, 1986). Il est toutefois noté que ces altérations sont en tous

HEXACHLOROBENZÈNE

points similaires à celles rapportées lors d'exposition *in utero* aux dioxines, ce qui serait en faveur d'une présence de traces de dioxines dans l'hexachlorobenzène utilisé.

Des expositions prénatales induisent des effets supplémentaires. Barnett *et al.* (1987) rapportent que la souris BALB/c exposée via la nourriture à des doses quotidiennes de 0,5 à 5 mg/kg pc d'hexachlorobenzène du 1^{er} au 18^{ème} jour de la gestation présente des altérations des paramètres immunologiques. A la dose de 0,5 mg/kg/j, une diminution statistiquement significative du temps de réponse de type hypersensibilité au 45^{ème} jour après la naissance est rapportée (Barnett *et al.*, 1987). Des effets sur la rate, comprenant une diminution du nombre de cellules B et de la réponse des lymphocytes, sont observés à 5 mg/kg/j mais ne sont pas retrouvés à la dose de 0,5 mg/kg/j. Des études menées chez le rat Wistar confirment ces effets immunitaires (Vos *et al.*, 1983). Aux doses élevées, on note une augmentation de la mortalité chez les jeunes, une augmentation des poids hépatiques et des ganglions lymphatiques poplités à la dose de 5 mg/kg/j. Le poids des glandes surrénales et les concentrations en immunoglobulines (IgM et IgG) sont également augmentés aux doses de 7,5 mg/kg/j (Vos *et al.*, 1979, 1983).

Deux études ont été menées pour identifier les effets d'une exposition à l'hexachlorobenzène au cours du développement sur le comportement. Des rates Sprague-Dawley ont été exposées avant la gestation par gavage aux doses de 2,5 ou 25 mg/kg/j d'hexachlorobenzène pendant 4 jours. Les femelles ont été ensuite accouplées à des mâles non-exposés. La réponse aux tests comportementaux des jeunes issus des femelles exposées à l'hexachlorobenzène au cours des 20 premiers jours suivant la naissance est plus rapide pour les tests de géotaxie négative et de discrimination olfactive. Les jeunes issus de femelles exposées sont plus actifs également jusqu'à 60 jours après la naissance. En revanche, pour d'autres tests la réponse est différente : ils sont moins réactifs que les témoins au test acoustique d'alarme au 23^{ème} jour après la naissance mais plus réactifs au 90^{ème} jour. La complexité de ces résultats montre l'impact de l'hexachlorobenzène sur le neurocomportement, mais ne permet pas de conclure sur les mécanismes impliqués (Goldey et Taylor, 1992).

Dans une autre étude, des rates Wistar WU ont été nourries avec des aliments imprégnés d'hexachlorobenzène aux doses de 4, 8 ou 16 mg/kg avant et pendant la gestation et la lactation. Ensuite, les jeunes ont été nourris comme leurs mères. Aucun changement n'est rapporté dans le comportement ordinaire jusqu'au 21^{ème} jour après la naissance. Cependant, un allongement du temps de réponse aux tests d'apprentissage pratiqués au 150^{ème} jour est mesuré (Lilienthal *et al.*, 1996).

Enfin, les études réalisées pour des expositions chroniques chez le rat Sprague Dawley révèlent une toxicité sur le développement (Arnold *et al.*, 1985 ; Grant *et al.*, 1977). Ces études ont été décrites au paragraphe 3.3.2 et 3.3.3 puisqu'elles mettent également en évidence une fibrose et une lymphocytose péribilaire.

HEXACHLOROBENZÈNE

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

Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
ATSDR	Orale aiguë	300	MRL = 8.10^{-3} mg/kg/j	2002
	Orale intermédiaire	90	MRL = 1.10^{-4} mg/kg/j	2002
	Orale chronique	300	MRL = 5.10^{-5} mg/kg/j	2002
US EPA	Orale	100	RfD = 8.10^{-4} mg/kg/j	1991

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
US EPA	orale	ERU _o = 1,6 (µg/kg/j) ⁻¹	1996
US EPA	Orale (dans l'eau de boisson)	ERU _{eau} = 4,6.10 ⁻⁵ (µg/L) ⁻¹	1996
US EPA	Inhalation	ERU _i = 4,6.10 ⁻⁴ (µg/m ³) ⁻¹	1996

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose un MRL de 0,008 mg/kg/j pour une exposition aiguë par voie orale à l'hexachlorobenzène (2002)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat Sprague Dawley. Des femelles ont été exposées par intubation gastrique à des doses de 0 - 2,5 - 25 mg/kg/j

HEXACHLOROBENZÈNE

pendant 4 jours correspondant à une dose totale de 0 - 10 - 100 mg/kg pour les 4 jours (Goldey et Taylor, 1992). Un LOAEL de 2,5 mg/kg/j est déterminé pour une hyperactivité des jeunes issus des femelles exposées.

Facteur d'incertitude :

Un facteur d'incertitude de 300 est appliqué correspondant à un facteur de 3 du fait de l'utilisation d'un LOAEL, à un facteur de 10 pour la transposition rat - homme et à un facteur de 10 pour la variabilité intra-espèce.

Calcul : $2,5 \text{ mg/kg/j} / 300 = 0,0083 \text{ mg/kg/j}$ (arrondi à $8 \cdot 10^{-3} \text{ mg/kg/j}$)

L'ATSDR propose un MRL de $1 \cdot 10^{-4} \text{ mg/kg/j}$ pour une exposition sub-chronique par voie orale à l'hexachlorobenzène (2002)

Cette valeur est établie à partir de deux études expérimentales réalisées chez le singe *Cynomolgus*. Dans la première étude des groupes de 4 femelles sont exposés aux doses de 0 - 0,1 - 1 - 10 mg/kg/j d'hexachlorobenzène encapsulé pendant 90 jours (Jarrel *et al.*, 1993). Dans la deuxième étude, des groupes de 4 femelles ont été exposés aux doses de 0 - 0,01 - 0,1 - 1 - 10 mg/kg/j d'hexachlorobenzène encapsulé (Bourque *et al.*, 1995). A partir de ces deux études, un LOAEL de 0,01 mg/kg/j est déterminé pour des lésions dégénératives des follicules ovariens.

Facteur d'incertitude :

Un facteur d'incertitude de 90 est appliqué correspondant à un facteur de 3 du fait de l'utilisation d'un LOAEL, à un facteur de 3 pour la transposition singe - homme et à un facteur de 10 pour la variabilité intra-espèce.

Calcul : $0,01 \text{ mg/kg/j} / 90 = 1 \cdot 10^{-4} \text{ mg/kg/j}$

L'ATSDR propose un MRL de $5 \cdot 10^{-5} \text{ mg/kg/j}$ pour une exposition chronique par voie orale à l'hexachlorobenzène (2002)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale sur deux générations de 130 semaines chez le rat Sprague Dawley des deux sexes exposés via la nourriture à des doses de 0 - 0,32 - 1,6 - 8,0 - 40 ppm d'hexachlorobenzène (correspondant à des doses de 0 - 0,016 - 0,08 - 0,4 - 2) (Arnold *et al.*, 1985). De cette étude, un LOAEL de 0,016 mg/kg/j est déterminé pour une lymphocytose péri-biliaire et une fibrose hépatique chez les animaux de la génération F₁.

HEXACHLOROBENZÈNE

Facteur d'incertitude :

Un facteur d'incertitude de 300 est appliqué correspondant à un facteur de 3 du fait de l'utilisation d'un LOAEL, à un facteur de 10 pour la transposition rat - homme et à un facteur de 10 pour la variabilité intra-espèce.

Calcul : $0,016 \text{ mg/kg/j} / 300 = 5,33 \cdot 10^{-5} \text{ mg/kg/j}$ arrondi à $5 \cdot 10^{-5} \text{ mg/kg/j}$

L'US EPA propose une RfD de $8 \cdot 10^{-4} \text{ mg/kg/j}$ pour une exposition chronique par voie orale à l'hexachlorobenzène (1991)

Cette valeur est établie à partir d'une étude sur deux générations de 130 semaines chez le rat Sprague Dawley des deux sexes exposés via la nourriture à des doses de 0 - 0,32 - 1,6 - 8,0 - 40 ppm d'hexachlorobenzène (Arnold *et al.*, 1985). De cette étude, un NOAEL de 1,6 ppm et un LOAEL de 8,0 ppm sont déterminés pour l'atteinte hépatique chez les animaux de la génération F₁, correspondant respectivement à des doses de 0,08 et 0,29 mg/kg/j.

Facteur d'incertitude :

Un facteur d'incertitude de 100 est appliqué qui correspond à un facteur de 10 pour les variabilités inter-espèces et un autre facteur de 10 pour la variabilité intra-espèce.

Calcul : $0,08 \text{ mg/kg/j} / 100 = 0,0008 \text{ mg/kg/j}$ ($8 \cdot 10^{-4} \text{ mg/kg/j}$)

L'US EPA a établi un ERU_o de $1,6 \text{ (mg/mg/j)}^{-1}$ pour une exposition par voie orale à l'hexachlorobenzène (1996).

Cette valeur est établie à partir d'une relation dose-réponse chez le rat Sprague Dawley femelle pour la survenue de carcinomes hépatocellulaires (Ertürk *et al.*, 1986). Le calcul de la dose est basé sur la consommation de nourriture et le poids corporel de l'animal. Les animaux pris en compte sont ceux qui ont survécu à la première année d'expérience et à partir de la survenue de la première tumeur.

Dose administrée (ppm)	Dose équivalente pour l'homme (mg/kg/j)	Incidence des tumeurs
0	0	0/52
75	0,73	36/56
150	1,46	48/55

La méthode d'extrapolation est une linéarisation multi-étapes.

HEXACHLOROBENZÈNE

L'US EPA a établi un ERU_o de $4,6 \cdot 10^{-5}$ (mg/L)⁻¹ pour une exposition par voie orale à l'hexachlorobenzène dans l'eau de boisson (1996).

Cette valeur est estimée à partir des données d'exposition par voie orale.

Cette valeur n'est pas applicable pour des concentrations dans l'eau supérieures à $2 \cdot 10^2$ µg/L.

L'US EPA a établi un ERU_i de $4,6 \cdot 10^{-4}$ (µg/m³)⁻¹ pour une exposition par inhalation à l'hexachlorobenzène (1996).

Cette valeur est estimée à partir des données d'exposition par voie orale.

Cette valeur n'est pas applicable pour des concentrations dans l'air supérieures à 20 µg/m³.

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

Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Santé Canada	orale	100	DJA = $5 \cdot 10^{-4}$ mg/kg j	1992

HEXACHLOROBENZÈNE

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
Santé Canada	orale	$DT_{0,05} = 6 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg/j}$	1992
RIVM	orale	$CR_{\text{oral}} = 0,16 \text{ (}\mu\text{g/kg pc/j)}^{-1}$	2001
RIVM	inhalation	Valeur provisoire $CR_{\text{inhalation}} = 0,75 \text{ (}\mu\text{g/m}^3)^{-1}$	2001
OEHHA	orale	$ERU_o = 1,8 \text{ (}\mu\text{g/kg/j)}^{-1}$	2005
OEHHA	inhalation	$ERU_i = 5,1 \cdot 10^{-4} \text{ (}\mu\text{g/m}^3)^{-1}$	2005

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Santé Canada propose une DJA de $5 \cdot 10^{-4} \text{ mg/kg/j}$ pour une exposition chronique par voie orale à l'hexachlorobenzène (1992)

Cette valeur a été établie au moyen de plusieurs études expérimentales (den Tonkelaar *et al.*, 1978 ; Arnold *et al.*, 1985 ; Mollenhauer *et al.*, 1975, 1976). La première est une étude chez le cochon exposé pendant 90 jours à des doses de 0,5 mg/kg pc/j d'hexachlorobenzène introduit dans la nourriture. Des altérations hépatiques (histologiques et enzymatiques) sont rapportées à cette dose. Ces effets ne sont pas retrouvés à la dose de 0,05 mg/kg pc/j (den Tonkelaar *et al.*, 1978). Les autres études ont été réalisées chez le rat, elles montrent la survenue d'effets hépatiques pour des concentrations comprises entre 0,2 et 0,6 mg/kg pc/j (structure et activité enzymatiques). Ces effets ne sont pas retrouvés aux doses de 0,05 à 0,07 mg/kg pc/j (Grant *et al.*, 1974 ; Arnold *et al.*, 1985 ; Mollenhauer *et al.*, 1975). De ces études un NOEL de 0,05 mg/kg pc/j est retenu pour la toxicité hépatique.

Facteur d'incertitude : Un facteur d'incertitude 100 est appliqué qui correspond à un facteur de 10 pour la variation intra-espèce et à un facteur de 10 pour les variations inter-espèces.

Calcul : $0,05 \times 1/100 = 0,0005 \text{ mg/kg/j}$

Santé Canada a établi un $DT_{0,05}$ de $6 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg/j}$ pour une exposition par voie orale à l'hexachlorobenzène (1992).

L'estimation du potentiel cancérigène de l'hexachlorobenzène est déduite de l'étude de Arnold *et al.* (1985) au moyen d'un modèle multi-étapes. Cette étude est décrite

HEXACHLOROBENZÈNE

précédemment. L'incidence des tumeurs chez les jeunes est analysée de la même manière que les données issues d'une étude sur une seule génération. En raison du manque d'information concernant le métabolisme de certains métabolites actifs, une correction de la surface corporelle est introduite à partir du poids corporel. La valeur calculée est comprise entre 0,06 mg/kg pc/j pour les nodules néoplasiques hépatiques chez les femelles et 0,17 mg/kg pc/j pour les adénomes des parathyroïdes chez les mâles.

Le RIVM a établi un CR_{oral} de $0,16 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ pour une exposition par voie orale à l'hexachlorobenzène (2000).

Cette valeur est établie à partir des études expérimentales de cancérogenèse sur deux générations chez le rat (Arnold *et al.*, 1985 ; Arnold et Krewski, 1988). A partir d'un modèle multi-étapes une valeur de TD_5 0,81 mg/kg pc/j pour la survenue de nodules néoplasiques chez les femelles est proposée par l'OMS (IPCS). Un facteur d'incertitude de 5 000 est appliqué (le détail de cette valeur n'est pas expliqué) et permet la détermination d'une valeur guide de 0,16 $\mu\text{g}/\text{kg}$. C'est cette valeur que propose de retenir le RIVM.

Le RIVM a établi un $CR_{inhalation}$ provisoire de $0,75 (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour une exposition par inhalation à l'hexachlorobenzène (2000).

Cette valeur est dérivée directement de la valeur proposée pour la voie orale. C'est pour cette raison que seule une valeur provisoire est proposée.

L'OEHHA a établi un ERU_o de $1,8 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ pour une exposition par voie orale à l'hexachlorobenzène (2005).

Cette valeur est établie à partir des études expérimentales de Cabral *et al.* (1977), Lambrecht *et al.* (1983a,b), Ertürk *et al.*, (1986) et de Arnold *et al.* (1985). Ces études ont montré la survenue d'hépatomes chez le hamster, de carcinomes hépatocellulaires et de phéochromocytomes chez le rat. Une valeur de $1,8 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ est calculée à partir des données de phéochromocytomes chez le rat femelle.

Le OEHHA a établi un ERU_i de $5,1 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour une exposition par inhalation d'hexachlorobenzène (2005).

Cette valeur est établie à partir de ERU_o

HEXACHLOROBENZÈNE

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce chapitre 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.

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Les données sont regroupées dans les tableaux ci-dessous.

4.1.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (µg/L)	Référence
Algues dulçaquicoles	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	CE ₅₀ 76 heures Effet sur la chlorophylle, la matière sèche, les sucres et N-total	> 10 000	Parasher et Geike, 1978 cité par Euro Chlor 2002
	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	CE ₅₀ 46 heures Effet sur la chlorophylle, la matière sèche, les sucres et N-total	> 10 000	Geike et Parasher, 1976b cité par Euro Chlor 2002
	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	CE ₅₀ 48 heures Réduction de l'ADN	2	Figuroa et Simmons, 1991
	<i>Haematococcus pluvialis</i>	CE ₅₀ 4 heures Production d'oxygène	> 40	Knie <i>et al.</i> , 1983 cité par Euro Chlor, 2002
	<i>Scenedesmus abundans</i>	CE ₅₀ 96 heures Croissance	10	Geyer <i>et al.</i> , 1985 cité dans Environmental Quality Standards, 2005
	<i>Scenedesmus abundans</i>	CE ₅₀ 96 heures	> 10	Geyer <i>et al.</i> , 1985 cité par Euro chlor, 2002
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	CE ₅₀ 96 heures Croissance	> 30	Calamari <i>et al.</i> , 1983

HEXACHLOROBENZÈNE

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (µg/L)	Référence
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	CE ₅₀ 3 heures Photosynthèse	30	Calamari <i>et al.</i> , 1983
Protozoaires dulçaquicoles	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	CE ₅₀ 24 heures	> 50	Yoshioka <i>et al.</i> , 1985, valeur estimée cité par Euro chlor, 2002
Crustacés dulçaquicoles	<i>Daphnia magna</i>	CL ₅₀ 48 heures Mortalité	> 4,73	Abernethy <i>et al.</i> , 1986
	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ 48 heures Immobilité	> 5	Nebeker <i>et al.</i> , 1989
	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ 24 heures Immobilité	7,5	Environmental Quality Standards, 2005
	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ 24 heures	> 30	
	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ 24 heures	> 100	Knie <i>et al.</i> , 1983 cité par Euro Chlor, 2002
	<i>Gammarus lacustris</i>	CL ₅₀ 96 heures	> 3,3	Nebeker <i>et al.</i> , 1989
	<i>Procambarus clarki</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	> 27,3	Laska <i>et al.</i> , 1978 (Environmental Quality Standards, 2005)
Crustacés marins	<i>Artemia salina</i>	CL ₅₀ 24 heures Mortalité	> 4,73 ¹	Abernethy <i>et al.</i> , 1986
	<i>Crangon septemspinosa</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	> 7,2	McLeese et Metcalfe, 1980
	<i>Palaemonetes pugio</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	> 17	Parrish <i>et al.</i> , 1974
	<i>Penaeus duorarum</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	> 25	Parrish <i>et al.</i> , 1974
Mollusques marins	<i>Crassostrea virginica</i>	CE ₅₀ 48 heures Développement embryo-larvaire	> 1 000	US EPA, 1987 cité dans Environmental Quality Standards, 2005
	<i>Crassostrea virginica</i>	CE ₅₀ 48 heures Morphologie	1 000	Zarogian, 1981 cté par Environmental Quality Standards, 2005
Annélides marins	<i>Ophryotrocha diadema</i>	CL ₅₀ 48 heures Mortalité	> 10 000	Parker, 1984 cité par Environmental Quality Standards, 2005
Insectes dulçaquicoles	<i>Tanytarsus dissimilis</i>	CL ₅₀ 48 heures Mortalité	> 5,8	Call <i>et al.</i> , 1983
Poissons dulçaquicoles	<i>Brachydanio rerio</i>	CL ₅₀ 48 heures Mortalité	> 30	Calamari <i>et al.</i> , 1983

HEXACHLOROBENZÈNE

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (µg/L)	Référence
	<i>Ictalurus punctatus</i>	CL ₅₀ 96 heures	14 000	Johnson et Finley, 1980 cité par Euro Chlor, 2002
	<i>Lepomis macrochirus</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	> 78	Call <i>et al.</i> , 1983
	<i>Lepomis macrochirus</i>	CL ₅₀ 96 heures	12 000	Johnson et Finley, 1980 cité par Euro Chlor, 2002
	<i>Leuciscus idus</i>	CL ₅₀ 48 heures Mortalité	7	Knie <i>et al.</i> , 1983 cité dans Environmental Quality Standards, 2005
Poissons dulçaquicoles	<i>Micropterus salmoides</i>	CL ₅₀ 96 heures	12 000	Johnson et Finley, 1980 ité par Euro Chlor, 2002
	<i>Oncorhynchus kisutch</i>	CL ₅₀ 96 heures	> 50 000	Johnson et Finley, 1980 cité par Euro Chlor, 2002
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	> 81	Call <i>et al.</i> , 1983; Ahmad <i>et al.</i> , 1984
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	CL ₅₀ 48 heures	> 30	Calamari <i>et al.</i> , 1983
	<i>Oryzias latipes</i>	CL ₅₀ 48 heures	> 5 000	CITI, 1992 cité par Euro Chlor, 2002
	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀ 96 heures	22 000	Johnson et Finley, 1980 cité par Euro Chlor, 2002
	<i>Poecilia reticulata</i>	CL ₅₀ 14 jours	> 285	Könemann, 1981 cité par Euro Chlor, 2002
Poissons marins	<i>Cyprinodon variegatus</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	13	Environmental Quality Standards, 2005
	<i>Cyprinodon variegatus</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	> 13,3	Parrish <i>et al.</i> , 1974
	<i>Lagodon rhomboides</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	> 8,4	Parrish <i>et al.</i> , 1974
	<i>Lagodon rhomboides</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	100	Environmental Quality Standards, 2005
	<i>Platichthys flesus</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	199	Environmental Quality Standards, 2005
	<i>Solea solea</i>	CL ₅₀ 96 heures Mortalité	142	Environmental Quality Standards, 2005
Amphibiens dulçaquicoles	<i>Bufo bufo japonicus</i>	CL ₅₀ 24 heures Mortalité	4 200	Environmental Quality Standards, 2005

HEXACHLOROBENZÈNE

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (µg/L)	Référence
Compartiment sédimentaire dulçaquicole	<i>Hyalella azteca</i>	CL ₅₀ 96 heures	> 4,7	Nebeker <i>et al.</i> , 1989
	<i>Tubifex tubifex</i>	CL ₅₀ 72 heures	> 1 000 mg/kg de matière sèche	Meller <i>et al.</i> , 1998
	<i>Limnodrilus hoffmeisteri</i>	CL ₅₀ 72 heures	> 1 000 mg/kg de matière sèche	Meller <i>et al.</i> , 1998

(1) La CL₅₀ 48 heures n'est pas rapportée dans l'article mais n'est pas significativement différente de la CL₅₀ 24 heures (Abernethy *et al.*, 1986).

Algues

Sur l'ensemble des essais de toxicité aiguë algues répertoriés, seuls les essais réalisés par Calamari *et al.* (1983) sur *Selenastrum capricornutum* et conduisant à une CL₅₀ 96 heures supérieure à 30 µg/L sont compatibles avec les critères du TGD (CE, 1996) et peuvent être retenus. Ils ont été réalisés dans des flacons fermés avec suivi analytique de la concentration en hexachlorobenzène (Euro chlor, 2002).

En eau de mer, l'étude rapportée par Biggs *et al.* (1979) a été réalisée sur une culture mixte de *Thalassiosira pseudonana* et *Dunaliella tertiolecta*. Il n'y a pas eu de moyen particulier pour limiter la volatilisation et les concentrations dans la solution d'essai n'ont pas été suivies analytiquement, il ne peut pas être considéré comme valide (BUA, 1993).

Invertébrés

Neuf essais de toxicité aiguë sur invertébrés dulçaquicoles ont été répertoriés. Sur l'ensemble de ces données, quatre CL₅₀ peuvent être considérées comme valides selon les critères du TGD. Les CL₅₀ sont respectivement > 3,3 µg/L sur *Gammarus lacustris* (Nebecker *et al.*, 1989), > 5 µg/L sur *Daphnia magna* (Nebecker *et al.*, 1989), > 5,8 µg/L sur *Tanytarsus dissimilis* (Call *et al.*, 1983) et > 27 µg/L sur *Procambarus clarki* (Laska *et al.*, 1978).

Dans l'essai de McLeese et Metcalfe (1980), une CL₅₀ 96 heures supérieure à 7,2 µg/L est obtenue sur *Crangon septemspinosa* dans un essai pouvant être considéré comme valide. Sept essais sur invertébrés marins ont sinon été répertoriés. Les essais de Parrish *et al.* (1974) sur *Palaemonetes pugio* et *Penaeus duorarum* ont été réalisés en flux continu avec un suivi analytique. Les CL₅₀ ainsi obtenues sont respectivement supérieures à 17 et 25 µg/L. Elles peuvent être considérées comme valides même si elles sont supérieures à la solubilité de l'hexachlorobenzène. L'hexachlorobenzène est donc probablement adsorbé à la surface cellulaire des algues.

HEXACHLOROBENZÈNE

Poissons

Douze CL₅₀ sur poissons dulçaquicoles ont été répertoriées. Toutefois dans la majorité des cas, les essais sont réalisés sur une durée trop courte ou en condition statique, sans précaution pour limiter la volatilisation de l'hexachlorobenzène et sans suivi analytique. De ce fait seul les essais de Call *et al.* (1983) peuvent être considérés comme compatibles avec les exigences du TGD. Dans ces essais, les CL₅₀ 96 heures sur *Lepomis macrochirus* et *Oncorhynchus mykiss* sont respectivement supérieures à 78 µg/L et à 81 µg/L.

En eau de mer, sur les 6 essais référencés, seuls les essais réalisés par Parrish *et al.* (1975) sont compatibles avec les exigences du TGD. Les deux études ont été conduites en flux continu avec mesures analytiques. Aucune mortalité n'a été observée après 96 heures d'exposition à la concentration la plus élevée testée. Les CL₅₀ 96 heures ainsi retenues sont supérieures à 8,4 µg/L pour le *Lagodon rhomboides* et à 13,3 µg/L pour le *Cyprinodon variegatus*.

Organismes du sédiment

Trois essais sur des espèces benthiques ont été répertoriés. Dans ces essais, aucune mortalité n'a été observée à la plus forte concentration testée soit 4,7 µg/L et 1 000 mg/kg pour *Hyalella azteca* (Nebeker *et al.*, 1989) et les deux oligochètes *Tubifex tubifex* et *Limnodrilus hoffmeisteri* (Meller *et al.*, 1998).

4.1.2 Organismes terrestres

Aucun essai de toxicité aiguë sur organisme terrestre n'a été répertorié.

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Les données sont regroupées dans les tableaux ci-dessous

4.2.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (µg/L)	Référence
Algues dulçaquicoles	<i>Haematococcus pluvialis</i>	CE ₁₀ 4 heures Production d'oxygène	> 40	Knie <i>et al.</i> , 1983 cité par Euro Chlor, 2002
	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	CE ₁₀ 96 heures Croissance	> 10	Geyer <i>et al.</i> , 1985 cité par US EPA, 1988
	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	NOEC 96 heures Croissance	> 5	Scheubel, 1984

HEXACHLOROBENZÈNE

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (µg/L)	Référence
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	NOEC 96 heures	13,5 ⁽¹⁾	Calamari <i>et al.</i> , 1983
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	NOEC 3 heures Photosynthèse	18	Calamari <i>et al.</i> , 1983
Algues marines	Culture mixte de <i>Thalassiosira pseudonana</i> et <i>Dunaliella tertiolecta</i>	NOEC 72 heures Croissance - Taille des cellules	> 100	Biggs <i>et al.</i> , 1979 cité par l'Environmental Quality Standards, 2005
Protozoaires dulçaquicoles	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	NOEC 10 jours Matière sèche, N- total	< 1	Geike et Parasher, 1976a (Euro Chlor, 2002)

(1) Utilisation de la CE_{12} comme LOEC puis calcul de la NOEC à partir de la LOEC, soit $NOEC = LOEC/2$

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (µg/L)	Référence
Crustacés dulçaquicoles	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NOEC 7 jours Survie Reproduction	≥ 7	Spehar, 1986 cité par US EPA, 1988
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC 21 jours Reproduction	0,13	Scheubel, 1984
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC 21 jours Reproduction	5	Korte et Freitag, 1984 ; Caspers <i>et al.</i> , 1993
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC 21 jours Reproduction	17	Caspers <i>et al.</i> , 1993
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC 21 jours Mortalité	45	Caspers <i>et al.</i> , 1993
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC 7 jours Mortalité	5	Nebeker <i>et al.</i> , 1989
	<i>Daphnia magna</i>	LOEC 14 jours Inhibition de 80 % de la reproduction	23	Calamari <i>et al.</i> , 1983
	<i>Gammarus lacustris</i>	NOEC 28 jours Survie	1,8	Nebeker <i>et al.</i> , 1989
	<i>Gammarus lacustris</i>	CL ₀ 28 jours Mortalité	2,5	Alberti, 1983 cité par l'Environmental Quality Standards, 2005
Crustacés dulçaquicoles	<i>Hyaella azteca</i>	NOEC 30 jours Survie, Reproduction, Croissance	4,7	Nebeker <i>et al.</i> , 1989
	<i>Procambarus</i>	NOEC 10 jours	27	Laska <i>et al.</i> , 1978 cité par

HEXACHLOROBENZÈNE

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (µg/L)	Référence
	<i>clarki</i>	Mortalité		Euro Chlor, 2002
Mollusques dulçaquicoles	<i>Lymnaea palustris</i>	NOEC 70 - 84 heures Mésocosmes	5	Baturo <i>et al.</i> , 1995 cité par Euro Chlor, 2002)
Mollusque marin	<i>Mercenaria mercenaria</i>	LOEC (18 semaines) Immunodépression	0,001	Anderson <i>et al.</i> , 1981 cité par le BUA, 1993

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (µg/L)	Référence
Annélides dulçaquicoles	<i>Lumbriculus variegatus</i>	NOEC 49 jours Survie, Croissance, Reproduction asexuée	4,7	Nebeker <i>et al.</i> , 1989
Poissons dulçaquicoles	<i>Brachydanio rerio</i>	NOEC 14 jours	5	Korte <i>et al.</i> , 1981 cité par Euro Chlor, 2002
	<i>Micropterus salmoides</i>	NOEC 15 jours	2	Laseter <i>et al.</i> , 1976
	<i>Micropterus salmoides</i>	NOEC 10 jours Survie, Hématocrite, Comportement	25,8	Laska <i>et al.</i> , 1978 cité par Euro Chlor, 2002
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	NOEC 90 jours Survie, Croissance	≥ 3,7	Spehar, 1986 (US EPA (1988))
	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC 28 jours Survie, Croissance	≥ 3,8	Nebeker <i>et al.</i> , 1989
	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC 32 jours Ecllosion, Survie, Croissance	≥ 4,8	Carlson et Kosian, 1987; Ahmad <i>et al.</i> , 1984
Poissons marins	<i>Fundulus grandis</i>	NOEC 10 jours Survie, Hématocrite	5,7	Laska <i>et al.</i> , 1978 cité par Euro Chlor, 2002

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/kg)	Référence
Compartiment sédimentaire dulçaquicole	<i>Chironomus tentans</i>	NOEC 14 jours survie, Croissance (milieu normalisé à 2 % de CO)	84	Barber <i>et al.</i> , 1997
Compartiment sédimentaire dulçaquicole	<i>Chironomus tentans</i>	NOEC 10 jours survie, Croissance (milieu normalisé à 2 % de CO)	120	Fuchsman <i>et al.</i> , 1998

HEXACHLOROBENZÈNE

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/kg)	Référence
	<i>Hyalella azteca</i>	NOEC 14 jours Survie, Croissance (milieu normalisé à 2 % de CO)	84	Barber <i>et al.</i> , 1997
	<i>Hyalella azteca</i>	NOEC 10 jours Survie, Croissance (milieu normalisé à 2 % de CO - eau douce et à une salinité de 10)	120	Fuchsman <i>et al.</i> , 1998
Compartiment sédimentaire marin	<i>Crangon septemspinosa</i>	NOEC 96 heures Survie (milieu normalisé à 2 % de CO)	2,1	McLeese et Metcalfe, 1980
Compartiment sédimentaire marin	<i>Leptocheirus plumulosus</i>	NOEC 10 jours Survie, Croissance (milieu normalisé à 2 % de CO)	120	Fuchsman <i>et al.</i> , 1998

Algues

En eau douce, 6 essais de toxicité chronique sur algues ont été répertoriés. En utilisant la CE₁₂ comme une LOEC, puis en évaluant la NOEC à partir de cette valeur, seuls les essais conduits par Calamari *et al.* (1983) sur *Selenastrum capricornutum* sont compatibles avec les critères du TGD et peuvent être retenus (Euro Chlor, 2002). Ceux-ci ont été réalisés dans des flacons fermés avec suivi analytique de la concentration en hexachlorobenzène (Environmental Quality Standards, 2005).

En eau de mer, l'étude rapportée par Biggs *et al.* (1979) a été réalisée sur une culture mixte de *Thalassiosira pseudonana* et *Dunaliella tertiolecta*. L'essai ayant été effectué sans moyen particulier pour limiter la volatilisation et sans suivi analytique des concentrations dans la solution d'essai, il ne peut pas être considéré comme valide (BUA, 1993).

Invertébrés

Treize essais sur organismes dulçaquicoles ont été répertoriés. Dans ces essais, les NOEC sont comprises entre 0,13 et 45 µg/L. Selon les rapports de l'Environmental Quality Standards (2005) et Euro Chlor (2002) seuls les essais de Scheubel (1984), Caspers *et al.* (1993) et Nebeker *et al.* (1989) peuvent être considérés comme compatibles avec les exigences du TGD.

HEXACHLOROBENZÈNE

Une NOEC vis-à-vis des organismes invertébrés de 0,13 µg/L peut donc être retenue.

Un seul essai, réalisé par Anderson *et al.*, (1981) donne une valeur de toxicité chronique pour des invertébrés marins. Ainsi une LOEC de 0,001 µg/L a été obtenue pour le mollusque marin *Mercenaria mercenaria* après 18 semaines d'exposition (BUA, 1993).

Vertébrés

Sur poissons dulçaquicoles, 6 NOEC sont disponibles. Elles sont comprises entre 2 et 25,8 µg/L. La NOEC de $\geq 4,8$ µg/L peut être retenue en accord avec le TGD (Environmental Quality Standards, 2005 ; Euro Chlor, 2002). Cet essai a été réalisé par Ahmad *et al.* (1984) sur les stades embryo-larvaires du *Pimephales promelas* avec pour critères de toxicité le taux de survie, le taux d'éclosion et la croissance. Les animaux ont été exposés à l'hexachlorobenzène en milieu dynamique avec un suivi analytique des concentrations

Vis à vis des poissons marins, seule l'étude de Laska *et al.* (1978) est disponible et conduit à une NOEC de 5,7 µg/L. Toutefois, le temps d'exposition (10 jours) et le critère d'effet observé (survie) ne sont pas compatibles avec les recommandations du TGD pour les études chroniques.

Organismes du sédiment

Quatre essais chroniques sur des organismes benthiques dulçaquicoles. Dans ces essais, aucune mortalité n'a été observée après 14 jours d'exposition à la plus forte concentration testée soit 84 mg/kg pour *Chironomus tentans* (Barber *et al.*, 1997 ; Fuchsman *et al.*, 1998) et *Hyaella azteca* (Barber *et al.*, 1997 ; Fuchsman *et al.*, 1998). Toutefois, les durées des essais ne sont pas suffisamment longues pour que ces valeurs puissent être utilisées.

Les NOEC obtenues dans les essais chroniques sur des organismes benthiques marins sont comprises entre 2,1 et 120 mg/kg de sédiment normalisé à 2 % CO (Fuchsman *et al.*, 1998). Comme pour les organismes dulçaquicoles, les durées des essais ne sont pas suffisamment longues pour que ces valeurs puissent être utilisées.

4.2.2 Organismes terrestres

Micro-organismes

Selon le BUA (1993), une étude menée par Welp et Brümmer (1988) montre que l'utilisation de l'hexachlorobenzène comme fongicide n'a pas d'effet sur les bactéries aérobies du sol après 5 jours d'exposition à la concentration de 1 993 mg/kg de sol. Les paramètres de mesure sont basés sur la réduction du Fe(III) et la production de gaz carbonique après l'addition de glucose. Selon la .

HEXACHLOROBENZÈNE

De même, l'étude de Maas *et al.* (1988) montre que l'hexachlorobenzène à la concentration de 1 000 mg/kg de sol n'a pas d'effet sur l'activité déshydrogénase après deux semaines d'exposition (BUA, 1993).

Végétaux

Selon le BUA (1993), l'exposition à l'hexachlorobenzène à la concentration de 1 000 mg/kg de sol durant 14 jours n'induit pas d'effet apparent sur l'avoine (*Avena sativa* L.) (Maas *et al.*, 1988 ; Scheunert, 1984) ou sur le navet sauvage (*Brassica rapa* L.) (Maas *et al.*, 1988; Scheubel, 1984; Scheunert, 1984).

Invertébrés

Viswanathan (1984) et Scheubel (1984) montrent que l'hexachlorobenzène, aux concentrations de 100 mg/kg de substrat sec et 1 000 mg/kg, n'a pas d'effet respectivement sur des vers de terre (espèces non spécifiées) âgés de 3 à 6 mois et sur *Eisenia fetida*. De plus aucun effet négatif n'a été observé sur le gain de poids et la production de cocons durant un test de 28 jours à la concentration de 1 000 mg/kg (BUA, 1993).

Vertébrés

Parmi les mammifères, les mustélidés semblent particulièrement sensibles à l'hexachlorobenzène. Ainsi, Van de Plassche (1994) rapporte une NOEC pour les mammifères comprise entre 0,5 et 88 mg/kg. La NOEC la plus faible est obtenue dans deux essais couvrant une période correspondant à une génération sur *Mustela putorius* et *Mustela vision* avec pour critère de toxicité la mortalité et la reproduction.

Vis-à-vis des oiseaux, Vos *et al.* (1972) montrent que dans un essai de 90 jours sur la caille (*Coturnix c. japonica*) la NOEC pour la reproduction est de 5 mg/kg mais que cette valeur n'est plus que de 1 mg/kg lorsque le critère d'hépatotoxicité est retenu.

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/kg)	Référence
Mammifères	<i>Canis domesticus</i>	NOEC 1 an Mortalité, Croissance (= NOEC x 40)	52	Van de Plassche, 1994 (Environmental Quality Standards, 2005)
	<i>Felix domesticus</i>	NOEC 1 génération	88	Van de Plassche, 1994 (Environmental Quality

HEXACHLOROBENZÈNE

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/kg)	Référence
		Reproduction		Standards, 2005)
	<i>Mustela putorius</i>	NOEC 1 génération Mortalité, Reproduction (= LOEC/2)	0,5	Van de Plassche, 1994 (Environmental Quality Standards, 2005)
	<i>Mustela vision</i>	NOEC 1 génération Mortalité, Reproduction (= LOEC/2)	0,5	Van de Plassche, 1994 (Environmental Quality Standards, 2005)
Mammifères	<i>Rattus norvegicus</i>	NOEC 2 et 4 générations Reproduction (= NOEC/10, car exposition < 1 mois)	18	Van de Plassche, 1994 (Environmental Quality Standards, 2005)
Oiseaux	<i>Coturnix c. japonica</i>	NOEC 90 jours Reproduction	5	Vos <i>et al.</i> , 1971
	<i>Coturnix c. japonica</i>	NOEC 90 jours Hépatotoxicité	1	Vos <i>et al.</i> , 1971
	<i>Falco tinnunculus</i>	NOEC 65 jours Survie, Paramètres biochimiques	50	Vos <i>et al.</i> , 1972

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Classification - 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 de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29^{ème} adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Indications de danger : T, N

Phrases de risque : R 45 - 48/25 - 50/53

Conseils de prudence : S 53 - 45 - 60 - 61

HEXACHLOROBENZÈNE

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 : 1130 - 1131 - 1155 - 1174 - 1175

5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail

Aide mémoire technique INRS ED 984 "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et Note documentaire ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition" (INRS 2006).

- Air : non établie
- Indices biologiques d'exposition : BAT : 0,15 mg/L (plasma ou sérum) (valeur biologique tolérée en milieu professionnel en Allemagne)

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.

Pour chaque pesticide : 0,10 µg/L

Pour l'ensemble des pesticides : 0,50 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).

Pour chaque pesticide : 0,10 µg/L

Pour l'ensemble des pesticides : 0,50 µg/L

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (2006)

Aucune valeur guide n'est retenue car l'hexachlorobenzène n'est présent dans l'eau de boisson qu'à des concentrations inférieures à celles induisant des effets toxiques.

HEXACHLOROBENZÈNE

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

5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	< 0,3 µg/100 mL
Urine	pentachlorophénol : < 30 µg/g de créatinine
Cheveux	non déterminé

HEXACHLOROBENZÈNE

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Placenta	non déterminé

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

5.5.1 Compartiment aquatique

Des essais long terme sont disponibles avec trois espèces de trois niveaux trophiques. Un facteur d'extrapolation de 10 peut être appliqué au résultat de l'essai long terme sur daphnies pour évaluer la PNEC.

D'où :

$$PNEC_{EAU} = 0,013 \mu\text{g/L}$$

Selon les essais répertoriés, la toxicité de l'hexachlorobenzène vis-à-vis des organismes marins est comparable à celle observée vis-à-vis des organismes d'eau douce. Il est proposé d'utiliser la $PNEC_{\text{eau douce}}$ comme $PNEC_{\text{eau marine}}$.

Rejet intermittent compartiment aquatique

Des essais de toxicité aiguë sont disponibles pour au moins trois espèces de trois niveaux trophiques différents.

En accord avec le TGD, une $PNEC_{\text{eau intermittente}}$ peut être dérivée en utilisant un facteur de sécurité de 100 sur la plus faible CL_{50} ou CE_{50} .

D'où :

$$PNEC_{EAU \text{ intermittente}} = 0,05 \mu\text{g/L}$$

5.5.2 Compartiment sédimentaire

Les essais sur des organismes du sédiment sont trop peu nombreux pour dériver une PNEC à partir des essais écotoxicologiques. Pour ces organismes, la NOEC est comprise entre 84 et 120 mg/kg d'hexachlorobenzène

Cependant, il est possible de déterminer une PNEC pour le compartiment sédimentaire en utilisant la méthode du coefficient de partage (CE, 1996). La PNEC sédiment est calculée en utilisant les valeurs du TGD relatives aux matières en suspension (MES).

HEXACHLOROBENZÈNE

$$PNEC_{mes} = (K_{mes-eau}/RHO_{mes}) \times (PNEC_{eau}/10) \times 1\ 000$$

RHO_{mes} = Densité des matières en suspension (humide) (valeur par défaut : 1 150 kg/m³)

$PNEC_{eau}$ = Concentration prévue sans effet pour le compartiment aquatique (µg/L)

$K_{mes-eau}$: Coefficient de partage entre les MES et l'eau (3 251 m³/m³)

$$= Feau_{mes} + Fsolid_{mes} \times Kp_{mes} / 1\ 000) \times RHO_{solid}$$

$Feau_{mes}$: Fraction d'eau dans le sol (défaut : 0,9 m³/m³)

$Fsolid_{mes}$: Fraction solide dans les MES (défaut : 0,1 m³/m³)

Kp_{mes} : Coefficient de partage eau-MES (13 000 L/kg)

10 : Facteur permettant la prise en compte d'une autre voie d'exposition pour des substances ayant un log Kow > 5.

D'où : $PNEC_{mes} = 3,7 \mu\text{g/kg MES humides} = 16,90 \mu\text{g/kg MES secs}$.

D'où :

$$PNEC_{mes} = 16,90 \mu\text{g/kg MES secs}$$

5.5.3 Compartiment sol

Une PNEC pour le compartiment sol peut être déterminée en utilisant la méthode du coefficient de partage (CE, 1996).

$$PNEC_{sol} = K_{SOL-EAU}/RHO_{SOL} \times PNEC_{EAU} \times 1\ 000$$

RHO_{sol} = Densité du sol (humide) (valeur par défaut : 1 700 kg/m³)

$PNEC_{eau}$ = Concentration prévue sans effet pour le compartiment aquatique (µg/L)

$K_{sol-eau}$ = Coefficient de partage sol eau (3 900 m³/m³)

$$= Fair_{sol} \times Kair-eau + Feau_{sol} + Fsolid_{sol} \times (Kp_{sol} / 1\ 000) \times RHO_{solid}$$

$Kair-eau$: Coefficient de partage entre l'air et l'eau (0,055)

$Fair_{sol}$: Fraction d'air dans le sol (défaut : 0,2 m³/m³)

$Feau_{sol}$: Fraction d'eau dans le sol (défaut : 0,2 m³/m³)

HEXACHLOROBENZÈNE

$F_{\text{solid sol}}$: Fraction solide dans le sol (défaut : 0,6 m³/m³)

$K_{\text{p sol}}$: Coefficient de partage eau-sol (2 600 L/kg)

$RH_{\text{O solid}}$: Densité de la phase solide (défaut 2 500 kg/m³)

10 : Facteur permettant la prise en compte d'une autre voie d'exposition pour des substances ayant un log K_{ow} > 5.

D'où :

$PNEC_{\text{SOL}} = 2,98 \mu\text{g/kg sol humide} = 3,38 \mu\text{g/kg sol sec}$

D'où :

$PNEC_{\text{SOL}} = 3,38 \mu\text{g/kg sol sec}$

5.5.4 Compartiment terrestre

Pour l'hexachlorobenzène des études de toxicité chronique sur les oiseaux et mammifères ont été répertoriées. La $NOEC_{\text{orale}}$ la plus faible est de 0,5 mg/kg. Elle a été obtenue sur le putois et le vison d'Amérique en utilisant comme critère d'effet la survie et la reproduction.

En accord avec le TGD, un facteur de sécurité de 30 peut être utilisé pour dériver une $PNEC_{\text{orale}}$.

D'où :

$PNEC_{\text{orale}} = 16,7 \mu\text{g/kg de nourriture}$

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

6.1 Familles de substances

Composé organique halogéné, peu volatil.

L'hexachlorobenzène a connu une longue période d'application en tant que fongicide, ce qui permet de le ranger dans la catégorie des pesticides. Bien que cette catégorie se réfère à l'application et non aux caractéristiques physico-chimiques, il peut être intéressant de

HEXACHLOROBENZÈNE

l'utiliser comme clé de recherche bibliographique sur ce type de composés. L'hexachlorobenzène appartient plus précisément à la catégorie des pesticides organochlorés.

Par ailleurs, de par sa stabilité chimique, sa résistance à la biodégradation, sa bioaccumulation et sa dispersion par le biais de processus naturels mettant en jeu le sol, l'eau et l'air, l'hexachlorobenzène est l'un des polluants environnementaux les plus persistants ; il est classé parmi les POP's (polluants organiques persistants).

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

Prélèvement

Les prélèvements sont réalisés de manière extemporanée ou à l'aide d'un préleveur séquentiel. Ils sont conditionnés dans des flacons en verre ambré dont le bouchon est muni d'un joint en TEFLON®. Ces flacons doivent être nettoyés selon un protocole propre à éliminer toute trace de composés organiques avant de réaliser les prélèvements.

Lorsque la présence de chlore libre est suspectée, il faut procéder à la stabilisation du prélèvement en ajoutant 0,008 % de thiosulfate de sodium à chaque flacon. Il est ensuite conservé au froid à + 4 °C maximum.

Les échantillons doivent être engagés en analyse rapidement après le prélèvement.

Extraction

- par extraction liquide/liquide :

L'échantillon d'eau est extrait par un solvant organique, en général le dichlorométhane. Ce solvant induit une étape de changement de solvant avant l'analyse.

Une purification peut s'avérer nécessaire : elle est réalisée par percolation sur une colonne remplie d'un support adapté à l'élimination des composés que l'on souhaite retirer :

- sur colonne alumine/nitrate d'argent pour éliminer les composés polaires,
- sur colonne de gel de silice ou par perméation de gel pour séparer les PCB et les phtalates.

- par SPE (Solid Phase Extraction) :

Une aliquote du prélèvement percole au travers d'un support imprégné propre à fixer l'hexachlorobenzène, par exemple de la silice greffée par des groupements octadécyles, puis on procède à son élution à l'aide d'un solvant ou d'un mélange de solvants.

HEXACHLOROBENZÈNE

La vérification du rendement de cette opération est impérative.

Dosage

Le dosage de l'extrait purifié est effectué par chromatographie en phase gazeuse. Les détecteurs adaptés sont :

- Le détecteur à capture d'électrons,
- Le détecteur à conductivité électrolytique,
- Le spectromètre de masse.

Dans le cas de l'utilisation d'un détecteur à capture d'électrons ou à conductivité électrolytique, la confirmation de l'identité de l'hexachlorobenzène peut être soumise à l'utilisation d'un système dit « à double colonne », comportant deux colonnes de polarité différente et deux détecteurs identiques bénéficiant d'un système d'injection permettant l'introduction simultanée de l'extrait dans les deux systèmes d'analyse.

6.2.2 Air

Prélèvement

Le prélèvement d'air aux fins de détermination des pesticides organochlorés tels que l'hexachlorobenzène ne fait l'objet d'aucune méthode normalisée française ou européenne à l'heure actuelle. Des travaux d'harmonisation sont en phase de finalisation en France, mettant en œuvre des systèmes de prélèvement dynamique par pompage, comportant :

- un filtre en quartz destiné à recueillir les aérosols de la phase particulaire,
- une mousse de polyuréthane (PUF) destinée au piégeage des espèces en phase vapeur.

Toutefois, ces méthodes, décrites dans les projets de norme XPX 43-058 et XPX 43-059, ne visent pas l'hexachlorobenzène. Leur principe peut être adapté, sous réserve de validation.

Les méthodes américaines proposent un prélèvement dynamique par pompage, dans le cas de l'air à l'émission, avec collecte de l'hexachlorobenzène par un train de prélèvement constitué :

- d'un filtre en quartz, destiné à recueillir les aérosols de la phase particulaire,
- de barboteurs contenant de l'eau,
- d'un support solide tel que la résine destinée au piégeage des espèces en phase vapeur.

Il est nécessaire de procéder à un étalonnage du débit de chaque pompe de prélèvement dans une configuration identique à celle utilisée pour le prélèvement en ligne.

HEXACHLOROBENZÈNE

Extraction

Les supports solides sont réunis et extraits à l'aide d'un solvant organique ; l'extrait est purifié si nécessaire. On utilise un hydrocarbure ou un mélange de solvant hydrocarboné avec de l'acétone, et un bain à ultrasons, un extracteur de type Soxhlet, ou un extracteur utilisant un solvant chauffé sous pression (ASE ou PFE).

Les barboteurs d'eau et les condensats sont réunis et extraits par extraction liquide/liquide à l'aide de chlorure de méthylène.

Dosage

Les méthodes utilisées sont identiques à celles appliquées pour l'analyse des extraits issus de prélèvements d'eau.

6.2.3 Sols

Prélèvement

L'échantillonnage initial est réalisé selon un plan d'échantillonnage, en principe par carottage. Si l'échantillon initial contient des particules d'une taille supérieure à 2 mm, il convient de le rendre homogène par broyage cryogénique avec criblage à 1 mm. Les échantillons broyés doivent être conservés à l'obscurité entre + 2 °C et + 5 °C, et engagés en analyse sous 10 jours.

Extraction

Après pré-traitement, l'échantillon est extrait par un hydrocarbure ou un mélange de solvant hydrocarboné avec de l'acétone ou par extraction successive par de l'acétonitrile puis du chlorure de méthylène. On utilise un bain à ultrasons, un extracteur de type Soxhlet, ou un extracteur utilisant un solvant chauffé sous pression (ASE). Il est en général nécessaire de purifier l'extrait, pour éliminer en particulier les éventuels PCB et/ou le soufre élémentaire.

Dosage

Les méthodes utilisées sont identiques à celles appliquées pour l'analyse des extraits issus de prélèvements d'eau.

6.2.4 Autres compartiments

Aucune autre méthode n'a été identifiée.

HEXACHLOROBENZÈNE

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Présentation des méthodes

A/ EN ISO 5667- 3 (1991) - Qualité de l'eau : échantillonnage - partie 3 : guide pour la conservation et la manipulation des échantillons - § 3.2.3.2.

Domaine d'application

Les directives générales sur les précautions à prendre pour conserver et transporter des échantillons d'eau sont particulièrement applicables lorsque un échantillon, localisé ou composite, ne peut pas être analysé sur le terrain.

Principe

L'utilisation de flacons en verre brun est recommandée. Ceux-ci doivent être préalablement nettoyés à l'aide de détergent, rincés à l'eau déminéralisée, séchés à 105 °C, rincés à l'aide du solvant choisi pour l'extraction et séchés à nouveau sous courant d'air ou d'azote purifié. Il est recommandé d'ajouter le solvant d'extraction dans le flacon au moment du prélèvement.

Les échantillons sont ensuite conservés à une température comprise entre + 2 °C et + 5 °C, à l'obscurité, et analysés dans les 24 heures suivant le prélèvement.

Interférences

Les phtalates qui pourraient être introduits par l'emploi de flacons en matière plastique sont générateurs d'interférences analytiques.

L'utilisation de flacons de réemploi est également une source potentielle de contamination, et cette pratique doit faire l'objet de précautions sévères lors de la décontamination des flacons.

B/ NF EN ISO 6468 (1997) - Qualité de l'eau - Dosage de certains insecticides organochlorés, des polychlorobiphényles et des chlorobenzènes.

HEXACHLOROBENZÈNE

Domaine d'application

La méthode est applicable aux eaux ne contenant pas plus de 0,05 g/L de matières en suspension. La limite de détection se situe entre 1 et 10 ng/L suivant la complexité de la matrice.

Principe

Une extraction liquide/liquide est réalisée à l'aide d'un solvant, hexane, heptane ou éther de pétrole. Il est recommandé d'effectuer l'extraction dans le récipient d'échantillonnage, par agitation dudit flacon, ou à l'aide d'un barreau magnétique.

L'extraction étant peu sélective, il peut s'avérer nécessaire, lorsque l'on traite des échantillons chargés, de procéder à une purification destinée à éliminer les substances indésirables co-extraites afin de minimiser les interférences.

Cette purification pourra être effectuée par percolation de l'extrait :

- Sur colonne alumine/nitrate d'argent pour éliminer les composés polaires,
- Sur colonne de gel de silice pour séparer les PCB et les phtalates.

L'extrait purifié est ensuite concentré et analysé par chromatographie en phase gazeuse équipée d'un détecteur à capture d'électrons ECD.

Dans tous les cas, il convient de réaliser un essai à blanc sur de l'eau pure et de déterminer le rendement d'extraction / purification.

Interférences

L'hexachlorobenzène est en général présent en très faible quantité dans les eaux : une des principales sources d'interférences est la contamination en cours d'extraction. Les phtalates ont une réponse importante sur les détecteurs cités : il est important d'éviter tout contact de l'échantillon avec des récipients ou des objets en matière plastique.

Il convient également de confirmer la présence d'hexachlorobenzène, soit par l'utilisation de colonnes de polarités différentes en détection ECD, soit par une identification par spectrométrie de masse.

C/ NF ISO 14507 (septembre 2003) : Qualité du sol – Pré-traitement des échantillons pour la détermination des contaminants organiques.

HEXACHLOROBENZÈNE

Domaine d'application

La norme définit une méthode de pré-traitement des échantillons de sol en laboratoire avant détermination des contaminants organiques. Le pré-traitement décrit dans la norme a pour but de préparer un échantillon pour essai dans lequel la concentration de contaminant est aussi proche que possible de celle du sol d'origine. Pour la détermination des composés volatils (composés ayant un point d'ébullition inférieur à 300°C, pour une pression de 101 kPa), les sous-échantillons pour essai sont prélevés sur l'échantillon initial et extraits selon la procédure analytique spécifique. S'il faut des échantillons composites, des extraits d'échantillons individuels sont mélangés. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils.

Principe

Pour la détermination des composés volatils (composés ayant un point d'ébullition inférieur à 300°C, pour une pression de 101 kPa), les sous-échantillons pour essai sont prélevés sur l'échantillon initial et extraits selon la procédure analytique spécifique. S'il faut des échantillons composites, des extraits d'échantillons individuels sont mélangés. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils. Les processus d'extraction et d'analyse subséquents doivent être adaptés aux molécules à doser.

Interférences

Les échantillons pour essai peuvent être prélevés et extraits *in situ* à condition de disposer des dispositifs adéquats. Il convient de prendre des précautions pour éviter toute contamination du liquide d'extraction. Ceci doit être contrôlé par des essais à blanc soumis aux mêmes procédures que les échantillons.

D/ NF/ISO 10382 (mars 2003) : Qualité du sol - Dosage des pesticides organochlorés et des bi-phényles polychlorés - Méthode par chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons.

Domaine d'application

La méthode est utilisée pour déterminer une liste de 19 pesticides organochlorés, dont l'hexachlorobenzène, et de 7 congénères de PCB dans les sols. La limite de quantification, dépendante de la matrice, est de 0,4 mg.kg⁻¹ sur les sols et 0,5 mg.kg⁻¹ sur les sédiments.

HEXACHLOROBENZÈNE

Principe

Après prétraitement, l'échantillon est extrait avec un hydrocarbure. L'extrait est concentré puis purifié à travers une colonne remplie d'alumine afin d'éliminer les composés polaires. L'éluat est concentré, puis le soufre élémentaire est retiré par un traitement au sulfite de tétrabutylammonium. Une séparation fractionnée sur colonne de gel de silice permet d'éliminer les PCB et les pesticides organochlorés moins polaires.

L'extrait purifié est ensuite analysé par chromatographie en phase gazeuse équipé d'un détecteur à capture d'électrons ECD.

Interférences

Les interférences sont essentiellement dues lors de l'étape de préparation à des contaminations par des flacons non adaptés ou à des contaminations croisées au laboratoire. Les phtalates ont une réponse importante sur le détecteur ECD. Ils peuvent être éliminés lors de la purification par élution fractionnée sur colonne de gel de silice.

E/ EPA METHOD 1625 - Révision B : Composés organiques semi volatils par CG-SM en présence d'isotope (Méthodes pour l'analyse chimique organique des hydrocarbures chlorés des effluents urbains et industriels - partie 136 - annexe A).

Domaine d'application

La méthode EPA 1625 est utilisée pour analyser une liste de composés organiques semi-volatils, dont l'hexachlorobenzène, dans des échantillons d'eaux résiduaires urbaines ou industrielles. La limite de détection est de 10 µg/L.

Principe

En présence d'hexachlorobenzène marqué au carbone $^{13}\text{C}_6$, un litre d'eau est extrait par du chlorure de méthylène, à pH neutre puis à pH acide, par extraction en continu. L'extrait est ensuite séché sur du sulfate de sodium anhydre puis concentré. L'analyse est réalisée par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse. L'identification des composés est réalisée sur la base de la comparaison de leurs temps de rétention avec ceux de composés de référence. La quantification est réalisée par extraction d'ions, cette méthode fait intervenir les rapports isotopiques de la réponse du pic correspondant à l'hexachlorobenzène à celle du pic correspondant à son équivalent marqué $^{13}\text{C}_6$.

HEXACHLOROBENZÈNE

Interférences

Des interférences peuvent être liées aux réactifs, aux solvants ou à la verrerie, occasionnant des artéfacts ou un niveau de ligne de base important aboutissant à des erreurs d'interprétation de spectre et d'intégration du signal.

On démontrera que la chaîne analytique est exempte de toute pollution par la réalisation d'un essai à blanc et cela à chaque fois que le laboratoire sera amené à changer de lot de réactif et/ou de solvant. La verrerie et tout réactif le supportant seront conditionnés au four à une température supérieure à 400°C.

F/ EPA METHOD 612 : Hydrocarbures chlorés (Méthodes pour l'analyse chimique organique des hydrocarbures chlorés des effluents urbains et industriels - partie 136 - annexe A).

Domaine d'application

La méthode EPA 612 est utilisée pour déterminer une liste de 9 hydrocarbures chlorés, dont l'hexachlorobenzène, dans des échantillons d'eaux résiduelles urbaines ou industrielles. La limite de détection est de 50 ng/L.

Principe

Un litre d'eau est extrait en ampoule par du chlorure de méthylène (2 x 60 mL). On remplace ensuite ce solvant par de l'hexane, et l'analyse est réalisée par chromatographie en phase gazeuse sur colonne remplie avec détecteur ECD. L'identification des composés est réalisée sur la base de la comparaison de leurs temps de rétention avec ceux de composés de référence ; la quantification est réalisée en comparant la réponse du pic correspondant au temps de rétention de l'hexachlorobenzène avec celui d'une solution étalon. Ceci nécessite la réalisation d'une courbe d'étalonnage à cinq points en présence d'un étalon interne.

Interférences

En plus des interférents classiques, composés de temps de rétention similaire et pollution croisée avec d'autres échantillons ou des réactifs lors des phases de préparation, les phtalates ont une réponse importante sur le détecteur cité. Ils peuvent être éliminés par purification par élution fractionnée sur colonne de FLORISIL® : les composés présents dans l'extrait sont fixés sur la colonne, et l'hexachlorobenzène est élué à l'aide d'éther de pétrole.

Il convient donc de confirmer la présence de l'hexachlorobenzène, soit par l'utilisation de colonnes de polarités différentes en détection ECD, soit par une identification par spectrométrie de masse.

HEXACHLOROBENZÈNE

G/ EPA METHOD 8081B (2000) : Pesticides organochlorés par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à capture d'électrons.

Domaine d'application

La méthode EPA 8081 est préconisée pour analyser 28 pesticides organochlorés, dont l'hexachlorobenzène, dans des échantillons d'eau ou dans des matrices solides.

Principe

L'extraction est en général réalisée à l'aide d'un solvant, à pH neutre,

1. sur les eaux à l'aide de chlorure de méthylène :

- EPA METHOD 3510 : extraction liquide/liquide en ampoule,
- EPA METHOD 3520 : extraction liquide/liquide à l'aide d'un système en continu,

et

2. sur les solides :

- EPA METHOD 3535 : extraction sur phase solide à l'aide d'un système SPE (Solid phase extraction),
- EPA METHOD 3540 : extraction au Soxhlet à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1),
- EPA METHOD 3541 : extraction automatisée au Soxhlet à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1),
- EPA METHOD 3545 : extraction automatisée par un solvant sous pression PFE (pressurized fluid extraction) à l'aide du système DIONEX ASE[®] (Accelerated solvent extractor) à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1) ou d'un mélange chlorure de méthylène/acétone (1:1),
- EPA METHOD 3550 : extraction au bain à ultrasons à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1).

Elle est généralement suivie d'une purification sur colonne de FLORISIL[®] (EPA METHOD 3620) ou de gel de silice (EPA METHOD 3630).

Après purification, les extraits sont analysés par chromatographie en phase gazeuse, colonne capillaire ou macrobore, avec détection ECD et/ou ELCD (détecteur à conductivité électrolytique). La méthode décrit l'option « double-colonne » pour l'identification des composés, dans laquelle deux colonnes de polarité différente sont reliées à un même injecteur.

HEXACHLOROBENZÈNE

Interférences

En plus des interférents classiques, composés de temps de rétention similaire et pollution croisée avec d'autres échantillons ou des réactifs lors des phases de préparation, les phtalates ont une réponse importante sur les détecteurs cités. Ils peuvent être éliminés par purification par perméation de gel (méthode EPA 3640) ou par élution fractionnée sur colonne de gel de silice (méthode EPA 3660).

La présence de composés soufrés dans les échantillons analytiques conduit à une interférence : il convient de les éliminer en utilisant la méthode EPA 3660 (élimination des composés soufrés selon deux techniques : utilisation de cuivre en poudre ou de sulfite de tétrabutylamonium).

Il convient donc de confirmer la présence de l'hexachlorobenzène, soit par l'utilisation de colonnes de polarités différentes en détection ECD, soit par une identification par spectrométrie de masse.

H/ EPA METHOD 8270D (1998) : composés organiques semi-volatils par GC/MS

Domaine d'application

La méthode EPA 8270 est utilisée pour déterminer une liste de composés organiques semi-volatils, dont l'hexachlorobenzène, dans des échantillons d'eau ou dans des matrices solides, sols, déchets et supports de prélèvement d'air. La limite de quantification de l'hexachlorobenzène seul est de 660 µg/kg (masse sèche) dans les sols et les sédiments, de 10 µg/L dans les eaux de ressources.

Principe

L'extraction est réalisée au solvant, en général à l'aide de chlorure de méthylène,

1. sur des eaux à pH neutre :

- EPA METHOD 3510 : extraction liquide/liquide en ampoule,
- EPA METHOD 3520 : extraction liquide/liquide à l'aide d'un système en continu,
- EPA METHOD 3535 : extraction sur phase solide ou SPE,

ou

2. sur des solides :

- EPA METHOD 3540 : extraction au Soxhlet à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1),
- EPA METHOD 3541 : extraction automatisée au Soxhlet à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1),

HEXACHLOROBENZÈNE

- EPA METHOD 3545 : extraction par solvant pressurisé,
- EPA METHOD 3550 : extraction au bain à ultrasons à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1),
- EPA METHOD 3580 : dilution des rejets (rejets non miscibles à l'eau).

Elle est généralement suivie d'une purification sur colonne de FLORISIL® (EPA METHOD 3620) ou de gel de silice (EPA METHOD 3630).

Les extraits sont analysés par chromatographie en phase gazeuse, colonne capillaire, avec détection SM. L'identification des composés est réalisée sur la base de la comparaison de leur spectre de masse en impact électronique avec celui de composés de référence ; la quantification est réalisée en comparant la réponse du pic de plus grande intensité avec celui d'une solution étalon. Ceci nécessite la réalisation d'une courbe d'étalonnage à cinq points en présence d'un étalon interne.

Interférences

En plus des interférents classiques, composés de temps de rétention similaire et pollution croisée avec d'autres échantillons ou des réactifs lors des phases de préparation, les phtalates ont une réponse importante sur le détecteur cité. Ils peuvent être éliminés par purification par perméation de gel (méthode EPA 3640) ou par élution fractionnée sur colonne de gel de silice (méthode EPA 3660).

I/ EPA METHOD 0010 (Septembre 1986) : Train de prélèvement (Méthode 5 modifiée).

Domaine d'application

La méthode EPA 0010 décrit une méthode de prélèvement d'échantillons gazeux et particulaires lors de l'émission de rejets aériens, par l'intermédiaire d'un train de prélèvement.

Principe

Le prélèvement est réalisé par pompage de l'air rejeté à l'aide d'une canne chauffée. Le train de prélèvement comporte une série de pièges : un filtre pour le piégeage de la phase particulaire, d'un piège froid pour récupérer les condensats, de barboteurs d'eau et d'un adsorbant (résine XAD₂) pour le piégeage des composés semi-volatils.

Le filtre et la résine XAD₂ sont extraits simultanément au Soxhlet par du dichlorométhane ; les condensats et les solutions de piégeage issus des barboteurs sont extraits par extraction

HEXACHLOROBENZÈNE

liquide/liquide par du dichlorométhane. Les solvants de rinçage du système de prélèvement (dichlorométhane et méthanol) sont lavés à l'eau. Ces extractions sont réalisées en présence d'un traceur destiné à vérifier le bilan massique de chaque opération. Les extraits sont séchés sur sulfate de sodium, concentrés au Kuderna-Danish puis réunis en un seul extrait final. L'analyse est réalisée par chromatographie gazeuse avec détection par spectrométrie de masse selon la méthode EPA 8270D.

Interférences

Les trois principales causes d'interférences (pouvant occasionner des biais sur les résultats) sont : la stabilité des composés extraits dans le dichlorométhane, la formation, en présence d'humidité, de sels organiques solubles dans l'eau retenus sur la résine XAD2 et le rendement d'extraction des composés solubles dans l'eau.

Ces méthodes complexes exigent un personnel expérimenté, pouvant justifier d'une pratique régulière de ce type de procédures pour attester la validité des résultats.

J/ EPA METHOD 505 : pesticides organochlorés et PCB (produits commerciaux) dans l'eau par microextraction et chromatographie en phase gazeuse.

Domaine d'application

La méthode EPA 505 est utilisée pour l'analyse de 18 pesticides organohalogénés, dont l'hexachlorobenzène, et de 7 mélanges de PCB dans des échantillons d'eaux de boissons et d'eaux destinées à la boisson et d'eaux brutes. Cette méthode peut être appliquée aux eaux de surface et de distribution. La limite de détection est de 7 ng/L.

Principe

L'extraction d'une aliquote d'eau est réalisée en flacon par de l'hexane. L'extrait hexane est analysé par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur ECD.

L'identification du composé est réalisée sur la base de la comparaison du temps de rétention avec celui du composé de référence. La quantification est réalisée en comparant la réponse du pic correspondant au temps de rétention de l'hexachlorobenzène avec celui d'une solution étalon.

La présence de l'hexachlorobenzène sera confirmée, soit par l'utilisation de colonnes de polarités différentes en détection ECD, soit par une identification par spectrométrie de masse.

HEXACHLOROBENZÈNE

Interférences

Des interférents dont le temps de rétention est similaire à celui de l'hexachlorobenzène peuvent fausser les résultats. Ils peuvent provenir de pollution croisée avec d'autres échantillons, de réactifs ou de solvants lors des phases de préparation, de la verrerie utilisée.

Il est recommandé de conditionner la verrerie et de purifier l'extrait hexane en fonction de la nature de l'impureté.

K/ EPA METHOD 508.1 : pesticides chlorés, herbicides et pesticides organochlorés dans l'eau par extraction liquide-solide et chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons.

Domaine d'application

La méthode EPA 508.1 revendique une liste de 29 pesticides chlorés, 3 herbicides et 4 composés organohalogénés dont l'hexachlorobenzène dans des échantillons d'eaux potables, d'eaux destinées à la boisson aux différents stades de son traitement et dans les eaux de nappes phréatiques. La limite de détection est de 1 ng/L.

Un litre d'eau est extrait en phase solide (en présence d'un traceur, le 4,4'-dibromodiphényl), soit sur disque imprégné de silice greffée par des groupements octadécyle soit sur cartouche de silice ou autre support inorganique inerte et greffé par des groupements octadécyle. Les solvants d'élution sont l'acétate d'éthyle et le dichlorométhane, utilisés successivement. L'extrait est ensuite séché sur sulfate de sodium anhydre puis concentré sous flux d'azote, il est repris par de l'acétate d'éthyle. L'extrait est analysé par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur ECD.

L'identification du composé est réalisée sur la base de la comparaison du temps de rétention avec celui du composé de référence. La quantification est réalisée en comparant la réponse du pic correspondant au temps de rétention de l'hexachlorobenzène avec celui d'une solution étalon.

La présence de l'hexachlorobenzène sera confirmée, soit par l'utilisation de colonnes de polarités différentes en détection ECD, soit par une identification par la spectrométrie de masse.

Interférences

Des interférents dont le temps de rétention est similaire à celui de l'hexachlorobenzène peuvent fausser les résultats. Leurs provenances est variée : elle peut être de pollution croisée avec d'autres échantillons, de réactifs ou de solvants lors des phases de préparation, de la verrerie utilisée.

HEXACHLOROBENZÈNE

Une mise en garde particulière est faite sur la contamination provenant de l'analyse d'échantillons fortement concentrés. On s'assurera par l'analyse d'un blanc de solvant que l'appareillage analytique ne présente pas de contamination rémanente conduisant à un effet mémoire.

L'hexachlorobenzène est oxydé par le chlore : pour palier à cette dégradation on ajoutera du thiosulfate de sodium au moment du prélèvement et, seulement après cet ajout, on ajustera à un pH ≤ 2 à l'aide d'acide chlorhydrique.

L/ EPA METHOD 525.2 : composés organiques dans l'eau par extraction liquide-solide et chromatographie en phase gazeuse avec détection spectrométrie de masse.

La méthode EPA525.2 est identique à méthode EPA508.1 exceptée la détection qui est réalisée par spectrométrie de masse. La limite de quantification dans ce cas est de 130 ng/L.

M/ EPA METHOD 508 : pesticides chlorés dans l'eau par extraction liquide-liquide et chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons.

Domaine d'application

La méthode EPA 508 est utilisée pour analyser certains pesticides chlorés dont l'hexachlorobenzène, elle s'applique aux eaux de boissons et aux eaux de ressource issues des nappes phréatiques. La limite de détection est de 14 ng/L.

Principe

Le principe d'extraction est comparable à celui de la méthode EPA 608, l'extrait final est repris dans le méthyl tert-butyléther (MTBE).

L'extrait obtenu est analysé par chromatographie gazeuse avec détection par capture d'électrons.

L'identification du composé est réalisée sur la base de la comparaison du temps de rétention avec celui du composé de référence. La quantification est réalisée en comparant la réponse du pic correspondant au temps de rétention de l'hexachlorobenzène avec celui d'une solution étalon.

Le recours à l'analyse de l'extrait sur une colonne de polarité différente ou par détection par spectrométrie de masse peut être nécessaire dans le cas de variation des temps de rétention jugée trop importante par le laboratoire.

HEXACHLOROBENZÈNE

L'extrait obtenu peut être également analysé selon les méthodes EPA 608, EPA 505, EPA 508.1 ou EPA 525.2.

Interférences

Des interférents dont le temps de rétention est similaire à celui de l'hexachlorobenzène peuvent fausser les résultats. Ils peuvent provenir de pollution croisée avec d'autres échantillons, de réactifs ou de solvants lors des phases de préparation, de la verrerie utilisée. Une mise en garde particulière est faite sur la contamination provenant de l'analyse d'échantillon fortement concentré. On s'assurera par l'analyse d'un blanc de solvant que l'appareillage analytique ne présente pas de contamination rémanente conduisant à un effet mémoire.

En plus des interférents classiques, les phtalates ont une réponse importante sur le détecteur cité. Leur présence peut être minimisée en proscrivant l'utilisation de matériaux plastiques dans le laboratoire. Par ailleurs, les phtalates peuvent être éliminés par purification.

Le laboratoire est tenu de confirmer la présence d'hexachlorobenzène par l'analyse sur une colonne de polarité différente ou par un détecteur dont le principe physique ou chimique est différent du détecteur à capture d'électrons.

6.3.2 Autres méthodes

N/ EPA METHOD 625 : composés basiques/neutres et acides (EPA SW-846 révision 3, 1996) : méthodes d'essais pour l'évaluation des rejets condensés - méthodes physico-chimiques, chapitre 4 : analyses organiques.

Domaine d'application

La méthode EPA 625 est une méthode très large qui permet l'analyse de 19 pesticides organochlorés, et de 7 mélanges de PCB (composés basiques et neutres) et de 11 phénols et chlorophénols (composés acides) dans des échantillons d'eaux résiduelles urbaines ou industrielles.

Principe

Un litre d'eau est extrait en ampoule par du chlorure de méthylène, de manière séquentielle après différents ajustements de pH. Après concentration, l'analyse est réalisée par chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse. L'identification des composés est réalisée sur la base de leurs fragments caractéristiques en

HEXACHLOROBENZÈNE

impact électronique ; la quantification est réalisée en congénères. Ceci nécessite la réalisation d'une courbe d'étalonnage à cinq points en présence d'un étalon interne.

Interférences

En plus des interférents classiques, pollution croisée avec d'autres échantillons ou des réactifs lors des phases de préparation, les phtalates ont une réponse importante sur le détecteur cité. L'usage de l'ionisation chimique est encouragé en plus de la technique de fractionnement par impact électronique.

6.3.3 Tableau de synthèse

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

7. BIBLIOGRAPHIE

Abernethy S., Bobra A.M., Shiu W.Y., Wells P. G. and Mackay D. (1986) - Acute lethal toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to 2 planktonic crustaceans: The key role of organism-water partitioning. *Aquatic Toxicol*, **8**, 163-174.

Ahmad N., Benoit D., Brooke L., Call D., Carlson A., Defoe D., Huot J., Moriarity A., Richter J., Shubat P., Veith G., and Wallbridge C.(1984) - Aquatic toxicity tests to characterize the hazard of volatile organic chemicals in water: A toxicity data summary, Parts I and II. Environmental Research Laboratory EPA 600/3-84-009 (Duluth, Minnesota).

Alberti J. (1983) - Organic contaminants in river sediments. Vom Wasser, vol 61, pp. 149-154.

Albro P.W. and Thomas R. (1974) - Intestinal absorption of hexachlorobenzene and hexachlorocyclohexane isomers in rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, **12**, 289-294.

Alvarez L., Randi A., Alvarez P., Piroli G., Chamson-Reig A., Lux-Lanso V. and Kleiman de Pisarev D. (2000) - Reproductive effects of hexachlorobenzene in female rats. *J Appl Toxicol*, **20**, 81-87.

HEXACHLOROBENZÈNE

Anderson R.S., Giam C.S., Ray L.E. and Tripp M.R. (1981) - Effects of environmental pollutants on immunological competency of the clam *Mercebaria mercenaria*: impaired bacterial clearance. *Aquatic Toxicol.*, **1**, 187-195.

Ando M., Hirano S. and Itoh Y. (1985) - Transfert of hexachlorobenzene (HCB) from mother to new-born baby through placenta and milk. *Arch Toxicol*, **56**, 195-200.

Andrews J.E. and Courtney K.D. (1986) Hexachlorobenzene-induced renal maldevelopment in CD-1 mice and CD rats. vol, In: *Hexachlorobenzene: Proceedings of an International Symposium (IARC Scientific publications N° 77)*, C. R. a. C. Morris, J.R.P. Eds, 381-391.

Andrews J.E., Courtney K.D., Stead A.G. and Donaldson W.E. (1989) - Hexachlorobenzene-induced hyperparathyroidism and osteosclerosis in rats. *Fundam Appl Toxicol*, **12**, 242-251.

Andrews J.E., Jackson L.D., Stead A.G. and Donaldson W.E. (1990) - Morphometric analysis of osteosclerotic bone resulting from hexachlorobenzene exposure. *J Toxicol Environ Health*, **31**, 193-201.

Arnold D.L. and Krewski D. (1988) - Long-term toxicity of hexachlorobenzene (letter to the editor). *Food Chem Toxicol*, **26**, 169-174.

Arnold D.L., Moodie C.A., Charbonneau S.M., Grice H.C., McGuire P.F., Bryce F.R., Collins B.T., Zawidzka Z.Z., Krewski D.R., Nera E.A. and Munro C.I. (1985) - Long-term toxicity of hexachlorobenzene in the rat and the effect of dietary vitamin A. *Food Chem Toxicol*, **23**, 9, 779-793.

Aronson K.J., Miller A.B., Woolcott C.G., Sterns E.E., McCready D.R., Lickley L.A., Fish E.B., Hiraki G.Y., Holloway C., Ross T., Hanna W.H., Sen Gupta S.K. and Weber J.P. (2000) - Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **9**, 55-63.

ATSDR (2002) - Toxicological profiles for hexachlorobenzene. 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>.

Autenrieth R.L. and DePinto J. V. (1991) - Desorption of chlorinated hydrocarbons from phytoplankton. *Environ Toxicol Chem.*, **10**, 857-872.

Avrahami M. and Steele R. T. (1972) - Hexachlorobenzene. II. Residues in laying pullets fed HCB in their diet and the effect on egg production, egg hatchability, and on chickens. *New Zealand J Agr Res.*, **15**, 482-488.

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 en milieu. Report 711 701 025.

HEXACHLOROBENZÈNE

Babineau K.A., Singh A., Jarrell J.F. and al e. (1991) - Surface epithelium of the ovary following oral administration of hexachlorobenzene to the monkey. *J Submicrosc Cytol Pathol*, **23**, 457-464.

Bailey J., Knauf V., Mueller W. and Hobson W. (1980) - Transfer of hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls to nursing infant rhesus monkeys: enhanced toxicity. *Environ Res*, **21**, 190-196.

Bailey R.E. (1998) - Global hexachlorobenzene Emissions Report to the Chlorine Chemistry Council. Chemical Manufacturers Association.

Ballhorn L. (1984) Semistatischer Fischttest cité par le BUA 1993.

Ballschmiter K. (1992) - Abbauverhalten von Hexachlorobenzol in der Atmosphäre, cité par le BUA (1993).

Barber T.R. Fuchsman P.C., Chappie D.C., Sferra J.C., Sheehan P.J., (1997) - Toxicity of hexachlorobenzene to *hyella azteca* and *chironocus tentas* in spiked sediment bioassays. *Environ Toxicol Chem*, **14**, 503-511.

Barnett J.B., Barfield L., Walls R., Joyner R., Owens R. and Soderberg L.S. (1987) - The effect of *in utero* exposure to hexachlorobenzene on the developing immune response of BALB/c mice. *Toxicol Lett*, **39**, 263-274.

Baturo W. Lagadic L., Caquet T., (1995) - Growth, fecundity and glycogen utilisation in *Lymnaea palustris* exposed to atrazine and hexachlorobenzene in freshwater mesocosms. *Environ Toxicol Chem.*, **14**, 503-511.

Bauer I. Weigelt.S., Ernst.W. (1989) - Biotransformation of hexachlorobenzene in the blue mussel (*Mytilus edulis*). *Chemosphere*, **19**, 1701-1707.

Beck J. and Hansen K. E. (1974) - The degradation of quintozene, pentachlorobenzene, hexachlorobenzene and pentachloroaniline in soil. *Pestic Sci*, **5**, 41-48.

Biggs D.C., Rowland R.G., and Wurster C.F. (1979) - Effects of trichroethylene, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls on the growth and cell size of marine phytoplankton. *Bull Environ Contam Toxicol.*, **21**, 196-201.

Blanchard M., Teil .M.J., Carru A. M., Chesterikoff A., Chevreuil M., (1997) - Organochloride distribution and monoorthosubstitut PCB pattern in the roach (*Rutilus rutilus*) from the river Seine. *Wat. Res*, **31**, 6, 1455-1461.

Bleavins M.R., Bursian S.J., Brewster J.S. and Aulerich R.J. (1984) - Effects of dietary hexachlorobenzene exposure on regional brain biogenic amine concentrations in mink and European ferrets. *J Toxicol Environ Health*, **14**, 363-377.

Boese B.L., Winsor M., Lee II H., Specht D. T., Rukavina K. C., (1990) - Depuration kinetics of hexachlorobenzene in the clam, *Macoma nasuta*. *Comp Biochem Physiol, Comp Pharmacol Toxicol*, **96**, C, 327-331.

HEXACHLOROBENZÈNE

Bonnomet V. (2003) - cité par Environmental Quality Standards (2005).

Booth N.H. and McDowell J.R. (1975) - Toxicity of hexachlorobenzene and associated residues in edible animal tissues. *J Am Vet Med Assoc*, **166**, 591-595.

Bourque A.C., Singh A., Lakhanpal N. and al. (1995) - Ultrastructural changes in ovarian follicles of monkeys administered hexachlorobenzene. *Am J Vet Res*, **56**, 12, 1673-1677.

Braune B. M. and Norstrom R. J. (1989) - Dynamics of organochlorine compounds in herring gulls: III Tissue distribution and bioaccumulation in Lake Ontario gulls. *Environ Toxicol Chem*, **8**, 957-968.

Brown S. L., Chan F.Y., Jones J. L., Liu D. H., McCaleb K. E., Mill T., Sapios K.N. and Schendel D. E. (1975) - Research program on hazard priority ranking of manufactured chemicals: Phase II, Final report; Chemicals 1-20, Chemicals. Stanford Research Institute. (Menlo Park, California, USA). 21-40.

BUA (1994) - Hexachlorobenzene. German chemicals Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environment Relevance). Stuttgart, S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. BUA report 119.p257-

Burns J.E. and Miller F.M. (1975) - Hexachlorobenzene contamination: its effects in a Louisiana population. *Arch Environ Health*, **30**, 44-48.

Cabral J. R., Shubik P., Mollner T. and Raitano F. (1977) - Carcinogenic activity of hexachlorobenzene in hamsters. *Nature*, **269**, 510-511.

Cabral J.R., Shubik P. (1986) Carcinogenic activity of hexachlorobenzene in mice and hamster, *In: hexachlorobenzene: Proceedings of an international Symposium*, Morris C.R. et Cabral J.R.P. eds. **77** 411-416.

Cabral J.R.P., Mollner T., Raitano F. and Shubik P. (1979) - Carcinogenesis of hexachlorobenzene in mice. *Int J Cancer*, **23**, 47-51.

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

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

Cam C. and Nigogosyan G. (1963) - Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to hexachlorobenzene: report of 348 cases caused by this fungicide. *J Am Med Assoc*, **183**, 88-91.

Cam C. (1960) - A new epidemic dermatosis of children. *Ann Dermatol Syph*, **87**, 393-397.

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

HEXACHLOROBENZÈNE

Caspers N., Hartmann P., Kanne R. and Knoop G. (1993) - Problematik des Konzeptes bei der Festlegung von Zielvorgaben für Oberflächengewässer am Beispiel von Trichlorethen und Hexachlorbenzol. *BLAK QZ Qualitätsziele*, 5 UWSF, 5, 265-270.

CE (1996) - Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances. European Commission. Luxembourg. (Parts I, II, III and IV)

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

Chevreuil M. G.M., Teil M. J., Chesterikoff A., (1996) - Occurrence of organochlorines (PCBs, pesticides) and herbicides (triazines, phenylureas) in the atmosphere and in the fallout from urban and rural stations of Paris area. *Sci Total Environ*, 182, 25-37.

CITI (1992) - Biodegradation and Bioaccumulation: Data of Existing Chemicals Based on the CSDL Japan. *Chemicals Inspection and Testing Institute (Japan)*.

Cabral J.R., Shubik P., Mollner T. and Raitano F. (1977) - Carcinogenic activity of hexachlorobenzene in hamsters. *Nature*, 269, 510-511.

Courtney K.D., Copeland M.F. and Robbins A. (1976) - The effects of pentachloronitrobenzene, hexachlorobenzene, and related compounds on fetal development. *Toxicol Appl Pharmacol*, 35, 239-256.

Courtney K.D. and Andrews J.E. (1985) - Neonatal and maternal body burdens of hexachlorobenzene (HCB) in mice: gestational exposure and lactation transfer. *Fund Appl Toxicol*, 5, 265-277.

Courtney K. D., Andrews J.E. and Svendsgaard D. J. (1979) - Hexachlorobenzene (HCB) deposition in maternal and fetal tissues of rat and mouse: 1. Chemical quantification of HCB in tissues. *Environ Res*, 19, 1-13.

Courtney K.D., Andrews J.E., Grady M.A. and Ebron M.T. (1984) - Postnatal effects of hexachlorobenzene (HCB) on cardiac lactic dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK) isoenzymes in CD-1 mice. *Toxicol Lett*, 22, 223-228.

Craan A. and Haines D. (1998) - Twenty-five years of surveillance for contaminants in human breast milk. *Arch Environ Contam Toxicol*, 35, 702-710.

HEXACHLOROBENZÈNE

Cripps D.J., Gocmen A. and Peters H.A. (1980) - Porphyrria turcica. Twenty years after hexachlorobenzene intoxication. *Arch Dermatol*, **116**, 46-50.

Cripps D.J., Peters H.A., Gocmen A. and Dogramaci I. (1984) - Porphyrria turcica due to hexachlorobenzene: a 20 to 30 year follow-up study on 204 patients. *Br J Dermatol*, **111**, 413-422.

Czaja K., Ludwicki J.K., Goralczyk K. and et al. (1997) - Organochlorine pesticides, HCB, and PCBs in human milk in Poland. *Bull Environ Contam Toxicol*, **58**, 5, 769-775.

Davis M. Morgan B.C. (1986) Hexachlorobenzene in hazardous waste sites. - IARC Science publication, **77**, 23-30.

De Bruijn J. Crommentuijn K., van Leeuwen E. and van de Plassche E. J., (1999) - Environmental risk limits in The Netherlands. Parts I-III, Appendix A - Section on hexachlorobenzene & data. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM) Report No. 601 640 001 (Bilthoven, Netherlands.).

De Matteis F., Prior B.E. and Rimington C. (1961) - Nervous and biochemical disturbances following hexachlorobenzene intoxication. *Nature*, **191**, 363-366.

Debets F.M.H., and Strik J.J.T.W.A. (1979) - An approach to elucidate the mechanisms of hexachlorobenzene-induced hepatic porphyria, as a model for the hepatotoxicity of polyhalogenated aromatic compounds (AHH's). In: *Chemical porphyria in man*. J.J.T.W.A. Strik and J.H. Kosman eds. Elsevier/North Holland Biomedical Press (Amsterdam) - pp181-205

den Besten C., Bennik M.H.J., van Iersel M., Peters M.A., Teunis C. and van Bladeren P.J. (1994) - Comparison of the urinary metabolite profiles of hexachlorobenzene and pentachlorobenzene in the rat. *Chem Biol Interact*, **90**, 121-137.

den Tonkelaar E.M., Verchueren H.G., Bankovska J., de Vries T., Kroes R. and van Esch G.J. (1978) - Hexachlorobenzene toxicity in pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*, **43**, 137-145.

Dewailly E., Ayotte P., Bruneau S., Gingras S., Bellels-Isles M. and Roy R. (2000) - Susceptibility to infections and immune status to Inuit infants exposed to organochlorines. *Environ Health Perspectives*, **108**, 205-211.

Dewailly E., Dodin S., Verreault R., Ayotte P., Sauvé L., Morin J. and Brisson J. (1994) - High organochlorine body burden in women with oestrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, **86**, 232-234.

Dogramaci I. (1964) - Porphyrrias and porphyrin metabolism with special reference to porphyria in childhood. *Adv Pediatr*, **13**, 11-63.

Dorgan J.F., Brock J.W., Rothman N., Needham L.L., Miller R., Stephenson H.E., Schussler N. and Taylor P.R. (1999) - Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control*, **10**, 1-11.

HEXACHLOROBENZÈNE

Doss M., Schermuly E. and Koss G. (1976) - Hexachlorobenzene porphyria in rats as a model for human chronic hepatic porphyrias. *Ann Clin Res*, **8**, 171-181.

Engst R., Macholz R.M. and Kujawa M. (1976) - The metabolism of hexachlorobenzene (HCB) in rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, **16**, 248-252.

Environmental Quality Standards (2005) - Priority substance No. 16 Hexachlorobenzene CAS-No. 118-74-1. Substance Data Sheet. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive, Final version (Brussels), p. 15.

Ertürk E., Lambrecht R.W., Peters H.A., Cripps D.J., Gocmen A., Morris C.R. and Bryan G.T. (1986) Oncogenicity of hexachlorobenzene. vol 77, *In: Hexachlorobenzene: Proceedings of an International Symposium*, C. R. Morris and J. R. P. Cabral Eds, 417-423.

EURO CHLOR (2002) - Hexachlorobenzene (HCB). Risk Assessment for the Marine Environment. OSPARCOM Region: North Sea.

EURO CHLOR (2005) Hexachlorobenzene. Sources, environmental fate and risk characterisation. eurochlor@cefic.be.

Falck J.J., Ricci A., Wolff M.S., Godbold J. and Deckers P. (1992) - Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health*, **47**, 143-146.

FAO (2000) - Evaluation de la contamination des sols. *Manuel de référence, Doc. de terrain GCP/INT/650/NET*, **8**, 215 pp.

Figueroa I. Simmons M.S., (1991) - Structure Activity Relationships of Chlorobenzenes Using DNA Measurement as a Toxicity Parameter in Algae. *Environ Toxicol Chem*, **10**, 323-329.

Foster W.G., Jarrell J.F., Younglai E.V., Wade M.G., Arnold D.L. and Jordon S. (1996) - An overview of some reproductive toxicology studies conducted at Health Canada. *Toxicol Ind Health*, **12**, 447-459.

Foster W.G., Pentick J.A., McMahon A. and Lecavalier P.R. (1992a) - Ovarian toxicity of hexachlorobenzene (HCB) in the superovulated female rat. *J Biochem Toxicol*, **7**, 1-4.

Foster W.G., McMahon A., Villeneuve D.C. and Jarrell J.F. (1992b) - Hexachlorobenzene (HCB) suppresses circulating progesterone concentrations during the luteal phase in the cynomolgus monkey. *J Appl Toxicol*, **12**, 13-17.

Foster W.G., McMahon A., Younglai E.V., Jarrell J.F. and Lecavalier P. (1995b) - Alterations in circulating ovarian steroids in hexachlorobenzene-exposed monkeys. *Reprod Toxicol*, **9**, 6, 541-548.

Foster W.G., Mertineit C., Yagminas A., McMahon A. and Lecavalier P. (1995a) - The effects of hexachlorobenzene on circulating levels of adrenal steroids in the ovariectomized rat. *J Biochem Toxicol*, **10**, 129-135.

HEXACHLOROBENZÈNE

Foster W.G., Pentick J.A., McMahon A. and Lecavalier P.R. (1993) - Body distribution and endocrine toxicity of hexachlorobenzene (HCB) in the female rat. *J Appl Toxicol*, **13**, 79-83.

Freitag D. Geyer.H., Klein W., Kraus A. G., Lahaniatis E. and Korte F., (1979) - An approach for comparative screening of the environmental behaviour of chemicals. *Ecotoxicol Environ Saf*, **3**, 144-151.

Freitag D. Geyer.H., Kraus A., Viswanathan R., Kotzias D., Attar A., Klein W. and Korte F., (1982) - Ecotoxicological profile analysis. VII. Screening chemicals for their environmental behavior by comparative evaluation. *Ecotoxicol Environ Saf*, **6**, 60-81.

Frimmel F. et al. (2001) - Substance data sheet for Hexachlorbenzol. Ableitung von Qualitätszielen für Kandidatenstoffe der prioritären Liste für die EU-Wasserrahmenrichtlinie. Projektbericht zum Forschungsvorhaben.

Fuchsman P.C., Barber.T.R.,and.Sheehan.P.J. (1998) - Sediment Toxicity Evaluation for Hexachlorobenzene, Spiked Sediment Tests with *Leptocheirus plumulosus*, *Hyaella azteca* and *Chironomus tentans*. *Arch Environ Contam Toxicol*, **35**, 573-579.

Geike F. and Parasher C.D. (1976a) - Effect of hexachlorobenzene (HCB) on growth of *Tetrahymena pyriformis*. *Bull Environ Contam Toxicol*, **16**, 347-354.

Geike F. and Parasher C.V. (1976b) - Effect of hexachlorobenzene on some growth parameters of *Chlorella pyrenoidosa*. *Bull Environ Contam Toxicol*, **15**, 670-677.

Gerhard I., Daniel V., Link S., Monga B. and Runnebaum B. (1998) - Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ Health Perspectives*, **106**, 675-681.

Geyer H., Scheunert I., and Korte.F. (1985) - The effects of organic environmental chemicals on the growth of the alga *Scenedesmus subspicatus*: A contribution to environmental biology. *Chemosphere*, **14**, **9**, 1355-1369.

Giam C. S. M.H.E., Ray L. E. and Kira S., (1980) - Bioaccumulation of hexachlorobenzene in fillifish (*Fundulus similes*). *Bull Environ Contam Toxicol*. **25**, 891-897.

Gladen B.C., Monaghan S.C., Lukyanova E.M. and al. (1999) - Organochlorines in breast milk from two cities in Ukraine. *Environ Health Perspectives*, **107**, **6**, 459-462.

Gocmen A., Peters H.A., Cripps D.J., Bryan G.T. and Morris C.R. (1989) - Hexachlorobenzene episode in Turkey. *Biomed Environ Sci*, **2**, 36-43.

Goldey E.S. and Taylor D.H. (1992) - Developmental neurotoxicity following pre-mating maternal exposure to hexachlorobenzene in rats. *Neurotoxicol Toxicol*, **14**, 15-21.

Goldstein J.A., Freisen M., Scotti T.M., Hickman P., Hass J.R. and Bergman H. (1978) - Assessment of the contribution of chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans to hexachlorobenzene-induced toxicity, porphyria, changes in mixed function oxidases and histopathological changes. *Toxicol Appl Pharmacol*, **46**, 633-649.

HEXACHLOROBENZÈNE

E.J., Fleischman R.W., Luthra Y.K., Hagopian M., Baker J.R., Esber H. and Marcus W. (1977a) - Toxic effects of hexachlorobenzene after daily administration to beagle dogs for one year. *Toxicol Appl Pharmacol*, **40**, 227-239.

Grant D.L., Iverson F., Hatina G.V. and Villeneuve D.C. (1974) - Effects of hexachlorobenzene on liver porphyrin levels and microsomal enzymes in the rat. *Environ Physiol Biochem*, **4**, 159-165.

Grant D.L., Phillips W.E. and Hatina G.V. (1977) - Effect of hexachlorobenzene on reproduction in the rat. *Arch Environ Contam Toxicol*, **5**, 207-216.

Grimalt J.O., Sunyer J., Moreno V., Amaral O.C., Sala M., Rosell A., Anto J.M., Albaiges, J. (1994) - Risk excess of soft-tissue sarcoma and thyroid cancer in a community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with high hexachlorobenzene content. *Int J Cancer*, **56**, 200-203.

Guide de la chimie et des sciences de la vie(2006) - Guide de la chimie international et des Sciences de la Vie 2006, Ed Chimedit. Paris, 454.

Güttes S., Failing K., Neumann K., Kleinstejn J., Georgii S. and Brunn H. (1998) - Chloro-organic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch Environ Contam Toxicol*, **35**, 140-147.

Hahn M.E., Gasiewicz T.A., Linko P. and al (1988) - The role of the Ah locus in hexachlorobenzene-induced porphyria: studies in congenic C57BL/6J mice. *Biochem J*, **254**, 245-254.

Haider K. (1980) - Degradation of chlorinated aliphatic and aromatic compounds by aerobic and anaerobic soil microorganisms. *Forschungsbericht EUR 6388*,, 200-204.

HDU (1984) - Handbuch des umweltschutzes 16. Erg. Lfg., **8/84(s)**, 1-12.

Herrero C., Ozalla D., Sala M. and al. (1999) - Urinary porphyrin excretion in a human population highly exposed to hexachlorobenzene. *Arch Dermatol*, **135**, 400-404.

Hites R. A. (1997) - cité par R.E. Bailey, (Indiana University).

Hoppin J.A., Tolbert P.E., Holly E.A., brook J.W., Korrick S.A., Altshul L.M., Zhang R.H., Bracci P.M., Burse V.W. and Needham L.L. (2000) - Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **9**, 199-205.

Howard P. H. (1989) - Handbook of Environmental fate and exposure data for organic chemicals. Chelsea, Michigan, USA).

Howard P. H. (1991) - Handbook of Environmental Degradation Rates. Lewis.

HSDB (2005) - Hexachlorobenzene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

HEXACHLOROBENZÈNE

Hustert K., Mansour M., Parlar H. and Korte F., (1981) - The EPA test" - A method to determine the photochemical degradation of organic compounds in aqueous systems. *Chemosphere*, **10**, 995-998.

IARC (2001) - Hexachlorobenzene. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans. IARC, vol 79 - <http://www.inchem.org/>

Iatropoulos M.J., Bailey J., Adams H.P., Coulston F. and Hobson W. (1978) - Response of nursing infant rhesus to clophen A-30 or hexachlorobenzene given to their lacting mothers. *Environ Res*, **16**, 38-47.

Iatropoulos M.J., Hobson W., Knauf V. and Adams H.P. (1976) - Morphological effects of hexachlorobenzene toxicity in female rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*, **37**, 433-444.

INERIS (2005) - Etude bibliographique sur les polluants Organiques Persistants dans les déchets. DRC - 65672 -Desp - R01b.

Ingebrigtsen K. and Nafstad I. (1983) - Distribution and elimination of 14C-hexachlorobenzene after single oral exposure in the male rat. *Acta Pharmacol Toxicol*, **52**, 254-260.

INRS (2006) - Aide mémoire technique n° 984 - 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>

Isensee A R., Holden E.R., Woolson E. A. and Jones G. E. (1976) - Soil persistence and aquatic bioaccumulation potential of hexachlorobenzene (HCB). *J Agric Food Chem*, **24**, 1210-1214.

IUCLID (2000) - Hexachlorobenzene. European Commission - Chemicals Bureau. Year 2000-CD-ROM edition

Jacoff F.S., Hites R.A. (1986) Source assesment oh Hexachlorobenzene from the organic chemical manufacturing industry. In: *Hexachlorobenzene : Proceedings of an International Symposium*, Lyon, International Agency for Research on Cancer Eds, 31-37.

Jarrell J.F., Gocmen A., Foster W.G., Brant R., Chan S. and Sevic M. (1998) - Evaluation of reproductive outcomes in women inadvertently exposed to hexachlorobenzene in southeastern Turkey in the 1950s. *Reprod Toxicol*, **12**, 469-476.

Jarrell J.F., McMahon A., Villeneuve D., Franklin C., Singh A., Valli V.E. and Bartlet S. (1993) - Hexachlorobenzene toxicity in the monkey primordial germ cell without induced porphyria. *Reprod Toxicol*, **7**, 41-47.

JOCE (1996) - Commission Directive 96/54/EC, 22th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.

HEXACHLOROBENZÈNE

Johnson W. W. and Finley M. T. (1980) - Handbook of acute toxicity of chemicals to fish and aquatic invertebrates. Fish and Wildlife Service. US Dept. of the Interior - Washington (DC).

Kimbrough R.D. and Linder R.E. (1974) - The toxicity of technical hexachlorobenzene in the Sherman strain rat. A preliminary study. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, **8**, 653-664.

Kirk-Othmer (2004) -. Encyclopedia of Chemical Technology. New-York, John Wiley and Sons. 5th, **6**, p 214.

Kitchin K.T., Linder R.E., Scotti T.M., Walsh D., Curley A.O. and Svendsgaard D. (1982) - Offspring mortality and maternal lung pathology in female rats fed hexachlorobenzene. *Toxicology*, **23**, 33-39.

Kleiman de Pisarev D.L., Rios de Molina M.C. and San Martin de Viale L.C. (1990) - Thyroid function and thyroxine metabolism in hexachlorobenzene. *Biochem Pharmacol*, **39**, 817-825.

Knauf V. and Hobson W. (1979) - Hexachlorobenzene ingestion by female rhesus monkeys: tissue distribution and clinical symptomatology. *Bull Environ Contam Toxicol*, **21**, 243-248.

Knie J. H.A., Juhnke I. and Schiller W., (1983) - Ergebnisse der Untersuchungen von chemischen Stoffen mit vier Biotests (results of studies on chemical substances with four biotests). *Dtsch Gewaesserkd Mitt*, **27**, 3, 77-79.

Koizumi A. (1991) - Experimental evidence for the possible exposure of workers to hexachlorobenzene by skin contamination. *Br J Ind Med*, **48**, 622-628.

Kondo M. and Shimizu Y. (1986) - The effects of ethanol, estrogen and hexachlorobenzene on the activities of hepatic delta-aminolevulinic synthetase, delta-aminolevulinic deshydratase et uroporphyrinogen decarboxylase. *Arch Toxicol*, **59**, 141-145.

Könemann H. (1981) - Quantitative structure activity relationships in fish toxicity studies I: Relationship for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, **19**, 3, 209-221.

Korte F. and Freitag D. (1984) - Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des Chemkaliengesetzes. Forschungsbericht 106 04 011/02 (Berlin).

Korte F. G.H., Andrae U., Bieniek D., Freitag D., Goeggelmann W., Huber W., Klein W., Kotzias D., Lahaniatis E., Mansour M., Parlar H., Politzki G., Rohleder H., Rott B., Scheunert I., Spieser H. and Viswanathan R., (1981) - Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Grundprüfung des Europäischen Chemkaliengesetzes. *Forschungsbericht 106 04 006/01* (Berlin).

Koss G. and Koransky W. (1975) - Studies on the toxicology of hexachlorobenzene: I Pharmacokinetics. *Arch Toxicol*, **34**, 203-212.

Koss G., Koransky W, Steinbach K. (1979) - Studies on the toxicology of hexachlorobenzene. IV. Sulfur-containing metabolites. *Arch Toxicol*, **42**, 19-31.

HEXACHLOROBENZÈNE

Koss G., Reuter A., Koransky W. (1986) - Excretion of metabolites of hexachlorobenzene in the rat and in man. In: Hexachlorobenzene. IARC., 261-266.

Koss G., Koransky W., Steinbach, K. (1976) - Studies on the toxicology of hexachlorobenzene. II. Identification and determination of metabolites. *Arch Toxicol*, **35**, 107-114.

Koss G., Seubert S., Seubert A., Koransky W., Ippen H., (1978) - Studies on the toxicology of hexachlorobenzene. III. Observations in a long-term experiment. *Arch Toxicol*, **40**, 285-294.

Krishnan K., Brodeur J. and Charbonneau M. (1991) - Development of an experimental model for the study of hexachlorobenzene-induced hepatic porphyria in the rat. *Fund Appl Toxicol*, **17**, 433-441.

Kubota Y. (1979) - Experience with the chemical substances control law in Japan. *Ecotoxicol Environ Saf*, **3**, 256-268.

Kuiper-Goodman T., Grant D.L., Moodie C.A., Korsrud G.O. and Munro I.C. (1977) - Sub-acute toxicity of hexachlorobenzene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, **40**, 529-549.

Lambrecht R.W., Grunden E.E., Peters H.A., Morris C.R., Bryan G.T. (1983a) - Hepatocarcinogenicity of chronically administered hexachlorobenzene in rats. *Fed.Proc.*, **42**, 786. (abstract).

Lambrecht R.W., Grunden E.E., Peters H.A., Morris C.R., Bryan G.T. (1983b) - Renal tumors in rats (R) chronically exposed to hexachlorobenzene (HCB). *Proc. Am. Assoc. Cancer res.*, 59 (abstract).

Laseter J.L., Bartell C. K., Laska A.L., Holmquist D.G., Condie D.B., Brown J.W. and Evans R.L. (1976) - An ecological study of hexachlorobenzene (HCB). University of New Orleans, Department of Biological Sciences. EPA 560/6-76-009 (Washington).

Laska A., Bartell C., Condie D.B., Brown J., Evans R.L. and Laseter J. (1978) - Acute and chronic effects of hexachlorobenzene and hexachlorobutadiene in Red Swamp Crayfish (*Procambarus clarki*) and selected fish species. *Toxicol Appl Pharmacol.*, **43**, 1-12.

Lecavalier P.R., Chu I., Villeneuve D. and al. (1994) - Combined effects of mercury and hexachlorobenzene in the rat. *J Environ Sci Health*, **B29**, 5, 951-961.

Lee R.G.M., Burnett V., Harner T. et al., (2000) - Short term temperature dependent air-surface exchange and atmospheric concentration of polychlorinated naphthalenes and organochloride pesticides. *Environ. Sci. Technol*, **34**, 393-398.

Leger D.A. (1991) - Environmental concentrations of hexachlorobenzene in Atlantic Canada. Moncton, New Brunswick. Environment Canada, Inland Waters Directorate.

Lide D.R. (1998) - Handbook of Chemistry and Physics, CRC. 78th

HEXACHLOROBENZÈNE

Lilienthal H., Benthe C., Heinzow B. and Winneke G. (1996) - Impairment of schedule-controlled behavior by pre- and postnatal exposure to hexachlorobenzene in rats. *Arch Toxicol*, **70**, 174-181.

Liljegren G., Hardell L., Lindström G., Dahl P. and Magnuson A. (1998) - Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific polychlorinated biphenyls, DDE and hexachlorobenzene. *Eur J Cancer Prev*, **7**, 135-140.

Lu P.Y. and Metcalf R. L. (1975) - Environmental fate and biodegradability of benzene derivatives as studied in a model aquatic ecosystem. *Environ Health Perspect*, **10**, 269-284.

Lunden A. and Noren K. (1998) - Polychlorinated naphthalenes and other organochlorine contaminants in Swedish human milk 1972-1992. *Arch Environ Contam Toxicol*, **34**, 4, 414-423.

Maas G., Auspurg B., Malkomes H. P., and Pestemer W., (1988) - Vergleichende Prüfung von Umweltchemikalien mit erprobten Testmethoden im Labor und im Freiland zur Ermittlung von Nebenwirkungen auf Bodenmikroorganismen. *Spez Ber Kernforschungsanlage Jülich*, **11**, 10-26.

Mackay D., Shiu W.Y., and Ma K.C., (1992) - Oxygen, nitrogen and sulfur containing compounds. Lewis. Chelsea, Michigan, USA.

MacPhee I.J., Singh A., Wright G.M. and al e. (1993) - Ultrastructure of granulosa lutein cells from rats fed hexachlorobenzene. *Histol Histopathol*, **8**, 35-40.

Manson M.M. and Smith A.G. (1984) - Effect of hexachlorobenzene on male and female rat hepatic gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Cancer Lett*, **22**, 227-234.

Mazzei E.S. and Mazzei C.M. (1973) - Intoxication by a fungicide, hexachlorobenzene, contaminating wheat grains. *Sem Hôp Paris*, **49**, 63-67.

McLeese D. W., Metcalfe C. D. (1980) - Toxicities of eight organochlorine compounds in sediment and seawater to *Crangon septemspinosa*. *Bull Environ Contam Toxicol*, **25**, 921-928.

Mehendale H.M., Fields M. and Matthews H.B. (1975) - Metabolism and effects of hexachlorobenzene on hepatic microsomal enzymes in the rat. *J Agric Food Chem*, **23**, 261-265.

Mehmood Z., Williamson M.P., Kelly D.E. and Kelly S.L. (1996) - Metabolism of organochlorine pesticides: the role of human cytochrome P450 3A4. *Chemosphere*, **33**, 4, 759-769.

Meller M., Egeler P., Römbke J., Schallnass H., Nagel R., Streit B. (1998) - Short-term toxicity of lindane, hexachlorobenzene, and copper sulfate to tubificid sludgeworms (*oligochaeta*) in artificial media. *Ecotoxicol Environ Saf*, **39**, 10-20.

HEXACHLOROBENZÈNE

Mendonça G.A.S., Eluf-Neto J., Andrada-Serpa M.J., Carmo P.A.O., Barreto H.H.C., Inomata O.N.K. and Kussumi T.A. (1999) - Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *Int J Cancer*, **83**, 560-600.

Merck Index (2006) - An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, Merck and Co., 14th.

Metcalf R.L., Kapoor I.P., Lu P.Y., Schuth C.K., and Sherman P. (1973) - Model ecosystem studies of the environmental fate of six organochlorine pesticides. *Environ Health Perspect*, **4**, 35-44.

Mill T. and Haag W. (1986) - Hexachlorobenzene. IARC, **61-66**.

Mollenhauer H.H., Johnson J.M., Younger R.L. and Clark D.E. (1975) - Ultrastructural changes in liver of the rat fed hexachlorobenzene. *Am J Vet Res*, **36**, 1777-1781.

Moysich K.B., Ambrosone C.B., Vena J.E., Shields P.G., Mendola P., Kostyniak P., Greizerstein H., Graham S., Marshall J.R., Schisterman E.F. and Freudenheim J.L. (1998) - Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **7**, 181-188.

Muir D.C.G. W.R., Hargraven B. T., Thomas D. J., Peakall D. B., and Norstrom R. J. - (1992) - Arctic Marine ecosystem contamination. *Sci Total Environ*, **122**, . 75-134.

Müller M. D. (1982) Hexachlorobenzol in der Schweiz - vol 36 In : *Ausmass und Hintergründe der Umweltkontamination.*, Eds, 437-445.

Muller W.F., Hobson W., Fuller G.B., Knauf W., Coulston F. and Korte F. (1978) - Endocrine effects of chlorinated hydrocarbons in rhesus monkeys. *Ecotoxicol Environ Saf*, **12**, 2, 161-172.

Nakashima Y. and Ikegami S. (2000) - Hexachlorobenzene and pentachlorobenzene accumulated during pregnancy is transferred to pups at the accumulation ratio in dams. *J Health Sci*, **46**, 2, 89-97.

Nakashima Y., Ohsawa S., Umegaki K. and Ikegami S. (1997) - Hexachlorobenzene accumulated by dams during pregnancy is transferred to suckling rats during early lactation. *J Nutr*, **127**, 648-654.

Nebecker A. V. G.W.L., Wise C. M., Hopkins E., and Barbitta J. A., (1989) - Survival, reproduction and bioconcentration in invertebrates and fish exposed to hexachlorobenzene. *Environ Toxicol Chem*, **8**, 601-611.

Newsome W.H. and Ryan J.J. (1999) - Toxaphene and other chlorinated compounds in human milk from northern and southern Canada: a comparison. *Chemosphere*, **39**, 3, 519-526.

NIOSH (1999) - Hexachlorobenzene. International Chemical Safety Cards.

<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0895.html>.

HEXACHLOROBENZÈNE

Nordström M., Hardell L., Lindstrom G., Wingfors H., Hardell K. and Linde A. (2000) - Concentrations of organochlorines related to titers of Epstein-Barr virus early antigen IgG as risk factors for hairy cell leukemia. *Environ Health Perspectives*, **108**, 441-445.

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

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

OMS (2006) - Guidelines for drinking-water quality -first addendum to third edition. World Health Organization. Geneva. 3rd.

OMS IPCS (1997) - Environmental health criteria 195, hexachlorobenzene. World Health Organisation, International Program on Chemical Safety (IPCS). Geneva. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

OMS IPCS (1998) - Environmental Health Criteria 195, hexachlorobenzene (EHC 195, 1997). World Health Organisation, International Program on Chemical Safety (IPCS). Geneva. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

OMS/Europe (2003) - Health risks of persistent organic pollutants from long-range transboundary air pollution. World Health Organization. 3rd, vol 4, pp. 87-106

Pacyna J.M., Breivik K., Münch J., Fudala J., (2003) - European atmospheric emission of selected persistent organic pollutants, 1970-1995. *Atm Environ* **1**, S119-S131.

Parrasher C.V. and Geike F., (1978) cité par Eurochlor, 2002.

Parker J. G. (1984) - The effects of selected chemicals and water quality on the marine polychaete *Ophryotrocha diadema*. *Water Res*, **18**, 865-868.

Parrish P.R., Cook G.H., Patrick J. M. (1974) Hexachlorobenzene: Effects on several estuarine animals. In: *28th Ann. Conf. S.E. Assoc. Game Fish Commissioner* Eds, 179-187.

Peters H.A. (1976) - Hexachlorobenzene poisoning in turkey. *Fed Proc*, **35**, 2400-2403.

Peters H.A., Cripps D.J. and Gocmen A. (1978) - Porphyria 20 years after hexachlorobenzene exposure. *Neurology*, **28**, 333.

Peters H.A., Cripps D.J., Gocmen A., Bryan G.T., Ertürk E. and Morris C.R. (1987) - Turkish epidemic of hexachlorobenzene porphyria. A 30-year study. *Ann NY Acad Sci*, **514**, 183-190.

Peters H.A., Gocmen A., Cripps D.J., Bryan G.T. and Dogramaci I. (1982) - Epidemiology of hexachlorobenzene-induced porphyria in Turkey, clinical and laboratory follow-up after 25 years. *Arch Neurol*, **39**, 744-749.

Peters H.A., Gocmen A., Cripps D.J., Morris C.R. and Bryan G.T. (1986) Porphyria turcica: hexachlorobenzene-induced porphyria. Neurological manifestations and therapeutic trials of ethylenediaminetetraacetic acid in the acute syndrome. vol 77, In: Hexachlorobenzene:

HEXACHLOROBENZÈNE

Proceedings of an International symposium (IARC scientific Publication), C. R. Morris and J. R. Cabral Eds, 575-579.

Peters H.A., Johnson S.A.M., Cam S., Oral S., Müftü Y. and Ergene T. (1966) - Hexachlorobenzene-induced porphyria: effect of chelation on the disease, porphyrin and metal metabolism. *Am J Med Sci*, **251**, 314-322.

Prinn R.G., Weiss R.F., Miller B.R., Huang J., Alyea F.N., Cunnold D.M., Fraser J. and Hartley D. E., (1995) - Atmospheric trends and lifetime of CH₃CCl₃ and global OH concentrations. *Science*, **269**, 187-192.

Queiroz M.L.S., Bincoletto C., Perlingeiro R.C., Quadros M.R. and Souza C.A. (1998a) - Immunoglobulin levels in workers exposed to hexachlorobenzene. *Hum Exper Toxicol*, **17**, 172-175.

Queiroz M.L.S., Quadros M.R., Valadares M.C. and Silveira J.P. (1998b) - Polymorphonuclear phagocytosis and killing in workers occupationally exposed to hexachlorobenzene. *Immunopharm Immunotoxicol*, **20**, 447-454.

Ramanand K., Balba M. T., Duffy J. (1993) - Reductive dehalogenation of chlorinated benzenes and toluenes under methanogenic conditions. *Appl Environ Microbiol*, **59**, 3266-3272.

Renner G. (1988) - Hexachlorobenzene and its metabolism. *Toxicol Environ Chem*, **18**, 51-78.

Renner G. and Schuster K.P. (1977) - 2,4,5-trichlorophenol, a new urinary metabolite of hexachlorobenzene. *Toxicol Appl Pharmacol*, **39**, 355-356.

Renner G. (1981) - Biotransformation of the fungicides hexachlorobenzene and pentachloronitrobenzene. *Xenobiotica*, **11**, 432-446.

Ribas-Fitão N., Marco E., Sala M., Mazäon C., Verdäü A., Grimalt J.O. and Sunyer J. (2003) Exposure to organochlorine compounds through breastfeeding in a population exposed to airborne hexachlorobenzene. *Epidemiology*, **14**, 5 suppl, S40.

Richter E. R.G., Bayerl J., and Wick M. - (1981) - Differences in the biotransformation of hexachlorobenzene (HCB) in male and female rats. *Chemosphere*, **10**, 779-785.

Rios de Molina M.C., Wainstok E., Calmanovici R. and San Martin de Viale L.C. (1980) - Investigations on the presence of porphyrinogen carboxylase inhibitors in the liver of rats intoxicated with hexachlorobenzene. *Int J Biochem*, **12**, 1027-1032.

Rizzardini M., Smith A.G., (1982) - Sex differences in the metabolism of hexachlorobenzene by rats and the development of porphyria in females. *Biochem Pharmacol*, **31**, 3543-3548.

Sala M., Ribas-Fito N., Cardo E. and al. (2001) - Levels of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds in cord blood exposure across placenta. *Chemosphere*, **43**, 895-901.

HEXACHLOROBENZÈNE

Sala M., Sunyer J., Otero R., Santiago-Silva M., Ozalla D., Herrero C., To-Figueras J., Kogevinas M., Anto J.M., Camps C. and Grimalt J. (1999) - Health effects of chronic high exposure to hexachlorobenzene in a general population sample. *Arch Environ Health*, **54**, 2, 102-109.

Savitskii I. (1965) - The basis for determining safe permissible concentrations of hexachlorobenzene and pentachloronitrobenzene in the air. *Chemical Abstracts*, **63**, 8952.

Scheubel J.B. (1984) Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des Chemkaliengesetzes. In: *Forschungsbericht 106 04 011/05 (Berlin)*. Eds.

Scheunert I. (1984) - Wachstumstest mit höheren Pflanzen. *Forschungsbericht 106 04 011/02 (Berlin)*, pp. 113-123

Schielen P., den Besten C., Vos J.G., van Bladeren P.J., Seinen W. and Bloksma N. (1995) - Immune effects of hexachlorobenzene in the rat: role of metabolism in a 13 week feeding study. *Toxicol Appl Pharmacol*, **131**, 37-43.

Schlummer M., Moser, G.A., McLachlan, M.S. (1998) - Digestive tract absorption of PCDD/Fs, PCBs, and HCB in humans: mass balances and mechanistic considerations. *Toxicol Appl Pharmacol*, **152**, 128-137.

Schnuriger B., Domas J., Doornaert B., (2005) - Etude bibliographique sur les Polluants Organiques Persistants dans les déchets. INERIS. DRC - 65672 - DESP -R01b 45-52.

Schroll R., Scheunert I - (1992) - A laboratory system to determine separately the uptake of organic chemicals from soil by plant roots and by leaves after vaporization. . *Chemosphere*, **24**, 97-108.

Selden A.I., Floderus Y., Bodin L.S., Westberg H.B. and Thunell S. (1999) - Porphyrin status in aluminium foundry workers exposed to hexachlorobenzene and octachlorostyrene. *Arch Environ Health*, **54**, 248-253.

Silkworth J.B. and Loose L.D. (1981) - Assessment of environmental contaminant-induced lymphocyte dysfunction. *Environ Health Perspect*, **39**, 105-128.

Simon G.S., Tardiff R.G. and Borzelleca J.F. (1979) - Failure of hexachlorobenzene to induce dominant lethal mutations in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, **47**, 415-419.

Sims D.E., Singh A., Donald A., Jarrell J.F. and Villeneuve C. (1991) - Alteration of primate ovary surface epithelium by exposure to hexachlorobenzene: a quantitative study. *Histol Histopathol*, **6**, 525-529.

Smith A.G. and Cabral J.R. (1980) - Liver-cell tumours in rats fed hexachlorobenzene. *Cancer Lett*, **11**, 169-172.

Smith A.G., Dinsdale D., Cabral J.R.P. and Wright A.L. (1987) - Goitre and wasting induced in hamsters by hexachlorobenzene. *Arch Toxicol*, **60**, 343-349.

HEXACHLOROBENZÈNE

Smith A.G., Francis J.E., Dinsdale D., Manson M.M. and Cabral J.R.P. (1985) - Hepatocarcinogenicity of hexachlorobenzene in rats and sex difference in hepatic iron status and development of porphyria. *Carcinogenesis*, **6**, 4, 631-636.

Smith A.G., Wright A.L. and Cabral J.R.P. (1986) - Influence of hexachlorobenzene on thyroids of male hamster, In: Hexachlorobenzene: Proceedings of an International symposium (IARC Scientific Publication), C. R. Morris and J. R. Cabral Eds, **77**, 357-359.

Spehar R. (1986) - Cité par University of Wisconsin-Superior Memorandum to D.J. Call (Duluth, USA).

Spehar R. (2000) cité par Euro Chlor (2002). <http://www.eurochlor.org>

SRC (2007) -. Syracuse Research Corporation. Chemfate Search Results Hexachlorobenzene.2007. <http://esc.syrres.com/scripts/CHFcgi.exe>

Sufit R.L., Hodach R., Arends R., Peters H.A., Ertük E. and Cripps E. (1986) - Decreased conduction velocity and pseudomyotonia in hexachlorobenzene-fed rats. *IARC Sci Publ*, **77**, 361-362.

Sundlof S.M., Parker A.J., Simon J., Dorner J.L. and Hansen L.G. (1981) - Sub-acute toxicity of hexachlorobenzene in female beales, including electroencephalographic changes. *Vet Hum Toxicol*, **23**, 92-96.

Sundolf S.F., Hansen L.G., Koritz G.D. and Sundolf S.M. (1982) - The pharmacokinetics of hexachlorobenzene in male beagles. Distribution, excretion, and pharmacokinetic model. *Drug Metab Disposition*, **10**, 371-381.

Swedish Environmental Protection Agency (1998) - Persistent Organic Pollutants, a Swedish view of an international problem. Swedish EPA Monitor 16 (Stockholm, Sweden).

Tabak H. H., Quave S.A., Mashni C.I., and Barth E. F. (1981) - Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *J Water Pollut Control Fed*, **53**, 1503-1518.

Teil M.J., Blanchard M., Chevreuril M. (2004) - Atmospheric deposition of organochlorines (PCBs and pesticides) in northern France. *Chem*, **55**, 501-514.

To-Figueras J., Barrot C., Sala M. and al e. (2000) - Excretion of hexachlorobenzene and metabolites in feces in a highly exposed human population. *Environ Health Perspect*, **108**, 7, 595-598.

To-Figueras J., Gomez-Catalan J., Rodamilans M. and Corbella J. (1992) - Sulphur derivate of hexachlorobenzene in human urine. *Hum Exp Toxicol*, **11**, 271-273.

To-Figueras J., Sala M., Otero R., Barrot C., Santiago-Silva M., Rodamilans M., Herrero C., Grimalt J. and Sunyer J. (1997) - Metabolism of hexachlorobenzene in humans: association between serum levels and urinary metabolites in a highly exposed population. *Environ Health Perspect*, **105**, 78-83.

HEXACHLOROBENZÈNE

US EPA (1987) - Ambient aquatic life water quality criteria for hexachlorobenzene. Acute toxicity handbook of chemicals to estuarine organisms. Environmental Laboratory. (Duluth, Minesota), EPA/600/608-687/017

US EPA (1988) - Ambient aquatic life water quality criteria for hexachlorobenzene. (Duluth, Minesota), U.S. EPA, Office of Research and Development EPA/440/5-88-092.p. 50

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

US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: technical background document. U.S. Environmental Protection Agency. Washington. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>

US EPA (2000) - Hexachlorobenzene, physical properties. U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/hexa-ben.html>

Van de Plassche E.J. (1994) - Towards integrated environmental quality objectives for several compounds with a potential for secondary poisoning. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM). (Bilthoven, The Netherlands). Report No. 679101 012, p 120.

Van Ommen, Van Bladeren (1989) - Possible reactive intermediates in the oxidative biotransformation of hexachlorobenzene. *Drug Metabol Drug Interact*, **7**, 2/3, 213-243

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

Veith G.D., DeFoe D.L., Bergstedt B.V. (1979) - Measuring and estimating the bioconcentration factor of chemicals in fish. *J Fish Res Board Can*, **36**, 1040-1048.

Verschueren K. (1983) - Handbook of environmental data on organic chemicals.(2nd ed.New York). Van Nostrand Reinhold Company.

Verschueren K. (1996) - Handbook of environmental data on organic chemicals.(3rd ed New York). Van Nostrand Reinhold Company.

Vilanovas R. Fernandez P., Martinez C., (2001) - Organochlorine pollutants in remote mountain lake waters. *J Environ Qual*, **30**, 1286-1295.

Villeneuve D.C. and Hierlihy S.L. (1975) - Placental transfer of hexachlorobenzene in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol*, **13**, 489-491.

Villeneuve D.C., Panopio L.G. and Grant D.L. (1974) - Placental transfer of hexachlorobenzene in the rabbit. *Environ Physiol Biochem*, **4**, 112-115.

Viswanathan R. (1984) - Regenwurmtest. In: Forschungsbericht 106 04 011/02, ed. Umweltbundesamt (Berlin), pp. 124-130.

HEXACHLOROBENZÈNE

Vos J.G., Van der Mass H.L., Musch A. and Ram E. (1971) - Toxicity of hexachlorobenzène in japanese quail with special reference to porphiria, liver damage, reproduction, and tissues residues. *Toxicol Appl Pharmacol*, **18**, 4, 944-957.

Vos J.G., Botteweg P.F., Strik J.J.T.W.A. and Koeman J.H., (1972) - Experimental studies with HCB in birds. *TNO-nieuws*, **27**, 599-603.

Vos J.G., Brouwer G.M.J., van Leeuwen F.X.R., and al. (1983) Toxicity of hexachlorobenzene in the rat following combined pre- and post-natal exposure: comparison of effects on immune system, liver and lung. vol. *In: Immunology*, G. G. Gibson, Hubbard, R. Parke, D.V. eds Eds, 219-235.

Vos J.G., van Logten M.J., Kreeftenberg J.G., Steerenberg P.A. and Kruizinga W. (1979) - Effect of hexachlorobenzene on the immune system of rats following combined pre- and postnatal exposure. *Drug Chem Toxicol*, **2**, 61-76.

Weiderpass E., Adami H.-O., Baron J.A., Wicklund-Glynn A., Aune M., Atuma S. and Persson I. (2000) - Organochlorines and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **9**, 487-493.

Welp G. and Brümmer G. W. (1988) - Ermittlung des non effect levels und weiterer Toxizitätskennwerte von Umweltchemikalien für verschiedene bBden mit Hilfe eines Mikroorganismen-tests. *Spez. Ber. Kernforschungsanlage Julich*. **11**, 27-55.

Welp G. and Brümmer G. W. (1999) - Effects of organic pollutants on soil microbial activity: the influence of sorption, solubility, and speciation. *Ecotoxicol Environ Saf*, **43**, 83-90.

Wilson D.M.. and Wan M.T.K. (1982) - Hexachlorobenzene. Industrial and agricultural sources in British Columbia. Environment Canada, Environmental Protection Service (Regional Program Report. Vancouver, 82-07)

Yoshioka Y., Ose.Y, Sato T., (1985) - Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci Total Environ*, **43**, 149-157.

Zabik M.E. and Schemmel R. (1980) - Influence of diet on hexachlorobenzene accumulation in Osborne Mendel rats. *J Environ Pathol Toxicol*, **4**, 97-103.

Zheng T., Holford T.R., Mayne S.T., Tessari J., Owens P.H., Zham S.H., Zhang B., Dubrow R., Ward B., Carter D. and Boyle P. (1999) - Environmental exposure to hexachlorobenzene (HCB) and risk of female breast cancer in Connecticut. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **8**, 407-411.

Zitko V. (2003) Hexachlorobenzene. The Handbook of Environmental Chemistry H. Fiedler, **3**, pp. 91-122.