

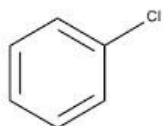
# Chlorobenzène

Fiche toxicologique n°23

## Généralités

Edition \_\_\_\_\_ 2009

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	Nom	<b>Chlorobenzène</b>
	Numéro CAS	<b>108-90-7</b>
	Numéro CE	<b>203-628-5</b>
	Numéro index	<b>602-033-00-1</b>
	Synonymes	<b>Monochlorobenzène</b>

## Etiquette



**CHLOROBENZÈNE**

**Attention**

- H226 - Liquide et vapeurs inflammables
- H332 - Nocif par inhalation
- H411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.  
203-628-5

*Selon l'annexe VI du règlement CLP.*

**ATTENTION : pour la mention de danger H332, se reporter à la section "Réglementation".**

## Caractéristiques

### Utilisations

- Intermédiaire de synthèse organique, notamment pour la fabrication de colorants et de pesticides.
- Solvant et dégraissant.

## Propriétés physiques

[1 à 8]

Le chlorobenzène se présente sous la forme d'un liquide incolore, volatil, d'odeur agréable rappelant celle des amandes et détectable dès 0,2 ppm. Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,05 g dans 100 g d'eau à 20 °C) et forme un azéotrope qui bout à 90 °C et contient 28,4 % d'eau. Il est miscible à de nombreux solvants organiques, notamment l'éthanol et l'oxyde de diéthyle

Nom Substance	Détails	
Chlorobenzène	Formule	<b>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl</b>
	N° CAS	<b>108-90-7</b>
	Etat Physique	<b>Liquide</b>
	Masse molaire	<b>112,6</b>
	Point de fusion	<b>- 45,2 °C</b>
	Point d'ébullition	<b>132 °C</b>
	Densité	<b>1,07</b>
	Densité gaz / vapeur	<b>3,9</b>
	Pression de vapeur	<b>1,17 kPa à 20 °C 5,6 kPa à 50 °C 39 kPa à 100 °C</b>
	Indice d'évaporation	<b>1</b>
	Point d'éclair	<b>28 °C (en coupelle fermée)</b>
	Température d'auto-inflammation	<b>638 °C</b>
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	<b>limite inférieure : 1,3% limite supérieure : 9,6%</b>
Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	<b>2,18 - 2,84</b>	

À 25 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 4,62 mg/m<sup>3</sup>.

## Propriétés chimiques

[1 à 6]

Dans les conditions normales d'emploi, le chlorobenzène est un composé relativement stable. Il ne se décompose qu'à température assez élevée avec formation de produits toxiques (chlorure d'hydrogène, dichlorure de carbonyle, monoxyde de carbone).

Il réagit facilement avec l'acide sulfurique concentré chaud en donnant de l'acide p-chlorobenzène sulfonique ; avec l'acide nitrique, il se forme des chloronitrobenzènes.

Le chlorobenzène n'attaque pas les métaux usuels. Toutefois, en présence d'humidité et sous l'action de la chaleur, la formation de chlorure d'hydrogène peut entraîner une corrosion des surfaces métalliques.

Le chlorobenzène peut réagir vivement avec les oxydants, les métaux alcalins ou alcalino-terreux et les métaux pulvérulents.

## Réipients de stockage

Le stockage s'effectue habituellement dans des fûts en acier ou des citernes en acier inoxydable.

Le verre est utilisable pour de petites quantités ; dans ce cas, les réipients doivent être protégés par une enveloppe plus résistante convenablement ajustée.

L'aluminium et ses alliages ne sont pas recommandés. Par ailleurs, le chlorobenzène dissout certains caoutchoucs ou matières plastiques.

## Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaires **contraignantes** dans l'air des locaux de travail ont été établies en France pour le chlorobenzène (art. R. 4412-149 du Code du travail) (voir tableau ci-après).

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m <sup>3</sup> )	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m <sup>3</sup> )
Chlorobenzène	France (VLEP contraignante)	5	23	15	70
Chlorobenzène	Union européenne	5	23	15	70
Chlorobenzène	États-Unis (ACGIH)	10	-	-	-
Chlorobenzène	Allemagne (Valeurs MAK)	10	47	-	-

## Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Prélèvement par pompage de l'air au travers d'un tube rempli de charbon actif. Désorption au sulfure de carbone. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme [31 à 34].
- Plusieurs badges sont proposés pour la réalisation de prélèvements par diffusion : TraceAir<sup>®</sup>, ChemDisk II et ACS.
- Utilisation possible d'appareils à réponse instantanée équipés des tubes réactifs colorimétriques : Chlorobenzène n° 126 et 126L (Gastec) ou Chlorobenzène 5/a (Draeger).

## Incendie - Explosion

Le chlorobenzène est un liquide inflammable (point d'éclair en coupelle fermée = 28 °C), dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

Les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les mousses spéciales pour liquides polaires et les poudres chimiques. En général, l'eau n'est pas recommandée car elle peut favoriser la propagation de l'incendie. On pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour éteindre un feu peu important ou pour refroidir les récipients exposés au feu.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion du chlorobenzène, les intervenants seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes et isolants.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[10, 12, 16, 22 à 25]

**Le chlorobenzène est rapidement absorbé par voie pulmonaire et de façon moindre par voie digestive ; l'absorption percutanée est négligeable. Il se concentre surtout dans le tissu adipeux. Le métabolisme hépatique est rapide et passe par la formation du 4-chlorobenzène-1,2-époxyde. Une faible proportion est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré, les urines et les fèces. Tous les métabolites sont éliminés par voie urinaire, principalement sous forme de 4-chlorocatéchol et de 4-chlorophénol chez l'homme. Le chlorobenzène ne s'accumule pas dans l'organisme.**

### Chez l'animal

Le chlorobenzène est rapidement absorbé par voie pulmonaire, de façon moindre par voie digestive. L'absorption gastro-intestinale est augmentée en présence de matières grasses. L'absorption percutanée est négligeable.

Le produit se concentre dans le foie, les reins, les poumons et surtout le tissu adipeux.

Il est rapidement métabolisé selon plusieurs voies, qui toutes passent par la formation d'un époxyde intermédiaire réactif, le 4-chlorobenzène-1,2-époxyde. Cet époxyde aboutira par conjugaison au glutathion (principale voie métabolique chez l'animal) à la formation de l'acide 4-chlorophénylmercaptopurique ; par oxydation (voie prédominante chez l'homme), au 4-chlorocatéchol, aux chlorophénols et à leurs dérivés sulfo- et glucuroconjugués.

Le métabolisme du chlorobenzène est dépendant du système microsomal hépatique et pour certains auteurs plus particulièrement du cytochrome P450. Les inducteurs enzymatiques tel le phénobarbital augmentent la toxicité du produit, tandis que les inhibiteurs entraînent des effets inverses. Le chlorobenzène n'est pas lui-même un inducteur enzymatique.

Une faible proportion du chlorobenzène est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré, dans les urines et les fèces. Il ne s'accumule pas dans l'organisme. Tous les métabolites sont éliminés par voie urinaire.

Chez le lapin, après administration orale de chlorobenzène (500 mg/kg, 2 fois/j, 4 j), environ 27 % de la dose sont exhalés sous forme inchangée, 25 % sont excrétés dans les urines sous forme glucuroconjuguée, 27 % sous forme sulfoconjuguée et 20 % sous forme d'acide mercaptopurique.

### Chez l'homme

Chez l'homme, le 4-chlorocatéchol et le 4-chlorophénol, libre et conjugué, sont les principaux métabolites urinaires et représentent environ 90 % des produits excrétés dans les urines. Chez des volontaires sains exposés pendant 7 h à des concentrations allant de 10 à 65 ppm, 42,7 % du chlorobenzène absorbé sont éliminés dans les urines sous forme de 4-chlorocatéchol, 13,2 % sous forme de 4-chlorophénol et 24 % sous forme de chlorophénols.

Le 4-chlorocatéchol et le 4-chlorophénol apparaissent dans les urines rapidement après le début de l'exposition, avec un pic d'élimination atteint à la fin de l'exposition (vers la 8<sup>ème</sup> heure). L'élimination urinaire est biphasique : les demi-vies du 4-chlorocatéchol sont de 2,2 h et de 17,3 h pour chaque phase respectivement, celles du 4-chlorophénol sont de 3 h et de 12,2 h. L'excrétion du 4-chlorocatéchol est environ 3 fois plus importante que celle du 4-chlorophénol.

Le dosage du 4-chlorocatéchol total et du 4-chlorophénol total dans les urines de fin de poste de travail est un bon indice biologique de l'exposition récente au chlorobenzène. Ce dosage est donc recommandé pour la surveillance biologique des sujets exposés. Ces 2 métabolites n'existent pas chez des sujets non exposés ; par contre, ils peuvent être présents dans les urines de sujets exposés au dichlorobenzène, au 4-chlorophénol ou aux crésols.

Une bonne corrélation existe entre l'intensité de l'exposition au chlorobenzène et la quantité de 4-chlorocatéchol total et de 4-chlorophénol total excrétée dans les urines. À des concentrations inférieures à 75 ppm (350 mg/m<sup>3</sup>), la relation est linéaire. Pour une exposition à 50 ppm (230 mg/m<sup>3</sup>) pendant 2 h, en l'absence de tout contact cutané, l'élimination urinaire sur des urines recueillies en fin de poste de travail est de 9 mg/g de créatinine pour le 4-chlorophénol et de 33 mg/g de créatinine pour le 4-chlorocatéchol.

Les dosages du chlorobenzène dans le sang veineux et dans l'air expiré ont également été proposés pour la surveillance biologique des sujets exposés. Leur réalisation pratique est cependant délicate. Le taux de chlorobenzène sanguin est bien corrélé à l'intensité de l'exposition.

### Surveillance biologique de l'exposition

[9]

Le dosage dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail du 4-chlorophénol total et du 4-chlorocatéchol total sont le reflet de l'exposition récente au chlorobenzène. Des valeurs-guides existent pour ces paramètres (voir § Recommandations - Au point de vue médical).

## Mode d'action

Le mécanisme d'action du chlorobenzène est très probablement lié, d'après les études chez le rat et la souris, à la formation d'un époxyde intermédiaire réactif responsable de liaisons irréversibles aux macromolécules des cellules hépatiques, rénales et pulmonaires. La détoxification passerait par l'action du glutathion, toute déplétion cellulaire en glutathion entraînant une augmentation de la formation des liaisons aux macromolécules ; à l'inverse, l'adjonction d'un inhibiteur du système microsomal diminue le nombre de liaisons aux macromolécules [10].

Une étude chez la souris par administration intraveineuse de chlorobenzène retrouve la formation de liaisons entre les macromolécules des cellules épithéliales bronchiques et les métabolites du chlorobenzène.

## Toxicité expérimentale

Lors d'exposition aiguë (voie inhalatoire et orale), la toxicité concerne le système nerveux central (dépression), le foie et les reins. Par voie cutanée, la toxicité systémique est faible. C'est un irritant modéré pour la peau et les yeux. Une exposition prolongée à doses élevées peut également être à l'origine d'atteintes hématologiques (chien, rat, lapin), gastriques (chien) ou pulmonaires (rat, cochon d'Inde, lapin).

## Toxicité aiguë

[10 à 14]

La DL50 par voie orale est de 2910 mg/kg chez le rat, de 2830 mg/kg chez le lapin et de 1440 mg/kg chez la souris.

La CL50 par inhalation est de 210 ppm (980 mg/m<sup>3</sup>) chez le rat et de 590 ppm (2750 mg/m<sup>3</sup>) chez le lapin pour une exposition de 6 h.

La DL50 par voie cutanée est de 7000 mg/kg chez le rat.

Le chlorobenzène est un déprimeur du système nerveux central. À dose toxique, il est responsable d'atteintes hépatiques et rénales. Il n'exerce qu'une faible toxicité systémique par voie cutanée. C'est un irritant modéré pour la peau et les muqueuses oculaires.

L'injection sous-cutanée de 4000 à 5000 mg/kg chez le rat entraîne une hyperexcitabilité, une dépression du système nerveux central puis la mort des animaux ; il est aussi constaté une nécrose hépatique et rénale.

Plusieurs études chez le chat retrouvent des signes d'irritation oculaire et des voies aériennes supérieures, associés à des troubles neurologiques à type de narcose dès 1200 ppm (5600 mg/m<sup>3</sup>), à une agitation, une instabilité, des tremblements, des convulsions et des myoclonies dès 2400 ppm (11 180 mg/m<sup>3</sup>) pendant 1 à 7 h, et à la mort des animaux vers 3700 ppm (17 240 mg/m<sup>3</sup>) pendant 7 h.

Des signes d'irritation des muqueuses (larmoiement, hypersalivation), des signes neurologiques à type d'agitation, de prostration, d'ataxie, de troubles sensitivomoteurs des membres inférieurs ainsi qu'une dyspnée ont été observés chez des souris, rats et cochons d'Inde après administration orale de chlorobenzène. L'autopsie des animaux a montré un œdème cérébral, une nécrose hépatique centrolobulaire et une nécrose des tubes contournés proximaux rénaux et des muqueuses bronchiques et gastriques.

L'injection par voie intrapéritonéale de 7,6 à 29,4 mmol/kg chez le rat mâle entraîne une nécrose hépatocytaire et tubulaire rénale, une déplétion du glutathion et du cytochrome P450 microsomal ainsi qu'une élévation des transaminases et de la bromosulfophthaléine.

## Toxicité subchronique, chronique

[3, 10 à 12, 15 à 17]

Chez le chien, par voie orale (27,25 à 272,5 mg/kg/j, 5 j/sem, 13 sem), aucun effet n'est observé à la plus faible dose ; la plus forte dose induit une perte de poids corporel, des anomalies hématologiques variées à type d'augmentation des formes jeunes leucocytaires, des modifications du bilan biologique (élévation des phosphatases alcalines, de la bilirubine, des transaminases et du cholestérol, baisse de la glycémie), des modifications hépatiques rénales, du tissu hématopoïétique et de la muqueuse gastrique et dans 50 % des cas, la mort des animaux.

Chez le rat, par voie orale (14,4 à 370 mg/kg/j, 5 j/sem, 192 j), une augmentation du poids du foie et des reins est constatée dès 144 mg/kg/j, ainsi que des anomalies hépatiques à type de cirrhose et de nécrose focale dès 188 mg/kg/j. Une exposition par voie orale, plus longue (9 mois) à des doses inférieures (0,001 à 0,1 mg/kg/j), provoque à partir de 0,01 mg/kg/j une dépression du système nerveux central, des anomalies hématologiques (trombocytose, hyperéosinophilie, inhibition de l'érythropoïèse et de l'activité mitotique de la moelle osseuse), ainsi que des anomalies du bilan hépatique (élévation des phosphatases alcalines et des transaminases).

Par inhalation (200 à 1200 ppm = 930 à 5600 mg/m<sup>3</sup>, 7 h/j, 5 j/sem, 44 j) chez le rat, le lapin et le cochon d'Inde apparaissent, dès 475 ppm (2210 mg/m<sup>3</sup>), des lésions hépatiques limitées. À 1000 ppm (4660 mg/m<sup>3</sup>), apparaissent chez les 3 espèces des altérations pulmonaires, rénales et hépatiques ; et vers 1200 ppm (5600 mg/m<sup>3</sup>) un coma. La dose sans effet est de 200 ppm (930 mg/m<sup>3</sup>) pour tous les animaux.

Des anomalies hématologiques à type d'hyperréticulocytose, proportionnelles à la dose administrée, sont retrouvées dans une étude par voie pulmonaire chez des rats et des lapins (75 à 250 ppm = 350 à 1165 mg/m<sup>3</sup>, 7 h/j, 5 j/sem, 24 sem) ; elles s'associent dès 75 ppm à des lésions hépatiques, rénales et surrénales modérées.

Des modifications des lignées sanguines lymphoïdes et myéloïdes, dont l'importance est proportionnelle à la dose, accompagnées d'anomalies hépatiques et rénales à type de nécrose, sont observées chez des rats par voie orale (250 mg/kg/j, 5 j/sem, 91 j). Aucune autre modification sanguine n'est retrouvée en dehors d'une porphyrinurie modérée aux doses supérieures ou égales à 500 mg/kg/j.

Des signes neurologiques à type d'encéphalopathie associés à une atteinte histologique hépatique et rénale sont constatés chez le rat pour des expositions continues supérieures à 1 mg/m<sup>3</sup> pendant 70 à 82 jours. À ces doses, une augmentation des cholinestérases sanguines et une diminution des alpha-globulines sont constatées.

## Effets génotoxiques

[10, 18 à 20]

**Certains tests de génotoxicité in vitro et in vivo sont positifs.**

*In vitro*, le chlorobenzène n'est pas mutagène dans le test d'Ames pour les souches TA 1538, TA 1537, TA 1535, TA 100 et TA 98 de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation métabolique ; il induit un effet mutagène sur cellules ovariennes de hamster et lymphocytes de souris ; il n'entraîne pas d'augmentation significative du nombre d'échanges de chromatides sœurs sur cellules humaines.

*In vivo*, un test du micronoyau chez la souris par voie intrapéritonéale (225 mg/kg) est positif ; l'injection intrapéritonéale de chlorobenzène à des souris et des rats entraîne la formation d'adduits à l'ADN, principalement dans les cellules hépatiques.

## Effets cancérogènes

[10, 15]

**Une augmentation significative de la fréquence de nodules néoplasiques hépatiques est observée uniquement chez le rat mâle.**

Une étude par voie orale chez le rat et la souris (30 à 60 mg/kg/j pour les souris mâles, 60 à 120 mg/kg/j pour les souris femelles et les rats des 2 sexes, 5 j/sem, 103 sem) a montré une augmentation significative de la fréquence des nodules néoplasiques hépatiques chez les rats mâles à la plus forte dose ; aucune augmentation de la fréquence des tumeurs n'est retrouvée chez les rates et les souris des 2 sexes.

## Effets sur la reproduction

[17, 19, 21]

**Des anomalies du développement musculo-squelettique à des doses toxiques pour la mère sont observées chez les rates ainsi que des malformations viscérales chez la lapine gestante. Chez le rat, l'inhalation répétée de chlorobenzène n'entraîne pas d'anomalie de la reproduction mais une incidence élevée d'anomalies testiculaires dégénératives sans répercussion sur le taux de fertilité à des doses toxiques.**

L'exposition de rates gestantes (75, 210 et 590 ppm = 350, 980 et 2755 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/j, du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation) ne provoque aucun effet tératogène ni embryotoxique. À 590 ppm, des anomalies du développement musculosquelettique sont constatées ; mais cette concentration entraîne chez les mères une perte de poids corporel ainsi qu'une augmentation du poids du foie. Aucune augmentation du nombre des avortements spontanés n'est décelée.

Dans la même étude, l'exposition de lapines (mêmes concentrations, 6 h/j, du 6<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation) ne provoque aucun effet tératogène ni augmentation du nombre des avortements spontanés. Chez le fœtus, quelques malformations viscérales (cœur, cerveau) sont retrouvées, sans relation avec la dose. Une augmentation du poids du foie et une perte de poids globale sont constatées dès 210 ppm (980 mg/m<sup>3</sup>) chez les mères.

Chez le rat, l'inhalation répétée (50 à 450 ppm, 6 h/j, 7 j/sem, 10 sem), avant la fécondation, pendant la grossesse et l'allaitement, ne provoque aucune anomalie de la reproduction même à la dose la plus forte ; une incidence élevée d'anomalies testiculaires dégénératives, sans répercussion sur le taux de fertilité, est constatée à 450 ppm (2100 mg/m<sup>3</sup>). Par contre des effets systémiques avec anomalies histologiques rénales et hépatiques sont observés dès 150 ppm (700 mg/m<sup>3</sup>).

## Toxicité sur l'Homme

**Lors d'exposition aiguë, le chlorobenzène est un narcotique puissant, un toxique hépatique et un irritant de la peau et des muqueuses oculaires et respiratoires. Lors d'exposition chronique sont observés principalement des effets neurologiques centraux, des signes d'irritation (voies aérodigestives supérieures, peau), des lésions hépatiques, rénales et pulmonaires. Les données observées ne permettent pas de conclure formellement à un effet reprotoxique du chlorobenzène.**

## Toxicité aiguë

[3, 10, 12, 26, 27]

Le chlorobenzène est un narcotique puissant, un toxique hépatique et un irritant de la peau et des muqueuses oculaires et respiratoires.

L'inhalation de vapeurs provoque une irritation oculaire et des voies respiratoires lors d'exposition à des concentrations de l'ordre de 200 ppm (930 mg/m<sup>3</sup>). À forte dose, on peut observer une atteinte neurologique associant somnolence, manque de coordination, dépression du système nerveux central puis troubles de conscience.

Un cas d'hémoptysie a été rapporté par un auteur lors d'une inhalation massive de chlorobenzène.

Des perturbations électroencéphalographiques ont été induites chez des volontaires sains après une exposition à des concentrations allant de 0,1 à 0,3 mg/m<sup>3</sup> pendant 13 min.

L'ingestion de chlorobenzène peut entraîner une pâleur ou une cyanose, une méthémoglobinémie, voire un collapsus ; ces effets peuvent être réversibles. Deux cas d'atteinte hépatique avec cytolysse, réversibles en 2 semaines après traitement par N-acétylcystéine et alprostadil, ont été rapportés.

## Toxicité chronique

[3, 12, 16, 26, 28, 29]

Les effets de l'exposition chronique s'exercent principalement sur le système nerveux central.

La voie respiratoire est la voie usuelle d'intoxication en milieu professionnel. L'inhalation prolongée de vapeurs peut être à l'origine de signes neurologiques (tels des céphalées, une somnolence, des vertiges, des paresthésies, des myoclonies des extrémités et parfois des troubles de la sensibilité tactile), de signes d'irritation des voies aérodigestives supérieures, de lésions hépatiques, rénales et pulmonaires.

Plusieurs études chez des travailleurs exposés au chlorobenzène retrouvent une fréquence accrue de troubles neurologiques à type de céphalées, malaises, somnolence, irritabilité, ainsi que des troubles dyspeptiques, une perte de poids et d'appétit. Ces troubles apparaissent le plus souvent peu de temps après le début de l'exposition et pour des concentrations atmosphériques faibles. Dans une de ces études, les anomalies telles les paresthésies, hypoesthésies ou contractures des extrémités n'ont été observées que chez les sujets exposés uniquement au chlorobenzène.

Une étude chez des travailleurs exposés au chlorobenzène et à d'autres dérivés chlorés du benzène, à des concentrations de l'ordre de 15 ppm, ne retrouve aucun effet sur la santé, ni aucune modification des fonctions hépatiques et de la formule sanguine.

Des contacts répétés ou prolongés du liquide avec la peau peuvent entraîner des dermatoses et des brûlures cutanées.

Des modifications hématologiques ont rarement été rapportées. Un cas d'anémie avec aplasie médullaire est apparu chez une femme de 70 ans, ayant utilisé pour la confection de chapeaux, une colle contenant 70 % de chlorobenzène (sans benzène). La responsabilité du chlorobenzène reste cependant difficile à évaluer. Une leucopénie modérée et une augmentation de l'activité des peroxydases leucocytaires ont été constatées dans une étude chez des travailleurs exposés au chlorobenzène depuis au moins 3 ans. Elles s'associaient à un allongement des vitesses de conduction nerveuse. La signification de ces anomalies hématologiques est cependant inconnue.

## Effets sur la reproduction

[30]

Une étude russe fait état d'une augmentation significative de la fréquence des troubles menstruels et hormonaux chez des femmes exposées au chlorobenzène dans une usine de vernis. Une fréquence accrue des anomalies du développement des nouveau-nés ainsi qu'une augmentation de la mortalité périnatale sont aussi mentionnées. Cependant, la responsabilité du chlorobenzène ne peut être affirmée étant donné l'exposition concomitante à d'autres produits chimiques.

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 2009

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

## Sécurité et santé au travail

### Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au *JO*).

### Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au *JO*).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (*JO* du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (*JO* du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

### Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

### Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2007-1539 du 26 octobre 2007.

### Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 2006/15/CE de la Commission du 7 février 2006 (*JOCE* du 9 février 2006).

### Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

### Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 9.

### Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (*JO* du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

### Classification et étiquetage

a) **substance** chlorobenzène :

Le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (*JOUE* L 353 du 31 décembre 2008), dit « Règlement CLP », introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du chlorobenzène harmonisés selon les deux systèmes (Règlement et Directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI du règlement. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008
  - Liquide inflammable catégorie 3 ; H226
  - Toxicité aiguë catégorie 4 (\*) : H332
  - Danger pour le milieu aquatique, danger chronique catégorie 2 ; H411

(\*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

- selon la directive 67/548/CEE
  - Facilement inflammable ; R 10
  - Nocif ; R 20
  - Dangereux pour l'environnement ; R 51-53.

b) des **mélanges** (préparations) contenant du chlorobenzène :

- Règlement (CE) n° 1272/2008.

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

## Protection de la population

- Article L. 5132.2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73, articles R. 1342-1 à R. 1342-12 du Code de la santé publique :
  - étiquetage (cf. Réglementation).

## Protection de l'environnement

**Installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) :** Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE. Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification ( [www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html](http://www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html)). Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

## Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur au 1er janvier 2011 ( [www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html](http://www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html)). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

## Recommandations

### Au point de vue technique

#### Stockage

- Stocker le produit à l'air libre ou dans des locaux frais, munis d'une ventilation efficace, à l'abri de toute source d'ignition ou de chaleur et à l'écart des produits incompatibles (oxydants). Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention afin qu'en cas de déversement accidentel, le liquide ne puisse se répandre au dehors.
- Interdire de fumer.
- Mettre le matériel électrique, éclairage compris, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Prendre toutes dispositions pour éviter l'accumulation d'électricité statique.
- Fermer et étiqueter soigneusement les récipients. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

#### Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où est manipulé le produit. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et de toute manière ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Éviter l'inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certaines opérations exceptionnelles de courte durée ; leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en chlorobenzène.
- Éviter le contact avec la peau ou les yeux. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants (par exemple en élastomère fluoré, en polyalcool vinylique ; les matières telles que caoutchoucs naturel ou synthétiques, polyéthylène, polychlorure de vinyle sont déconseillées [35]) et des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Interdire l'emploi d'air ou d'oxygène comprimé pour la circulation du produit ou le séchage des installations.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du chlorobenzène sans prendre les précautions d'usage [36].
- Éviter les rejets atmosphériques et aqueux de chlorobenzène.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit en l'épongeant avec un matériau absorbant inerte. Laver à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs spécialisés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet. Éliminer les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation (traitement dans l'entreprise ou dans un centre spécialisé).

### Au point de vue médical

- À l'embauchage, éviter d'exposer au chlorobenzène les personnes atteintes d'affections hépatiques ou rénales chroniques. Il appartiendra au médecin du travail de juger de l'opportunité d'examen complémentaires pour étudier ces fonctions.

- Au cours des visites périodiques, rechercher particulièrement des signes d'irritation cutanée, oculaire et/ou respiratoire. Sauf si le médecin du travail le juge nécessaire, il n'apparaît pas impératif, dans le cas d'exposition modérée et dans l'état actuel des connaissances, de pratiquer des examens complémentaires visant à explorer les fonctions hépatique, rénale et la numération formule sanguine.
- Surveillance biologique : Les dosages du 4-chlorophénol total et du 4-chlorocaté- chol total dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail sont le reflet de l'exposition récente au chlorobenzène. Ils ne sont toutefois pas spécifiques du chlorobenzène, ces métabolites pouvant être retrouvés chez les sujets exposés au dichlorobenzène, au 4-chlorophénol ou aux crésols. Pour le 4-chlorophénol total, la valeur-guide française est de 25 mg/g de créatinine en fin de poste et le BEI de l'ACGIH (4-chlorophénol total dans les urines après hydrolyse) est de 20 mg/g de créatinine en fin de poste et fin de semaine. Pour le 4-chlorocatéchol total dans les urines en fin de poste et fin de semaine, le BEI de l'ACGIH est de 100 mg/g de créatinine (après hydrolyse).
- Lors d'accidents aigus, dans tous les cas demander l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional ou des services de secours d'urgence médicalisés.
- En cas de contact cutané, laver la peau à grande eau, immédiatement et pendant quinze minutes au moins ; retirer en même temps les vêtements même faiblement souillés. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, une consultation médicale s'imposera.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant quinze minutes au moins, paupières bien écartées. Consulter un ophtalmologiste s'il apparaît une douleur, rougeur oculaire ou gêne visuelle.
- En cas d'ingestion, ne pas faire boire et ne pas tenter de provoquer des vomissements. Rincer la bouche à fond avec de l'eau. Quelle que soit la symptomatologie, faire hospitaliser la victime dans les plus brefs délais.
- En cas d'inhalation, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les intervenants. Commencer une décontamination cutanée et oculaire et administrer de l'oxygène, si besoin.
- Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité ; en cas d'arrêt respiratoire, commencer les manœuvres de respiration assistée. Transférer en milieu hospitalier par une ambulance médicalisée.

## Bibliographie

- 1 | Chlorobenzène. Fiche de données de sécurité et notice technique. Puteaux : Elf Atochem ; resp. 1989 et 1988.
- 2 | Monochlorobenzène. Fiche de données de sécurité. Paris : Esar ; 1988.
- 3 | Chlorobenzène. Base de données INFOCHIM. Hamilton : Centre canadien d'hygiène et de sécurité du travail ; 1991.
- 4 | Kirk-Othmer - Encyclopedia of chemical technology, vol. 5. New York : John Wiley & sons ; 1979 : 797-808.
- 5 | Occupational health guideline for chlorobenzene. Cincinnati : NIOSH/ OSHA ; 1978, 4 p.
- 6 | Chlorbenzol. In : Kühn R, Birett K - Merkbücher gefährliche Arbeitsstoffe. Lech : Verlag Moderne Industrie ; 1982, C 16, 2 p.
- 7 | Fire protection guide to hazardous materials. 13<sup>e</sup> éd. Quincy, MA : National Fire Protection Association ; 2002.
- 8 | Chlorobenzène. Fiche IPCS, ICSC n° 0642, 2003. Consultable sur le site [www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html](http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html).
- 9 | Chlorobenzène. In : Base de données Biotox. Paris : INRS ; juillet 2007. Consultable sur le site [www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox).
- 10 | Willhite CC, Book SA - Toxicology update : chlorobenzene. *Journal of Applied Toxicology*. 1990, 10 (4) : 307-310.
- 11 | Chlorobenzene. Dangerous Properties of industrial Materials Report, 1990, 10 (3) : 66-77.
- 12 | Deichman WB - Chlorobenzene. Halogenated cyclic hydrocarbons. In : Clayton GD, Clayton FE - Patty's industrial hygiene and toxicology, 3<sup>e</sup> éd., vol. IIB. New York : John Wiley & sons ; 1981 : 3603-3611.
- 13 | Varshavskaya SP - Sanitary-toxicologic characteristics of mono- and dichlorobenzene. *Gigienicheskaya Otsenka Khimicheskikh Faktorov Vneshnei Sredy* ; 1966 : 35-37 (résumé dans la base de données NIOSH- TIC).
- 14 | Dalich GM, Larson RE - Temporal and dose-response features of monochlorobenzene hepatotoxicity in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1985, 5 (1) : 105-116.
- 15 | Kluge WM, Dill G, Persing R, Peters A - Toxic responses to acute, subchronic, and chronic oral administrations of monochlorobenzene to rodents. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1985, 15 (6) : 745-767.
- 16 | Reygagne A, Falcly M - Dérivés halogénés d'hydrocarbures aromatiques. In : Encyclopédie médico-chirurgicale, Toxicologie-pathologie professionnelle. Paris : Éditions techniques ; 1992 ; 16-046-S-10 : 2-4.
- 17 | Dilley JV - Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene (monochlorobenzene). Cincinnati : NIOSH/DBBS ; 1977 ; n° 210-76-0126, 77 p.
- 18 | Tennant R et al. - Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from *in vitro* genetic toxicity assays. *Science*. 1987, 236 : 933-941.
- 19 | Chlorobenzene. Base de données RTECS. Cincinnati : NIOSH ; 1991.
- 20 | Brusick DJ - Genotoxicity of hexachlorobenzene and other chlorinated benzenes. Lyon : Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) ; 1986, 77 : 393-397.
- 21 | John JA et al. - Inhalation teratology study on monochlorobenzene in rats and rabbits. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1984, 76 : 365-373.
- 22 | Ogata M, Shimada Y - Differences in urinary monochlorobenzene metabolites between rats and humans. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1983, 53 : 51-57.
- 23 | Notice of intended change : chlorobenzene. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1990, 5 (9) : 640-642.
- 24 | Kusters E, Lauwerys R - Biological monitoring of exposure to monochlorobenzene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1990, 62 : 329-331.
- 25 | Ogata M et al. - Quantification of urinary chlorobenzene metabolites by HPLC : concentrations of 4-chlorocatechol and chlorophenols in urine and of chlorobenzene in biological specimens of subjects exposed to chlorobenzene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1991, 63 : 121-128.
- 26 | Erlicher H - Industrial observations and experiences with the toxicity of various chlorinated benzenes (monochlorobenzene to hexachlorobenzene). *Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz*. 1968, 18 (7) : 204-205.
- 27 | Reygagne A et al. - Hépatite cytolytique secondaire à l'ingestion de monochlorobenzène : deux observations. XXIX<sup>e</sup> Congrès de la Société de toxicologie clinique. Groupement des centres antipoison français. Paris : 3-4 octobre 1991.



- 28 | Gabor S, Raucher K - Studies relating to the determination of the maximum permissible concentrations of benzene and monochlorobenzene. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology*. 1960, 2 : 223-231.
- 29 | Girard Ret al. - Hémopathies graves et exposition à des dérivés chlorés du benzène (à propos de 7 cas). *Le Journal de Médecine de Lyon* 1969. 50, 1164 : 771-773.
- 30 | Syrovadko ON, Malysheva ZV - Work conditions and their influence on some specific functions of women engaged in the manufacture of enamel-insulated wires. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevanija*. 1977, 4 : 25-28.
- 31 | Base de données Métropol. Métrologie des polluants. Fiche 071, 2004. Consultable sur le site [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr).
- 32 | Determination of chlorinated hydrocarbons II (carbon tetrachloride, chloroform, chlorobenzene) in air : MTA/MA-042/A99. Metodos de Toma de muestra y Analisis (MTA). Methods of sampling and analysis. INSHT ; 1999. Consultable sur le site [www.mtas.es/insht](http://www.mtas.es/insht).
- 33 | NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4<sup>e</sup> éd. ; Méthode 1003. Cincinnati, Ohio. 1996. Consultable sur le site [www.cdc.gov/niosh/nmam](http://www.cdc.gov/niosh/nmam)<sup>1</sup>.
- 34 | Norme NF X 43-267. Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse de vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Paris : AFnOr ; 2004.
- 35 | Forsberg K et al. - Quick selection guide to chemical protective clothing. 4<sup>e</sup> éd. Van Nostrand Reinhold ; 2002.
- 36 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAM R 435. Paris : INRS.
- <sup>1</sup><http://www.cdc.gov/niosh/nmam>

## Auteurs

Fiche établie par les services techniques et médicaux de l'INRS