

Le présent rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, l'Organisation internationale du Travail ou l'Organisation mondiale de la Santé.

Critères d'hygiène de l'environnement 34

CHLORDANE

Publié sous le triple patronnage
du Programme des Nations Unies pour l'Environnement,
de l'Organisation internationale du Travail et de
l'Organisation mondiale de la Santé.



Organisation mondiale de la Santé
Genève, 1986

Le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS) est un organisme qui relève à la fois du Programme des Nations Unies pour l'Environnement, de l'Organisation internationale du Travail et de l'Organisation mondiale de la Santé. Son principal objectif est d'effectuer et de diffuser des évaluations relatives aux effets des produits chimiques sur la santé de l'homme et sur la qualité de l'environnement. Comme activités annexes, il faut citer la mise au point de méthodes épidémiologiques, de méthodes expérimentales de laboratoire et de méthodes d'évaluation des risques dont l'utilisation permettrait d'obtenir des résultats comparables au plan international, ainsi que le développement des personnels en matière de toxicologie. Par ailleurs, l'IPCS travaille à l'élaboration de méthodes pratiques permettant de faire face aux accidents associés aux produits chimiques, assure la coordination des essais de laboratoire et des études épidémiologiques et s'emploie à promouvoir les recherches sur les mécanismes de l'action biologique des produits chimiques.

ISBN 92 4 254094 3

© Organisation mondiale de la Santé, 1986

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection de Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. L'Organisation mondiale de la Santé sera toujours très heureuse de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

IMPRIMÉ EN FINLANDE
Vammalan Kirjapaino Oy
84/6226 — VAMMAI A — 1700

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LE CHLORDANE	
1. RESUME ET RECOMMANDATIONS	11
1.1 Résumé	11
1.1.1 Identité et méthodes d'analyse.	11
1.1.2 Utilisations et sources d'exposition.	11
1.1.3 Concentrations environnementales, expositions et effets	11
1.1.4 Cinétique et métabolisme.	12
1.1.5 Expérimentation animale	12
1.1.6 Effets sur l'homme.	13
1.2 Recommandations.	13
2. IDENTITE, PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE.	14
2.1 Identité	14
2.2 Propriétés et méthodes d'analyse	14
2.2.1 Propriétés physico-chimiques.	14
2.2.2 Méthodes d'analyse.	15
- 3. SOURCES DE POLLUTION ENVIRONNEMENTALE, TRANSPORT ET DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT	17
3.1 Sources de pollution environnementale.	17
3.1.1 Production industrielle et utilisations	17
3.2 Transport et distribution dans l'environnement	18
3.2.1 Air	18
3.2.2 Eau	18
3.2.3 Sol	18
3.2.4 Dégradation abiotique	19
3.2.5 Biodégradation.	19
4. CONCENTRATIONS ENVIRONNEMENTALES ET EXPOSITIONS CORRESPONDANTES	21
4.1 Concentrations environnementales	21
4.1.1 Air	21
4.1.2 Eau	21
4.1.3 Sol	22
4.1.4 Cultures, faune et flore.	22
4.1.5 Produits alimentaires	24
4.1.6 Lait de femme	25
4.2 Exposition de la population générale	26
4.3 Exposition professionnelle	26

	<u>Page</u>
5. CINETIQUES ET METABOLISME	29
5.1 Absorption	29
5.2 Distribution et accumulation	29
5.3 Biotransformation.	29
5.4 Elimination et excrétion	30
6. EXPERIMENTATION ANIMALE	32
6.1 Expositions de courte durée	32
6.1.1 Exposition par voie orale	32
6.1.2 Exposition par voie cutanée	34
6.1.3 Exposition par voie parentérale	34
6.2 Expositions prolongées	34
6.2.1 Exposition par voie orale	34
6.2.2 Exposition par voie cutanée	37
6.3 Etudes sur la reproduction et la tératogénicité	38
6.4 Mutagénicité	39
6.5 Cancérogénicité.	40
6.6 Etudes de comportement	42
6.7 Autres études.	42
6.8 Facteurs influant sur la toxicité.	44
7. EFFETS SUR L'HOMME : ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES	47
7.1 Intoxications accidentelles.	47
7.2 Etudes professionnelles et épidémiologiques.	47
7.3 Traitement des intoxications	49
8. EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT.	50
8.1 Toxicité pour les organismes aquatiques.	50
8.2 Toxicité pour les organismes terrestres.	53
8.3 Toxicité pour les micro-organismes	55
8.4 Bioaccumulation et bioamplification.	59
8.5 Effets sur les populations et communautés.	62
8.6 Effets sur l'environnement abiotique	62
8.7 Evaluation	62
9. EVALUATIONS ANTERIEURES DU CHLORDANE PAR DES ORGANISMES INTERNATIONAUX	64

	<u>Page</u>
10. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE DE L'HOMME ET DES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT	66
10.1 Toxicité du chlordane.	66
10.2 Exposition au chlordane.	66
10.3 Evaluation des effets globaux sur l'environnement.	67
10.4 Evaluation des dangers pour la santé humaine et pour l'environnement.	68
BIBLIOGRAPHIE	69

AVERTISSEMENT AUX LECTEURS DES DOCUMENTS SUR LES CRITERES

Bien que tout ait été mis en oeuvre pour que les renseignements contenus dans les documents de critères soient présentés avec le plus d'exactitude possible sans en retarder indûment la publication, il est possible que des erreurs se soient glissées dans les textes déjà publiés ou apparaissent dans des publications ultérieures. Dans l'intérêt de tous les utilisateurs des documents de critères relatifs à l'hygiène de l'environnement, les lecteurs sont priés de bien vouloir indiquer à l'Administration du Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, les erreurs qu'ils ont pu relever afin qu'elles puissent faire l'objet de rectificatifs qui seront joints aux volumes ultérieurs.

En outre, tous les spécialistes des questions abordées dans les présents documents de critères sont priés de bien vouloir communiquer au Secrétariat de l'OMS toutes les données publiées importantes qui auraient pu être omises par inadvertance et dont la publication serait de nature à modifier l'évaluation des risques pour la santé résultant de l'exposition à l'agent en cause. Ces données pourront ainsi être prises en considération lors de la mise à jour et du réexamen des conclusions exprimées dans les présents documents.

REUNION D'UN GROUPE DE TRAVAIL SUR LES CRITERES D'HYGIENE DE
L'ENVIRONNEMENT POUR LES PESTICIDES ORGANOCHLORES AUTRES QUE
LE DDT (CHLORDANE, HEPTACHLORE, MIREX, CHLORDEGONE, KELEVAN,
CAMPHECHLORE)

Membres

- Dr Z. Adamis, Institut national de médecine du travail,
Budapest, Hongrie
- Dr D.A. Akintonwa, Département de biochimie, Faculté de
médecine, Université de Calabar, Calabar, Nigéria^a
- Dr R. Coulding, Chairman of the Scientific Sub-Committee, UK
Pesticides Safety Precautions Scheme, Ministry of
Agriculture, Fisheries & Food, Londres, Angleterre
(Président)
- Dr S.K. Kashyap, National Institute of Occupational Health
(Indian Council of Medical Research), Meghaninager,
Ahmedabad, Inde
- Dr D.C. Villeneuve, Section des polluants de l'environnement,
Centre d'hygiène de l'environnement, Tunney's Pasture,
Ottawa, Ontario, Canada (Rapporteur)
- Dr D. Wassermann, Département de médecine du travail,
Université hébraïque, Ecole de médecine Haddassah,
Jérusalem, Israël (Vice-Président)

Représentants d'autres organisations

- Dr C.J. Calo, Centre européen de toxicologie et d'écologie de
l'industrie chimique (ECETOC)
- Mme M. Th. van der Venne, Commission des Communautés
européennes (CCE)
- Dr D.M. Whitacre, Fédération internationale des associations
nationales des fabricants de produits agrochimiques (GIFAP)

^a Empêché

Secrétariat

- Dr M. Gilbert, Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour l'environnement, Genève, Suisse
- Mme B. Goelzer, Division des maladies non transmissibles, Bureau de la médecine du travail, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Dr Y. Hasegawa, Division de l'hygiène du milieu, Risques liés à l'environnement et protection alimentaire, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Dr K.W. Jager, Division de l'hygiène du milieu, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
(Secrétaire)
- M. B. Labarthe, Registre international des substances potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour l'Environnement, Genève, Suisse
- Dr I.M. Lindquist, Organisation internationale du travail, Genève, Suisse
- Dr M. Vandekar, Division de la biologie des vecteurs et de la lutte antivectorielle, Mise au point et sécurité d'emploi des pesticides, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- M. J.D. Wilbourn, Service de l'identification et de l'évaluation des agents cancérogènes, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France

CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LE CHLORDANE

Pour donner suite aux recommandations de la Conférence des Nations Unies sur l'environnement humain, tenue à Stockholm en 1972 et à un certain nombre de Résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé (WHA23.60, WHA24.47, WHA25.58, WHA26.68) et du Conseil d'administration du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (UNEP/GC/10, 3 juillet 1973), on a lancé en 1973 un Programme sur l'évaluation des effets qu'exerce sur la santé la pollution de l'environnement. Connue sous le nom de Programme OMS des Critères d'hygiène de l'environnement, il est mis en oeuvre avec l'appui du Fonds du PNUÉ pour l'Environnement. En 1980, le Programme des Critères d'hygiène de l'environnement a été incorporé dans le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PCS) et a abouti à la publication d'une série de documents portant sur les critères d'hygiène de l'environnement.

Le Groupe de travail des critères d'hygiène de l'environnement pour les pesticides organochlorés autres que le DDT s'est réuni à Genève du 28 novembre au 2 décembre 1984. Le Dr K.W. Jager a ouvert la réunion au nom du Directeur Général. Après avoir étudié et révisé l'avant-projet du document de la série des critères consacré au chlordane, le groupe de travail a procédé à l'évaluation des risques pour la santé de l'exposition à ce produit.

Les avant-projets du document avaient été préparés par MM. D.C. Villeneuve (Canada) et S. Dobson (Royaume-Uni).

Que tous ceux qui ont contribué à la préparation et à la mise au point définitive du présent document soient remerciés comme il convient.

* * *

La publication de ce document de la série des Critères d'hygiène a été financée par le Department of Health and Human Services des Etats-Unis d'Amérique, au titre d'un contrat conclu avec un centre collaborateur de l'OMS pour les effets de l'environnement sur la santé, le National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park (Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique).

1. RESUME ET RECOMMANDATIONS

1.1 Résumé

1.1.1 Identité et méthodes d'analyse

Le chlordane est un liquide visqueux, de couleur jaune clair à ambrée. Le produit de qualité technique est un mélange qui contient au moins 26 composés différents dont 14 identifiables par chromatographie. Les principaux constituants sont l' α -chlordane et le γ -chlordane.

L'analyse est rendue difficile par la nature complexe du chlordane. La principale méthode d'identification et de dosage est la chromatographie de partage gaz-liquide avec détection par capture d'électrons.

1.1.2 Utilisations et sources d'exposition

On emploie le chlordane depuis plus de 35 ans comme insecticide de contact à large spectre, principalement sur la végétation, en dehors de l'agriculture, et sur les animaux. Dans son pays d'origine, les Etats-Unis d'Amérique, l'utilisation du chlordane est maintenant limitée à la destruction des termites à l'intérieur des termitières. Dans plusieurs autres pays, les diverses utilisations autorisées vont en se réduisant.

Pour la population générale dans son ensemble, la principale source d'exposition tient à la présence de résidus dans les aliments. Le problème est sans gravité puisque, en principe, le chlordane n'est pas employé pour le traitement des plantes vivrières et que les résidus contenus dans les denrées alimentaires d'origine animale ont une concentration généralement inférieure aux niveaux admis dans divers pays. Dans des conditions normales, l'apport de chlordane avec l'air et l'eau est négligeable. Pourtant, on a décelé la présence de chlordane dans l'air de bâtiments où l'on avait utilisé ce composé pour la désinsectisation, notamment la destruction des termites.

Dans les ambiances de travail, il existe deux sources d'exposition - l'inhalation et le contact cutané - quand on ne prend pas de mesures suffisantes de prévention et de protection.

1.1.3 Concentrations environnementales, expositions et effets

Le chlordane est stable vis-à-vis de la lumière dans les

conditions normales. Il est facilement adsorbé par les particules du sol de sorte que la migration à travers les horizons pédologiques ou le lessivage par les eaux souterraines sont négligeables. Il peut y avoir volatilisation dans l'air à partir des sols traités et entraînement d'une certaine quantité de produit dans les eaux superficielles, par ruissellement.

Le chlordane persiste assez longtemps dans le sol et les sédiments, notamment les isomères α et γ qui passent en partie dans les plantes cultivées sur des sols traités.

Une bioaccumulation limitée peut se produire dans le tissu adipeux des organismes terrestres ou aquatiques. En général, le facteur de concentration chez les mammifères est inférieur à l'unité.

Le chlordane est extrêmement toxique pour le lombric, phénomène qui constitue peut-être le plus grand risque durablement associé à ce composé dans l'environnement.

1.1.4 Cinétique et métabolisme

Chez les animaux d'expérience, le chlordane est facilement absorbé par la peau et par ingestion, et sans doute aussi par inhalation. Il se répartit rapidement dans l'organisme, les teneurs les plus élevées s'observant dans le tissu adipeux, puis le foie. La répartition est analogue chez le rat et chez le lapin. Le métabolisme du mélange complexe qu'est le chlordane a été élucidé en grande partie. On a identifié plusieurs métabolites et observé des différences selon les espèces. L'oxychlordane est le métabolite le plus intéressant chez les animaux, car il est plus persistant et toxique que le chlordane.

Après administration d'une seule dose par voie orale, l'élimination du chlordane est pratiquement achevée chez le rat au bout de 7 jours. En cas d'exposition prolongée, l'élimination de l'organisme est plus lente.

1.1.5 Expérimentation animale

Selon l'échelle de Hodge & Sterner (1956), le chlordane est modérément toxique (DL₅₀ aiguë par voie orale pour le rat : 200-590 mg/kg de poids corporel). L'OMS (1984) a rangé le produit de qualité technique parmi les produits modérément dangereux. Ses métabolites sont pour la plupart légèrement à modérément toxiques, à l'exception de l'oxychlordane qui est fortement toxique (DL₅₀ aiguë par voie orale pour le rat : 19,1 mg/kg de poids corporel).

L'intoxication se manifeste chez diverses espèces animales par des signes neurotoxiques tels que perte du sens de l'orientation, tremblements et convulsions. La mort de

L'animal peut survenir après défaillance respiratoire. En cas d'exposition ininterrompue, une certaine accumulation peut se produire dans l'organisme, principalement dans le tissu adipeux et, dans une moindre mesure, au niveau du foie. L'induction d'une activité enzymatique au niveau des microsomes hépatiques est l'un des paramètres les plus sensibles d'une exposition prolongée au chlordane, à faible concentration. En présence de concentrations plus élevées, on peut observer une hypertrophie du foie accompagnée d'altérations histopathologiques et fonctionnelles.

A fortes doses (50-350 mg par kilogramme de nourriture), le chlordane a réduit la fécondité de rattes et de souris ainsi que la viabilité de leur progéniture.

Aucun signe de tératogénicité n'a été constaté.

De façon générale, le chlordane se révèle inactif dans les épreuves d'activité génétique de courte durée.

Chez la souris, il détermine des carcinomes hépatocellulaires.

1.1.6 Effets sur l'homme

Des cas d'intoxication accidentelle ou de tentative de suicide par le chlordane sont connus. A l'exception des cas de suicide, le rétablissement a en général été complet. Chez l'homme, la dose létale aiguë est estimée à 23-50 mg par kilogramme de poids corporel. Aucun effet nocif n'a été signalé chez les travailleurs professionnellement exposés. Les données épidémiologiques sont insuffisantes pour qu'on puisse évaluer la cancérogénicité potentielle du chlordane pour l'homme.

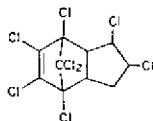
1.2 Recommandations

- a) Il faudrait disposer de statistiques sur la production et les utilisations actuelles du chlordane;
- b) des données plus abondantes sont nécessaires sur l'exposition humaine associée à d'autres sources que les denrées alimentaires, par exemple l'emploi de ce produit pour la destruction des termites;
- c) des recherches complémentaires sont indispensables pour qu'on puisse mieux évaluer la signification pour l'homme des effets cancérogènes observés chez la souris;
- d) il convient de poursuivre les études épidémiologiques relatives à des travailleurs ayant subi antérieurement une exposition au chlordane.

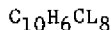
2. IDENTITE, PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE

2.1 Identité

Formule développée :



Formule brute :



Nom ISO :

octachloro-1,2,4,5,6,7,8,8-tétrahydro-3a.4.7.7a-méthano-4:7 indane

Noms de spécialités :

Aspon, Belt, CD 68, Chlorindan, Chlorkil, Chlordane, Corodan, Cortilan-neu, Dowchlor, HCS 3260, Kypchlor, M140, Niran, Otachlor, Octaterr, Ortho-Klor, Synklor, Tat Chlor 4, Topichlor, Toxichlor, Velsicol-1068

Numéro d'enregistrement

au CAS :

57-47-9

Masse moléculaire relative : 409,8

2.2 Propriétés et méthodes d'analyse

2.2.1 Propriétés physico-chimiques

Le chlordane est un liquide visqueux, de couleur jaune clair à ambrée (CIRC, 1979) de point de fusion égal à 106-107°C pour l'isomère α et de 104-105°C pour l'isomère γ . Il a une masse volumique de 1,59-1,63 g/ml et une tension de vapeur égale à 1.10^{-5} mmHg à 25°C. Il est insoluble dans l'eau mais soluble dans la plupart des solvants organiques.

Les principaux isomères du chlordane ont une configuration endo-endo (US EPA, 1976a,b). Mais, en réalité, le terme "chlordane" vise un mélange complexe d'isomères du chlordane, d'autres hydrocarbures chlorés et divers sous-produits. D'après le Conseil national de recherches du Canada (1974), le produit technique correspond à la description suivante :

"Le chlordane technique est un mélange de composés insecticides, comprenant divers dérivés chlorés d'addition ou de substitution du méthano (4:7

tétrahydro-3a,4,7,7a indane. Sa teneur en chlore est de 64-67%. Les principaux constituants sont l' α (alpha)-chlordane et le γ (gamma)-chlordane ($C_{10}H_6Cl_8$), l'heptachlore ($C_{10}H_5Cl_7$) et le nonachlore ($C_{10}H_5Cl_9$). Le chlordane technique présente les caractéristiques physiques, chimiques et biologiques du produit de référence."

La production du chlordane technique est strictement réglementée et la composition du produit varie dans d'étroites limites (Canada, Conseil national de recherches, 1974). Le chlordane technique est un mélange d'au moins 26 produits différents, parmi lesquels les isomères α et γ tiennent cependant la place principale. L'analyse chromatographie a permis de distinguer jusqu'à 14 constituants (Cochrane et al., 1975; Cochrane & Greenhalgh, 1976; US EPA, 1976a,b; Gaeb et al., 1977; Sovocool et al., 1977; Kadam et al., 1978; Parlar et al., 1979). La composition est maintenant connue pour l'essentiel, mais non en totalité. Aux Etats-Unis d'Amérique, le chlordane est présenté sous cinq formulations principales (von Rumker et al., 1974; CIRC, 1979) dont des granulés à 5%, des solutions huileuses contenant 2-200 g de chlordane par litre et des concentrés émulsionnables contenant 400-800 g de chlordane par litre.

2.2.2 Méthodes d'analyse

Le dosage des résidus est délicat par suite de la nature complexe des constituants et du fait que chacun d'eux se dégrade de façon indépendante. Les résidus peuvent finalement être présents dans des proportions parfois sans grand rapport avec celles du produit technique (Council for Agriculture Science and Technology, 1975). La séparation d'avec les produits gênants peut se faire par chromatographie en couche mince ou par d'autres méthodes (US EPA, 1976,a,b). On a obtenu un rendement de 80-110% dans l'extraction à partir des plantes cultivées et des autres produits végétaux, des produits laitiers, des plantes et des huiles en procédant à l'extraction par l'acétonitrile, suivie d'un partage en présence d'éther de pétrole et d'une purification sur colonne de Florisil (Canada, National Research Council, 1974). La purification peut également s'effectuer par chromatographie d'exclusion, spécialement dans le cas du tissu graisseux humain (Wright et al., 1978).

La principale méthode d'identification et de dosage des isomères du chlordane est la chromatographie gaz-liquide avec détection par capture d'électrons (US EPA, 1976a,b). Cette méthode présente une sensibilité et une spécificité élevée (Canada, Conseil national de recherches, 1974; Cochrane et

al., 1975). Selon Atallah et al. (1977), le détecteur de capture par électron peut, malgré sa sensibilité élevée, conduire à une identification erronée des résidus du chlordane et de leurs métabolites. Les résultats de l'analyse par chromatographie en phase gazeuse peuvent être confirmés par chromatographie liquide-gaz couplée à une spectrométrie de masse, méthode qui permet en outre de mieux doser certains constituants, par exemple l'heptachlorépoxyde (US EPA, 1976a,b). Comme autres méthodes de détection, on peut citer le titrage biologique, la chromatographie du squelette carboné, la colorimétrie et le dosage du chlore total (US EPA, 1976a,b).

Le dosage du chlore organique total (Canada, Conseil national de recherches, 1974) est encore la méthode de choix pour le dosage du produit technique et de la matière active (chlordane) dans les formulations.

3. SOURCES DE POLLUTION ENVIRONNEMENTALE, TRANSPORT ET DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT

3.1 Sources de pollution environnementale

3.1.1 Production industrielle et utilisations

Le chlordane a d'abord été préparé, au cours des années 40, par chloration à saturation de l'adduit cyclopentadiène-hexachlorocyclopentadiène (CIRC, 1979). Ses propriétés insecticides ont été décrites pour la première fois par Kearns en 1945 (Spencer, 1973).

La production industrielle du chlordane s'effectue par réaction de l'hexachlorocyclopentadiène sur le cyclopentadiène, d'où la formation de chlordène dont la chloration aboutit finalement au chlordane (CIRC, 1979). La préparation du produit commercial aux Etats-Unis d'Amérique remonte à 1947 (CIRC, 1979). Dans ce pays, la production du chlordane s'est élevée en 1974 à 9500 tonnes (CIRC, 1979). Le chlordane n'est pas produit en Europe et il n'a même jamais été fabriqué au Japon (CIRC, 1979). Au Japon, son emploi est uniquement autorisé pour la destruction des termites. On s'en sert aussi dans les appâts pour fourmis et pour détruire les xylophages. La production comme l'utilisation ont subi un recul considérable ces dernières années (OMS, 1982).

Le chlordane est utilisé comme insecticide depuis plus de 35 ans. C'est un insecticide de contact à large spectre aux emplois très divers, principalement de nature non agricole (surtout pour la protection des constructions mais également sur les pelouses et le gazon, les arbres d'ornement et les fossés de drainage) (von Rumker et al., 1974). En outre, on s'en sert pour le traitement du maïs, des pommes de terre et du bétail. En 1978, à la suite d'une procédure de retrait d'agrément de l'Agence pour la protection de l'environnement des Etats-Unis d'Amérique (US EPA), on est parvenu à un accord sur les utilisations contestées de ce produit. Cet accord prévoit un emploi limité pour le traitement de diverses cultures, les emplacements et quantités autorisées et la périodicité à respecter.

Depuis le 1er juillet 1983, le chlordane n'est agréé aux Etats-Unis d'Amérique que pour la destruction des termites souterraines (CIRC, 1979). Au Canada, l'emploi du chlordane tombe sous le coup de la Loi portant réglementation des pesticides et vise la protection des structures, des plantes d'ornement, des pelouses et de diverses cultures. Les utilisations admises varient selon les provinces (Canada, Conseil national de recherches, 1974).

3.2 Transport et distribution dans l'environnement

3.2.1 Air

Le déversement de chlordane dans l'atmosphère résulte principalement de l'épandage aérien de produits en poudre ou en bouillie, de l'érosion éolienne et de la volatilisation du produit à partir du sol et de l'eau (Canada, Conseil national de recherches, 1974).

3.2.2 Eau

On possède peu de données sur les voies de pénétration du chlordane dans les systèmes aquatiques et sur son comportement et sa destinée dans ce milieu. On peut admettre que les quantités provenant des eaux souterraines sont limitées puisque le lessivage du chlordane est peu important. Il pourrait être entraîné par le ruissellement des eaux superficielles, mais aucune étude n'a été effectuée pour confirmer cette hypothèse. Il y a aussi les eaux de pluie; cependant, deux études ont montré que la concentration du chlordane ne dépassait pas 2-3 ng par litre d'eau de pluie (Bevenue et al., 1972a; US EPA, 1976a,b).

Une caractéristique importante des résidus de chlordane réside dans leur capacité d'accumulation dans les sédiments. Le sort et le comportement du chlordane a été étudié dans un lac d'eau douce situé à l'écart et qui ne contenait précédemment aucun résidu de pesticide (Oloffs et al., 1978). Ce lac a été traité au moyen de chlordane technique à raison de 10 µg/litre et l'on a analysé des échantillons de sédiments pour y rechercher des résidus de chlordane 7, 24, 52, 279 et 421 jours après le traitement. On a constaté que la teneur de l'eau en résidus diminuait rapidement. A 7 jours, 46,1% seulement des résidus étaient encore présents. A 421 jours, les résidus étaient encore décelables mais leur concentration était systématiquement tombée à moins de 0,01% de la valeur initiale. On a noté que les résidus de chlordane migraient rapidement vers le fond de la couche sédimentaire où ils s'accumulaient. La teneur moyenne des sédiments en résidus de chlordane était de 35,29 µg/kg de matière fraîche au bout de 7 jours et de 10,31 µg/kg au bout de 421 jours.

3.2.3 Sol

Le chlordane est presque exclusivement utilisé pour le traitement du sol en vue de détruire les nuisibles qui y sont contenus, par exemple les termites (Canada, Conseil national de recherches, 1974). Par suite, la présence de résidus de

chlordane se limite essentiellement à ce compartiment de l'environnement. Sous la plupart des climats tempérés, seuls persistent en général les deux isomères du chlordane (Canada, Conseil national de recherches, 1974). Par exemple, en Nouvelle-Ecosse, on s'est servi de chlordane pendant trois ans pour traiter un sol argileux sablonneux, à la dose de 5 kg/ha. Quinze ans plus tard, 15% environ des résidus y étaient présents principalement les isomères α et γ (US EPA, 1976a,b).

Les constituants du produit technique sont relativement insolubles dans l'eau et sont facilement adsorbés à la surface des particules constitutives du sol. Il en résulte que les résidus présents dans le sol ont entre autres caractéristiques celle de ne pas facilement migrer à travers les couches pédologiques (Canada, Conseil national de recherches, 1974; von Rumker, 1974). En général, la proportion des résidus qui migrent au-delà de la couche arable ne dépasse pas 15% (Canada, Conseil national de recherches, 1974). De ce fait, il est peu probable que les résidus de chlordane puissent gravement contaminer les strates inférieures ou les sources d'eau profondes (Canada, Conseil national de recherches, 1974). La teneur du sol en matières organiques et son humidité peuvent influencer sur la volatilité des constituants du chlordane (Stauffer, 1977). Les substances organiques augmentent l'adsorption et, par conséquent, réduisent la volatilisation du produit qui est au contraire augmentée par l'humidité (Stauffer, 1977). En outre, les formulations liquides sont plus volatiles que les préparations granulaires (Atallah et al., 1979).

3.2.4 Dégradation abiotique

Dans les conditions normales, le chlordane est stable à la lumière. Après exposition à des agents photosensibilisateurs tels que la roténone ou la benzophénone et irradiation de courte durée à des longueurs d'onde supérieures à 300 nm, certains constituants subissent une isomérisation (Canada, Conseil national de recherches, 1974). En l'absence de photosensibilisant, aucun produit de dégradation n'a pu être décelé sur le feuillage des plantes (Ivie et al., 1972).

3.2.5 Biodégradation

Quatre semaines après l'épandage, on a trouvé trois produits de transformation du γ -chlordane dans des choux blancs et des carottes. A l'un des deux métabolites isolés dans le premier cas (35% du total) on a attribué la structure de la chlorhydrine du chlordane. L'autre métabolite isolé (15% du total) a été identifié au

dihydroxy- β -dihydroheptachlore. Le troisième métabolite n'a pas été identifié. Après traitement du sol par le chlordane, on a décelé la présence dans de la luzerne de dichloro-1,2 chlordène, d'oxychlordane et de photo- α -chlordane (Canada, Conseil national de recherches, 1974).

L'oxychlordane (époxyde du dichloro-1,2 chlordène) constitue le métabolite commun dérivé aussi bien de l' α -chlordane que du γ -chlordane. Sa présence a été décelée dans la graisse de porc dont les aliments contenaient l'un ou l'autre de ces deux isomères, ainsi que dans le lait et le fromage fabriqué avec le lait de vache à qui l'on donnait à manger de la luzerne traitée par le chlordane technique. Selon certains auteurs, l' α -chlordane et le γ -chlordane donnent naissance à l'oxychlordane par l'intermédiaire du dichloro-1,2 chlordène (Canada, Conseil national de recherches, 1974).

4. CONCENTRATIONS ENVIRONNEMENTALES ET EXPOSITIONS CORRESPONDANTES

4.1 Concentrations environnementales

4.1.1 Air

En général, la concentration atmosphérique du chlordane semble négligeable. Pourtant, on a décelé la présence de ce produit dans l'air de bâtiments où il avait été utilisé pour la destruction des termites ou d'autres insectes (US EPA, 1976a,b). Les données sur ce point sont insuffisantes.

4.1.2 Eau

Il ressort de plusieurs études que la contamination de l'eau par le chlordane ne constitue pas un problème général (US EPA, 1976a,b) et que, en principe, la teneur de l'eau en résidus est très faible, sinon inférieure au seuil de détection (Canada, Conseil national de recherches, 1974).

L'étude des sédiments déposés au fond de 26 cours d'eau se jetant dans la baie de San Francisco a révélé la présence générale de chlordane, à des concentrations allant de simples traces à 800 µg/kg (Oloff et al., 1978).

Aucune trace de chlordane n'a été trouvée dans 188 échantillons d'eau de surface recueillis dans le sud de la Floride alors que le produit a été détecté dans 30% des 214 échantillons de sédiments (Matraw, 1975). Dans une étude effectuée à Hawaii en 1970-71 (Bevenue et al., 1972b), on a trouvé du chlordane dans 9% des échantillons d'eau de boisson, à la concentration moyenne de 1,0 ng/litre. Dans l'eau potable de canaux, la teneur allait de 3,7 à 9,1 ng/litre. Là encore, les sédiments étaient beaucoup plus riches en chlordane, avec une teneur de 190-378 µg/kg. Jusqu'en 1974, la présence de chlordane a été pratiquement constante dans le cours inférieur du Mississippi avec des valeurs allant de 1,3 à 2,9 ng/litre (Brodthmann, 1976). Lors d'une étude effectuée en 1964-67 sur le même tronçon du Mississippi (Berthel et al., 1969), les résidus de chlordane avaient des concentrations comprises entre 0,80 et 2,80 mg/kg dans les matériaux constitutifs du lit du fleuve. Pour le cas des affluents, sur 348 échantillons, 13 avaient une teneur allant de 0,56 à 6,44 mg/kg. Aucune trace de chlordane n'a été trouvée dans les échantillons d'eau ou de sédiments prélevés dans les Grands Lacs supérieurs en 1974 (Glooschenko et al., 1976). Une étude effectuée en 1976 (Harrington et al., 1978) a signalé une contamination par le chlordane dans un réseau de distribution municipal, la concentration du produit atteignant, à la suite de cet accident, 1,2g/litre.

4.1.3 Sol

Une étude a montré que les isomères α et γ du chlordane persistent moins longtemps dans les sols minéraux sablonneux que dans les sols organiques en décomposition (Harris & Sans, 1976). Les données recueillies en 1970 dans le cadre du National Soils Monitoring Program ont révélé la présence de chlordane dans 0,07% des 1346 points d'échantillonnage répartis dans 35 Etats. Les concentrations étaient comprises entre 0,01 et 13,34 mg par kg de substance sèche, avec une valeur moyenne de 0,08 mg/kg (Crockett et al., 1974). Une étude systématique dans la région de culture de maïs aux Etats-Unis d'Amérique (12 Etats) en 1970 a montré que le chlordane était l'un des insecticides les plus fréquemment détectés, avec des concentrations allant d'une valeur inférieure au seuil de détection jusqu'à 0,20 mg/kg (Carey et al., 1973). Des données pour 1971 relatives à 9 Etats ont révélé une concentration de 0,04 mg de chlordane par kilogramme de substance sèche dans un échantillon de sol (Gowen et al., 1976). L'étude de 1973 a révélé la présence de résidus à la concentration de 0,001-0,020 mg/kg, avec des valeurs généralement plus fortes dans les agglomérations urbaines. L'analyse d'échantillons de sol prélevés dans 14 grandes villes des Etats-Unis d'Amérique, en 1970, a fourni des chiffres compris entre 0,01 et 1,27 mg/kg. Dans les provinces atlantiques du Canada, la présence de chlordane a été observée dans moins de 10% des terres agricoles, à des concentrations inférieures à 1 mg/kg de poids sec (Duffy et Wong, 1967). Dans une autre étude consacrée au chlordane (Saha & Sumner, 1971) en Saskatchewan, 7 échantillons de sol sur 41 contenaient du chlordane, les résidus présentant une concentration de 0,01-3,91 mg/kg de poids sec. La durée de la contamination du sol a été étudiée par plusieurs chercheurs. Par titrage biologique, on a montré, dans l'une de ces études, que 15% de la matière active était encore présente dans le sol de prairie du Wisconsin au bout de 12 ans (Lichtenstein & Poliuka, 1959). En 1970, une autre étude (Lichtenstein, 1970) a montré que, 10 ans après l'épandage de chlordane à la dose de 8,5 kg/ha, 18-20% environ du produit subsistaient dans le sol.

4.1.4 Cultures, faune et flore

Vu que les résidus de chlordane sont principalement contenus dans le sol, le passage dans les plantes constitue un aspect important. Dans la plupart des climats tempérés, l' α -chlordane et le γ -chlordane sont les principaux résidus contenus dans les végétaux. Dans les conditions

climatiques qui sont celles du Canada, la composition de ces résidus est analogue à celle du chlordane technique (Canada, Conseil national de recherches, 1974). Dans une étude sur le terrain consacrée aux rapports de concentrations entre sol et végétation, on a constaté que la concentration des résidus de chlordane dans les cultures n'avait pas de rapport constant avec la concentration de ces résidus dans le sol, de sorte qu'aucune précision n'est possible (Boyd, 1971).

Dans une étude de trois ans, Onsager et al., (1970) a étudié les résidus de chlordane dans les betteraves à sucre cultivées sur un sol limoneux traité une seule fois à six doses différentes, allant de 1,4 à 22,4 kg/ha. Lors de la première récolte, seules les betteraves traitées aux doses les plus faibles (1,4 et 2,8 mg/kg) avaient une teneur en résidus inférieure à 0,3 mg/kg de poids sec. Lors des deux saisons suivantes, cette valeur était dépassée dans toutes les betteraves, indépendamment de l'intensité du traitement. Dans une autre étude, on a montré que la fixation au niveau de la racine dépendait du type de sol (Stewart, 1975). L'épandage de chlordane à raison de 15 kg/ha sur un sol limoneux sablonneux contenant 12% d'argile s'est traduit par la présence de résidus de chlordane dans les betteraves, les carottes, le panais, les pommes de terre et les rutabagas, aux concentrations respectives de 0,03, 0,26, 0,24, 0,04 et 0,01 mg/kg, respectivement. Dans un limon sablonneux contenant 28% d'argile, les valeurs correspondantes étaient de 0,01, 0,07, 0,12, 0,15 et 0,01 mg/kg. L'étude des résidus dans la luzerne, après épandage de chlordane de haut degré de pureté a montré que, au cours des 4 premiers mois suivant le traitement, l'oxychlordane et le photo- α -chlordane représentaient respectivement 16% et 17% des résidus (Wilson & Oloffs, 1973a).

En général, on n'a pas trouvé de résidu décelable de chlordane chez la faune, par exemple chez les oiseaux (Canada, Conseil national de recherches, 1974; Fitzhugh & Fairchild, 1976; Clark & Krynitsky, 1978). Cependant, dans une étude (Clark & Prouty, 1976), la quantité moyenne totale de résidus d'oxychlordane, allant de 0,11 à 6,63 μ g, dans les carcasses de chauves-souris du Maryland et de Virginie a été attribuée à l'utilisation du chlordane.

Dans des enquêtes de grande ampleur, on a constaté que les résidus étaient généralement peu concentrés chez les poissons. En 1976, les résidus relevés dans plusieurs espèces du lac Erie et du lac Saint Claire au Canada allaient de quantités inférieures au seuil de détection à 0,046 mg/kg de substance fraîche (Frank et al., 1978a,b). Au Canada, en 1970, des poissons pêchés en vue de leur vente ne contenaient pas de résidus décelables (Reinke et al., 1972). De 1967 à 1968, le Programme national de surveillance des pesticides a

révélé la présence de résidus de chlordane dans 128 échantillons de poisson sur 590 à des concentrations généralement inférieures à 0,5 mg/kg (Wilson & Oloffs, 1973b). Pour la période 1972-76, des résidus de chlordane ont été trouvés dans 3% seulement des échantillons de poissons d'estuaire pêchés aux Etats-Unis d'Amérique (Butler & Schutzmann, 1978). Par ailleurs, aucun résidu de chlordane n'a été trouvé dans les poissons et les produits de la pêche de la Northwestern Atlantic (Meith-Avcin et al., 1973; Sims et al., 1977).

4.1.5 Produits alimentaires

De nombreuses études ont été consacrées à la présence de résidus de pesticides dans les produits alimentaires au Canada, aux Etats-Unis d'Amérique et en Grande-Bretagne entre autres pays. En général, ces études ont montré que les résidus de chlordane sont rares et que leur fixation par l'homme est négligeable (Canada, Conseil national de recherches, 1974). Des tolérances ont été fixées pour les résidus du chlordane aux valeurs suivantes : 0,1 mg/kg au Bénélux, 0,3 mg/kg au Canada, 0,2 mg/kg dans les pays de la Communauté économique Européenne et 0,3 mg/kg aux Etats-Unis d'Amérique. Ces valeurs concernent des aliments extrêmement variés (US EPA, 1976a,b). La Réunion conjointe sur les résidus de pesticide (FAO/OMS, 1983) a préconisé pour l'ensemble des isomères α et γ du chlordane et de l'oxychlordane la fixation provisoire d'une dose journalière admissible (DJA) allant de 0 à 0,01 mg/kg de poids corporel. Le chlordane est rarement trouvé dans les enquêtes de consommation ("panier de la ménagère"), et encore seulement à de faibles concentrations. Il ne figure pas parmi les 10 pesticides chlorés qui se trouvent généralement en tête parmi les résidus alimentaires (US EPA, 1976a,b). Par exemple, dans une enquête réalisée aux Etats-Unis d'Amérique de 1963 à 1969, des résidus de chlordane ont été trouvés dans moins de 1% des échantillons avec des concentrations allant de 1 à 5 μ g/kg.

On a déjà montré que les résidus de chlordane présents dans le sol passent dans les plantes cultivées. Le plus souvent, les quantités contenues dans les cultures sont faibles. Les résidus ont tendance à s'accumuler davantage dans les huiles non raffinées préparées à partir des graines oléagineuses que dans les graines elles-mêmes ou dans le tourteau. Mais les teneurs sont abaissées par le raffinage. On a trouvé par ailleurs des résidus de chlordane dans la viande, le lait et les oeufs. Ces résidus, qui peuvent être importants, proviennent des résidus contenus dans les plantes fourragères ou de l'application directe du produit aux bovins et à la volaille (US EPA, 1976a,b). Dans une étude effectuée

sur les oeufs au Canada, on a trouvé du γ -chlordané dans 78% des échantillons, avec une teneur moyenne de 2 μ /kg de substance fraîche, et de l' α -chlordané dans 81% des oeufs, avec une concentration moyenne de 1 μ /kg (Mes et al., 1974). Dans une autre étude (Herrick et al., 1969), aucun résidu n'a été observé dans les oeufs de poulet à qui l'on avait incorporé du chlordané dans leur nourriture (à la dose de 0,08 mg/kg) pendant une semaine.

Aux Etats-Unis d'Amérique, l'analyse d'échantillons de lait de vache a révélé la présence de chlordané dans 87% des cas, avec des concentrations allant de 0,02 à 0,06 mg par litre (CLRC, 1979). Dans une autre étude (US EPA, 1976a,b), le lait de vaches au pacage dans des prés traités au chlordané à raison de 0,55 kg/ha accusait une concentration moyenne de chlordané de 0,03 mg/litre. Aucun résidu n'a été observé quand le traitement des prés était moins intensif. On a également trouvé du chlordané dans des échantillons de viande provenant du Canada, à des concentrations variables : 0-106 μ /kg pour le boeuf, 0-32 μ /kg pour le porc et 0-70 μ /kg pour la volaille (Saschenbrecker, 1976).

4.1.6 Lait de femme

Plusieurs études sur les résidus de pesticides dans le lait maternel n'ont pas révélé la présence de résidus de chlordané, mais on y a trouvé de l'oxychlordané, du trans-nonachlore et de l'époxyde d'heptachlore qui pourraient être en rapport avec l'exposition au chlordané. Une étude portant sur 54 femmes d'Arkansas et du Mississippi et effectuée de 1973 à 1974 a montré que leur lait contenait de l'oxychlordané à raison de 0,005 mg/litre, de l'époxyde d'heptachlore à raison de 0,004 mg/litre et du trans-nonachlore à raison de 0,001 mg/litre (Strassman & Kutz, 1977). Dans une autre étude effectuée de 1973 à 1975 sur 34 échantillons de lait de femme dans le nord du Mississippi, on a trouvé de l'oxychlordané à la concentration de 0,005 ou de 0,002 mg/litre selon l'intensité du recours aux pesticides (Barnett et al., 1979). Aux Etats-Unis d'Amérique, une enquête portant sur 1436 femmes allaitantes, la teneur moyenne du lait en oxychlordané, correction faite pour éliminer l'influence des graisses, allait de 75,4 à 116 μ /litre (Savage, 1976). Au Canada, l'analyse d'échantillons de lait de femme effectuée en 1974 a révélé la présence d'oxychlordané dans 77% des cas, de trans-nonachlore dans 68% des cas et d'époxyde d'heptachlore dans 69% des cas, chaque fois avec une teneur moyenne égale à 1 mg par litre de lait entier (Mes & Davies, 1978).

Jensen (1983) a récemment publié une mise au point sur les teneurs du lait maternel en chlordané et en oxychlordané en

complétant les études ci-dessus par des données plus récentes. Les résultats sont reproduits au tableau 1.

4.2 Exposition de la population générale

Dans des échantillons de graisse prélevés chez des résidents des Etats-Unis d'Amérique, on a trouvé de l'oxychlordane ainsi que d'autres pesticides organochlorés, à des teneurs allant de 0,03 à 0,4 mg/kg de substance fraîche (moyenne : 0,14 mg/kg) (Biros & Enos, 1973). Sovocool & Lewis (1975) ont eux aussi identifié de l'oxychlordane dans la graisse humaine. Comme l'ont indiqué Biros et Enos (1973), la présence de résidus d'oxychlordane dans les tissus adipeux humains peut être le signe, dans la population générale, d'une exposition antérieure au chlordane et/ou à l'oxychlordane. Cet organochloré est inclus dans le programme de surveillance des résidus dans les tissus humains (Kutz et al., 1976).

4.3 Exposition professionnelle

Divers pays ont fixé le niveau admissible d'exposition au chlordane dans les ambiances professionnelles (BIT, 1980). En voici quelques exemples : 0,5 mg/m³ comme concentration moyenne pondérée par rapport au temps en Belgique, aux Etats-Unis d'Amérique (à la fois par l'OSHA et par l'ACGIH), en Finlande, au Japon et aux Pays-Bas, 0,3 mg/m³ comme valeur moyenne pondérée par rapport au temps et 0,6 mg/m³ comme concentration de pointe en Roumanie et 0,01 mg/m³ comme concentration maximale admissible en URSS.

Sont principalement exposées les personnes qui effectuent des épandages de chlordane pour la destruction des insectes et autres ravageurs (CIRC, 1979). On a constaté la présence de chlordane dans la poussière des habitations d'agriculteurs (en moyenne 5,79 mg/kg de poussière aérogène desséchée) et des ouvriers préparant les formulations de ce pesticide (en moyenne 23,11 mg/kg) (Starr et al., 1974).

Tableau 1. Teneur du lait de femme en chlordane et en oxychlordane^a

Région, année	Nombre d'échantillons (échantillons positifs en %)	Concentration (moyenne) dans les graisses(%)	Teneur en oxychlordane et chlordane ^b Lait entier (mg/litre)	Matières grasses du lait (mg/kg)	Références
Canada (1975)	100	2,2	1 (< 2)	-	Mes & Davies (1978)
Espagne (1979)	45 (17,8%)	-	0,3 \underline{C}	0,026 \underline{C} (0 - 0,72)	Lora et al. (1979)
Etats-Unis d'Amérique Arkansas/Mississippi (1973-4)	57 (46%)	3,0	12/10 (0 - 20)	-	Strassman & Kutz (1977); FAO/WHO (1981)
Japon Tokyo (1978)	11	-	0,5 (0,1 - 1,0)	-	Miyazaki et al. (1980)
Tokyo (1979)	12	-	0,5 (0,3 - 1,1)	-	Miyazaki et al. (1980)
Mexique (1976)	620	-	-	0,40 (médiane)	FAO/OMS (1981)

Tableau I. (suite)

Région, année	Nombre d'échantillons (échantillons positifs en %)	Concentration (moyenne dans les graisses(%))	Teneur en oxychlorane et chlordane ^b Lait entier (mg/litre)	Matières grasses du lait (mg/kg)	Références
Hawaii (1979-80)	50 (100%)	3,2	-	0,059 (0,01 - 0,16)	Takahashi et al. (1981)
Mississippi (1973-5) zone d'utilisation de pesticides	34 (100%)	-	5 (1 - 22)	0,13 (0,03 - 0,70)	Barnett et al. (1979)
Mississippi (1973-5) zone de non-utilisation de pesticides	6 (68%)	-	2 (0 - 4)	0,05 (0 - 0,12)	Barnett et al. (1979)
USA-NE (1975)	233	-	-	0,08 ± 0,05	Savage (1976); Savage et al. (1981)
USA-SE (1975)	288	-	-	0,12 ± 0,15	- id -
USA-MW ^d (1975)	378	-	-	0,08 ± 0,05	- id -
USA-SO (1975)	388	-	-	0,11 ± 0,35	- id -
USA-NO (1975)	149	-	-	0,08 ± 0,05	- id -
USA (total) (1975)	1 436 (74%)	-	2 (médiane)	0,096 ± 0,195 (0,013 - 0,57)	- id - FAO/OMS (1981)

^a D'après Jensen (1983).

^b Sauf indication contraire, les résultats sont exprimés sous forme de la moyenne ou de la moyenne ± 1 écart-type.

^c Les chiffres indiqués entre parenthèses correspondent aux valeurs extrêmes.

^d Chlordane.

^e Middle-West.

5. CINETIQUE ET METABOLISME

5.1 Absorption

Dans des études portant sur 4 lapins mâles, on a observé une bonne absorption d'un mélange de ^{14}C - α et γ -chlordane (administrés à raison d'environ 1700 mg chacun par voie orale, en 4 doses à intervalles de 4 jours) (Balba & Saha, 1978). Chez des chiens, une brève exposition au chlordane, par application locale d'une solution (à 3,2 g/litre) a entraîné une diminution sensible et durable de la demi-vie biologique de la warfarine administrée par voie orale (Bachmann et Burkman, 1974).

5.2 Distribution et accumulation

L'utilisation de chlordane marqué a permis de constater qu'après administration orale, la distribution tissulaire du produit est uniforme, tant chez le rat (Barnett & Dorough, 1974) que chez le lapin (Balba & Saha, 1978). Chez le rat, le chlordane se fixe électivement dans le tissu adipeux ou, dans l'ordre, au niveau du foie, du rein, du cerveau et des muscles, que le produit soit administré sous forme d'une dose orale unique ou incorporé dans l'alimentation des animaux. L'isomère γ se fixe en plus grandes quantités que l'isomère α . Les résidus de chlordane marqué (mélange d'isomère α et d'isomère γ dans la proportion de 3 à 1) administrés à des rats à raison de 1,5 ou 25 mg/kg de nourriture pendant 56 jours, étaient environ 3 fois plus concentrés dans la graisse des animaux que dans leur nourriture. Après suppression du chlordane incorporé dans la nourriture de ces animaux, l'oxychlordane est le résidu qui a persisté le plus longtemps dans les tissus (Barnett & Dorough, 1974). La distribution tissulaire du chlordane s'est montrée analogue chez les lapins et chez les rats (Poonawalla & Korte, 1971; Balba & Saha, 1978).

5.3 Biotransformation

Poonawalla & Korte (1971) ont montré que 70% du γ -chlordane incorporé dans la nourriture de lapins étaient excrétés dans les urines sous forme de métabolites, entre autres de γ -hydroxy-1 chloro-2 dihydrochlordène et de dihydroxy-1,2 dichlอร์ดène.

On a isolé de l'oxychlordane dans le tissu adipeux de chiens, de rats (Polen et al., 1971), de porcs (Schwemmer et al., 1970) et de bovins (Lawrence et al., 1970). Ce même composé a également été isolé de la graisse chez l'homme

(Biros & Enos, 1973). Barnett & Dorough (1974) ont indiqué que des extraits foetaux de rats ayant reçu du ^{14}C -chlordane avec leur nourriture présentaient 8 zones radioactives sur la plaque de chromatographie en couche mince. Bien que la structure des métabolites n'ait pas été entièrement élucidée, on a estimé, à titre provisoire, qu'il s'agissait de produits mono-, di- et tri-hydroxylés.

Tant α -chlordane que pour le γ -chlordane, la principale voie métabolique fait intervenir le dichlorochlordène et l'oxychlordane (Tashiro & Matsumura, 1977). Les résultats de ces études ont, de façon générale, recoupé l'idée avancée par Street & Blau (1972) ainsi que les résultats des études métaboliques in vitro de Brimfield et al. (1978). Tashiro & Matsumura (1977) ont réussi à isoler l'exohydroxy-1 endochloro-2 exoépoxy-2,3 chlordène et découvert une autre voie métabolique importante de l' α -chlordane faisant intervenir une réaction d'hydroxylation plus directe qui aboutit à la formation d'exohydroxy-1 dihydrochlordènes et de γ -dihydroxy-1,2 dihydrochlordène. Aussi bien Brimfield et al. (1978) que Tashiro & Matsumura (1977) ont indiqué que l'oxychlordane et, dans une moindre mesure l'heptachlore, étaient des métabolites du chlordane. En revanche, ils ne sont pas tombés d'accord sur le point de savoir si ces deux métabolites étaient des résidus terminaux ou des intermédiaires dans le métabolisme du chlordane. D'après des études récentes, d'autres métabolites seraient présents dans les urines de lapins ingérant du chlordane avec leur nourriture. C'est ainsi que l' α -chlordane a donné naissance à l'hydroxy-1 chloro-2 chlordène, à l'hydroxy-1 chlordène et à la chlorhydrine du γ -chlordène. Après administration de l'isomère γ , plusieurs dérivés ont été observés dans les urines de lapins, à savoir le dichloro-1,2 chlordène, l'hydroxy-1 chloro-2 chlordène, la chlorhydrine du γ -chlordène et l'hydroxy-3 chlordane (Balba & Saha, 1978).

Les études métaboliques in vitro ont été récapitulées par Brimfield & Street (1979). En faisant incuber de l' α -chlordane et du γ -chlordane avec le surnageant postmitochondrial de foie de rat, on a pu isoler du dichlorochlordène et de l'oxychlordane, résultat analogue aux observations faites in vivo. Hart et al., (1963) ainsi que Hart & Fouts (1965) ont signalé que le chlordane induit chez le rat une activité non spécifique des enzymes microsomiennes et se rapproche, de ce point de vue, du phénobarbital.

5.4 Élimination et excrétion

L'élimination du chlordane marqué (mélange d'isomère α et d'isomère γ dans la proportion de 3 à 1) et de divers

isomères a été étudiée chez le rat. L'administration d'une seule dose orale de 0,05, 0,2 ou 1 mg de chlordane par kilogramme de poids corporel, par incorporation dans de l'huile de maïs, a été suivie d'une élimination presque totale au bout de 7 jours; 24 h après l'administration, 70% de l' α -chlordane et 60% du γ -chlordane avaient été excrétés. L'excrétion urinaire était plus importante chez les femelles que chez les mâles (Barnett & Dorough, 1974).

6. EXPERIMENTATION ANIMALE

Les données sur la spécificité et les résidus du chlordane, notamment les résultats de certaines études non publiées, ont fait l'objet de plusieurs mises au point d'organismes internationaux tels que la FAO/OMS (1968, 1973, 1978, 1981, 1983), la CCE (1981) et le CIRC (1979). On trouvera leurs conclusions à la section 9.

6.1 Expositions de courte durée

6.1.1 Exposition par voie orale

Les observations concernant la toxicité aiguë du chlordane chez plusieurs espèces animales sont récapitulées au tableau 2.

Les signes associés à une intoxication aiguë par le chlordane sont l'ataxie, des convulsions, une défaillance respiratoire et une cyanose, suivies de la mort de l'animal (US EPA, 1976a,b). La corrélation entre les troubles respiratoires et l'EEG semblent indiquer que l'insuffisance respiratoire contribue à la mortalité provoquée par le chlordane (Hyde & Falkenberg, 1976). Les effets pathologiques de l'intoxication comportent des hémorragies au niveau des voies digestives, des reins, des poumons et du cœur, ainsi qu'une congestion et un oedème pulmonaire et des altérations dégénératives au niveau du système nerveux central (US EPA, 1976a,b).

Du chlordane a été administré à 7 chiens sous forme d'une dose orale unique allant de 200 à 700 mg par kg de poids corporel. A 200 mg/kg (dose la plus faible), des convulsions ont été observées chez l'un des animaux tandis qu'à 700 mg/kg (dose la plus forte), aucun effet n'a été obtenu (Batte & Turk, 1948). Du chlordane a été administré par voie orale à 4 groupes de 2-4 chiens chacun, à raison de 5-200 mg/kg de poids corporel. Tous les animaux sont morts dans un délai de 25 jours à 93 semaines (Lehman, 1952b).

L'administration de chlordane par tubage gastrique à des moutons, à raison de 500 mg par kg de poids corporel, a provoqué des symptômes d'intoxication (incoordination, cécité partielle). Le rétablissement a été complet en 5 ou 6 jours. A la dose de 1000 mg par kg de poids corporel, des signes d'atteinte respiratoire et nerveuse graves sont apparus au bout de 16 h et les animaux sont morts au bout de 48 h (Welch, 1948).

L'incorporation de chlordane dans la nourriture de 12 rats mâles à la concentration de 1000 mg par kg a entraîné la mort de tous ces animaux dans un délai de 10 jours (Stohlman et al., 1950). A la concentration de 500 mg/kg, les 12 animaux

Tableau 2. Toxicité aiguë du chlordane chez les animaux d'expérience

Espèce	Sexe	Voie	Véhicule	DL ₅₀ (mg/kg)	Références
Rat	F	cutanée	xylène	530	Gaines (1969)
Rat	M	cutanée	xylène	205	Gaines (1969a)
Lapin	NS	cutanée	chlordane "de tête"	< 780	Ingle (1965b)
Lapin	NS	cutanée	chlordane "de queue" (plus purifié)	1100-1200	Ingle (1965b)
Rat	M	orale	huile d'arachide	335	Gaines (1969)
Rat	F	orale	huile d'arachide	430	Gaines (1969)
Rat	NS	orale	divers	200-590 ^a	Ambrose et al. (1953); Ingle (1965a)
Rat	NS	orale	NS	283	Buck et al. (1973)
Rat	NS	orale	NS	350	Truhaut et al. (1974)
Lapin	NS	orale	NS	100-300 ^a	Stohlman et al. (1950)
Lapin	NS	orale	NS	20-40 ^a	Ingle (données non publiées, 1955)
Hamster	NS	orale	NS	1720	Truhaut et al. (1974)
Chèvre	NS	orale	NS	180	Welch (1948)
Mouton	NS	orale	NS	500-1000	Welch (1948)
Poulet	NS	orale	NS	220-230	FAO/OMS (1968)
Col-vert	NS	orale	NS	1200	Buck et al. (1973)
Vache	NS	orale	NS	25-90	Buck et al. (1973)

a La grande dispersion des chiffres indiqués s'explique par l'utilisation de solvants différents et par le fait que le chlordane produit avant 1950 contenait une très grande quantité d'hexachlorocyclopentadiène.

NS = non spécifié.

d'expérience sont morts dans les 70 jours tandis qu'à la concentration de 300 mg/kg, 9 animaux sur 12 étaient encore vivants au bout de 100 jours. L'administration quotidienne, pendant 15 jours de suite, d'une dose orale de 6,25-25 mg/kg de poids corporel n'a déterminé chez 5 rats ni tremblement ni convulsion tandis qu'une dose quotidienne de 50 mg/kg de poids corporel a déterminé des symptômes toxiques et entraîné la mort de deux des animaux (Ambrose et al., 1953). Chez tous les groupes ci-dessus, on a noté la présence d'inclusions cytoplasmiques dans les hépatocytes, d'autant plus nombreuses que la dose était forte.

6.1.2 Exposition par voie cutanée

La DL₅₀ correspondant à l'administration par voie cutanée d'une dose unique de chlordane "de tête" s'est révélée inférieure chez des lapins à 780 mg/kg de poids corporel (Ingle, 1965b), cette dose déterminant une irritation cutanée intense, des tremblements et des convulsions (Lehman, 1952a). Dans le cas du chlordane "de queue", plus pur, la DL₅₀ par voie cutanée s'élevait à 1100-1200 mg/kg (Ingle, 1965b).

6.1.3 Exposition par voie parentérale

Du chlordane a été administré à des gerbilles mâles par voie intramusculaire, à raison de 2,5 mg/kg de poids corporel, un jour sur 3 pendant 45 jours. Ce traitement a déterminé une hyperprotéïnémie, une hyperglycémie et une augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcaline et acide (Karel & Saxena, 1976).

6.2 Expositions prolongées

6.2.1 Exposition par voie orale

Du chlordane a été incorporé pendant 2 ans dans la nourriture de groupes de 4-7 chiens (exclusivement mâles ou femelles) à raison de 0, 0,3, 3, 15 ou 30 mg/kg. Aux deux concentrations les plus élevées (15 et 30 mg/kg), on a relevé des anomalies dans les épreuves cliniques de la fonction hépatique. Chez les animaux qui ont été autopsiés à la fin de la première année, une augmentation du poids relatif du foie et des altérations hépatocellulaires associées ont été constatées à la concentration de 30 mg/kg; au bout de la deuxième année, une augmentation du poids relatif du foie, en rapport avec la dose, a également été notée aux concentrations de 15 ou de 30 mg/kg, ainsi que des altérations hépatocellulaires sans rapport avec la dose. Aucune différence de gravité des lésions hépatiques n'a été constatée

entre les animaux du groupe 30 mg/kg et les 4 animaux chez qui ce traitement avait été interrompu 8 mois avant qu'ils ne soient sacrifiés. Des biopsies hépatiques prélevées chez les 2 animaux du groupe 30 mg/kg à 1,3 et 6 mois n'ont fait apparaître des altérations hépatocellulaires que dans le dernier cas. Aucun effet nocif n'a été constaté en ce qui concerne le comportement, l'aspect, la survie, la prise de poids, les paramètres hématologiques ni les résultats de l'examen physique périodique, quelle que soit la concentration utilisée (Wazeter, 1967).

Vingt-quatre rats (12 de chaque sexe) ont reçu pendant 2 ans des aliments contenant 2,5, 25 ou 75 mg de chlordane par kilogramme (Lehman, 1952b). Des signes de toxicité, modérés à sévères, sont apparus aux deux concentrations les plus fortes. A la concentration la plus faible, on a noté des altérations histologiques au niveau du foie. Du chlordane technique (produit "de tête") a été incorporé pendant 2 ans à la nourriture de rats, à raison de 0, 5, 10, 30, 150 ou 300 mg/kg (Ingle, 1952, 1965a). Aux deux concentrations les plus élevées (150 et 300 mg/kg), on a observé des convulsions et des tremblements chez les animaux. Diverses altérations hépatocellulaires (hypertrophie, oxyphilie et hyalinisation du cytoplasme, caryorrhéxie, caryolyse et nécrose) étaient prononcées à 150 et 300 mg/kg, légères à 30 mg/kg, minimales à 10 mg/kg et absentes à 5 mg/kg. A 150 et à 300 mg/kg, la croissance des animaux était retardée tandis que le poids du foie et le taux de mortalité était accru. Dans une étude ultérieure portant sur des rats (Ingle, 1965a), du chlordane technique "de queue" contenant moins de sous-produits a été administré pendant 2 ans à des rats par incorporation dans leur nourriture à raison de 2,5-300mg/kg. Seule la concentration la plus élevée s'est traduite par des modifications de la consommation de nourriture, de la croissance et du taux de mortalité. A partir de 50 mg/kg, on a observé des altérations cellulaires.

Des rats ont reçu à manger pendant 407 jours une nourriture contenant du chlordane à des concentrations allant de 10 à 1280 mg/kg (Ambrose et al., 1953). Aux deux concentrations les plus élevées, les animaux sont morts rapidement; le poids du foie a augmenté à 320 mg/kg tandis que, à partir de 40 mg/kg chez les mâles et de 80 mg/kg chez les femelles, on observait une margination cytoplasmique au niveau des cellules du parenchyme hépatique.

Des groupes de rats constitués chacun de 20 mâles et de 20 femelles ont reçu du chlordane par incorporation dans leurs aliments de 0, 5, 15, 25 ou 35 mg/kg d' α -chlordane, de 15, 25, 35 ou 75 mg/kg de γ -chlordane ou encore de 5, 15, 25, 35 ou 50 mg/kg d'un mélange à parts égales d' α et de γ -chlordane (Ingle, 1969). Dans le groupe recevant de

l' α -chlordane, un retard de croissance est apparu chez les animaux du groupe 35 mg/kg, au bout de 4 mois chez les mâles et de 5 mois chez les femelles; dans le cas du γ -chlordane, un retard de croissance n'est apparu qu'au bout de 8 mois chez les mâles du groupe 75 mg/kg. Dans le cas du mélange des deux isomères, un retard de croissance est apparu chez le groupe 50 mg/kg, pour l'un et l'autre sexe mais plutôt chez les mâles que chez les femelles. Aucun retard de croissance n'a été constaté aux doses plus faibles, quel que soit l'isomère en cause. On a constaté que la croissance était en rapport avec la quantité d'aliments consommée. Une augmentation du taux de mortalité, chez les deux sexes, s'est manifestée à partir de 35 mg/kg pour l' α -chlordane, de 75 mg/kg pour le γ -chlordane et de 50 mg/kg pour le mélange des deux isomères. L'hématocrite était normal chez tous les groupes d'animaux d'expérience. L'autopsie n'a pas révélé de lésion anatomo-pathologique macroscopique. Aucune tumeur n'a été constatée. L'examen histologique n'a pas révélé de lésion organique consécutive à l'ingestion de chlordane, sauf dans le foie. La compression des capillaires sinusoides résultant de la légère hypertrophie des hépatocytes dans la région centrolobulaire et une légère prolifération du canal cholédoque sont apparues chez les animaux recevant de l' α -chlordane à raison de 35 mg/kg. Avec ce même isomère, à la concentration de 25 mg/kg, les mêmes altérations ont été relevées mais elles étaient minimales. Une homogénéité cytoplasmique légère à modérée des hépatocytes de la région centrolobulaire a été observée après administration de γ -chlordane à raison de 75 mg/kg, ainsi qu'une margination cytoplasmique minime et une hypertrophie cellulaire minime accompagnée de compression des capillaires sinusoides. Une légère homogénéité cytoplasmique des hépatocytes de la région centrolobulaire a été observée dans le cas du mélange des deux isomères à 50 mg/kg, ainsi qu'une margination occasionnelle. Les altérations ci-dessus étaient minimales dans le cas du même mélange à la concentration de 35 mg/kg. Aux concentrations plus faibles, pour l'un ou l'autre isomère, aucune altération hépatique n'a été constatée.

Pendant 9 mois, des groupes de 6 rats (tous mâles ou femelles) ont reçu une nourriture contenant 2,5 mg ou 25 mg de chlordane technique contenant 60 à 75% de chlordane et 25 à 40% de produit non apparenté par kilogramme (Ortega et al., 1957). Une hypertrophie cellulaire dans la région centrolobulaire ainsi qu'une margination et des inclusions cytoplasmiques ont été observés au niveau du foie chez un mâle à la concentration de 2,5 mg/kg et chez 5 mâles à la concentration de 25 mg/kg. Aucune altération n'a été notée chez les femelles.

Dans une étude de deux ans, des beagles de race (mâles ou femelles) ont reçu de la nourriture contenant du chlordane à la concentration de 0, 0,3, 3,0, 15 ou 30 mg/kg de nourriture. Aucune anomalie en rapport avec ce traitement n'a été observée dans le comportement, l'aspect, l'examen ophtalmologique, le poids corporel, la consommation de nourriture, l'hématologie ou le biochimisme plasmatique. Aux deux concentrations les plus élevées (15 et 30 mg/kg), l'activité de certaines enzymes hépatiques a été modifiée tout au long de l'étude. Chez ces deux mêmes groupes, le poids relatif du foie était légèrement accru au bout de deux ans. Toujours pour ces deux concentrations les plus élevées, les altérations microscopiques en rapport avec le traitement subi ont consisté en une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires avec margination des granules de l'ergastoplasme (IRDC, 1967).

La Réunion conjointe sur les résidus de pesticides (JMPR) a passé en revue les données relatives à la toxicité du chlordane lors de sa réunion de 1977 (FAO/OMS, 1978) et fixé comme suit les "niveaux sans effet nocif décelable" :

- rat : 5 mg/kg de nourriture, soit l'équivalent de 0,25 mg/kg de poids corporel;
- chien : 3 mg/kg de nourriture, soit l'équivalent de 0,075 mg/kg de poids corporel.

Ces niveaux ont été confirmés lors de la Réunion conjointe de 1982 (FAO/OMS, 1983).

6.2.2 Exposition par voie cutanée

Après exposition pendant 90 jours de cobayes mâles au chlordane par badigeonnage cutané d'une quantité équivalant à 67 mg/kg de poids corporel par jour, on a noté la présence d'altérations dégénératives modérées au niveau de la peau et des testicules (Datta et al., 1975).

La DL₅₀ chez le lapin, dans l'hypothèse d'une application quotidienne répétée pendant 90 jours, a été fixée à 20-40 mg/kg de poids corporel par Lehman (1952a) (section 6.1.2). Ingle (1965b) a étudié la toxicité du chlordane par voie cutanée et l'a attribuée, dans le cas du chlordane technique "de tête", à la teneur élevée de ce produit en hexachlorocyclopentadiène (HCPD). Un produit pur, ne contenant pas de quantités notables de HCPD, s'est montré deux fois moins toxique pour le lapin que le chlordane "de tête" et n'a déterminé aucune irritation cutanée ni lésion des muqueuses.

6.3 Etudes sur la reproduction et tératogénicité

Chez des rats qui avaient constamment reçu dès leur sevrage une nourriture contenant du chlordane à la concentration de 320 mg/kg, on a enregistré une baisse de fréquence des accouplements, la diminution des portées viables et l'augmentation du taux de mortalité de leur progéniture avant le sevrage. La conclusion est que, à cette dose, le chlordane perturbe à la fois la fécondité et la survie de la descendance (Ambrose et al., 1953). Une étude de suivi sur trois générations a été réalisée chez des groupes de 10 rats mâles et de 20 rats femelles qui recevaient une nourriture contenant du chlordane technique à raison de 0, 0,3, 3, 15, 30 ou 60 mg/kg (Ingle, données non publiées, 1967). Pour chacun des groupes, deux portées ont été étudiées pour chaque génération. Les concentrations ne dépassant pas 30 mg/kg n'ont eu aucun effet sur la fécondité, la taille des portées ni sur le poids, la croissance ou le taux de mortalité des jeunes avant le sevrage. L'autopsie des animaux après le sevrage n'a révélé aucune différence, macroscopique ou microscopique, entre les divers groupes. A la concentration de 60 mg/kg, le taux de mortalité a été élevé (10,6%) dans les deuxièmes portées de la génération F₃ vers la fin de la période d'allaitement; chez ces animaux, on a constaté la présence d'altérations anatomopathologiques, macroscopiques et microscopiques, comparables à celles qui caractérisent une intoxication par le chlordane. Cependant, les survivants de cette même génération ne présentaient absolument aucune altération tissulaire. Chez une série de troisième portée de la génération F₃, pour le groupe 60 mg/kg, le taux de mortalité a atteint 17% au cours de la période d'allaitement et les symptômes, de même que les altérations tissulaires macroscopiques ou microscopiques, étaient caractéristiques de l'intoxication par le chlordane. Pour ces mêmes portées, quand la mère avait été retirée du groupe 60 mg/kg 30 jours avant un nouvel accouplement (et avait reçu désormais une nourriture sans chlordane), aucune différence n'a été constatée à aucun égard par rapport aux portées témoins. Aucun signe de tératogénicité n'a été observé dans cette étude.

Des poules et des coqs à qui l'on donnait une nourriture contenant jusqu'à 0,3 mg de chlordane par kilogramme n'ont manifesté aucun symptôme de toxicité et aucun effet nocif n'a non plus été constaté sur le poids des oeufs, leur capacité d'éclosion ou la croissance des poussins (Biotox, données non publiées, 1969).

Des souris dans la nourriture desquelles on incorporait du chlordane à raison de 25-100 mg/kg, et cela pendant 6 générations, ont montré une perte de viabilité au cours de

la première et de la deuxième génération à la concentration de 100 mg/kg tandis que, pour cette même concentration, aucune portée n'a été obtenue à la troisième génération (Keplinger et al., 1968). A 50 mg/kg, la viabilité a été affaiblie à la quatrième et à la cinquième générations et à 25 mg/kg aucun effet statistiquement significatif n'a été noté, même au bout de 6 générations.

Dans une autre étude, on a administré du chlordane à des lapins par voie orale du 6^e au 18^e jour de gestation, à raison de 1,0, 5,0 ou 15 mg/kg de poids corporel. A côté de ce groupe traité, un groupe témoin avait été constitué. Aucune modification n'a été observée en ce qui concerne le comportement, l'aspect ou le poids corporel. Des avortements ont été notés chez 3 lapines à la dose de 1,0 mg/kg et chez une lapine à la dose de 15 mg/kg. Aucun effet n'a été relevé en ce qui concerne les divers paramètres relatifs à la mère ou au fœtus. On n'a pas non plus constaté d'effet tératogène (IRDC, 1972).

6.4 Mutagenicité

L'épreuve d'Ames (microsomes de Salmonella) a été appliquée à l' α -chlordane, au γ -chlordane et au chlordène et n'a pas révélé d'action mutagène (Simmon et al., 1977). La pratique de cette épreuve avec 5 souches différentes de Salmonella typhimurium n'a fait apparaître aucun effet mutagène du chlordane (Ercegovich & Rashid, 1977). On a montré que le chlordane augmentait le nombre de mutants résistants à l'ouabaïne (stromphantoside) dans des cellules V79 de hamsters chinois et l'on a considéré qu'il avait un faible effet mutagène (Ahmed et al., 1977b).

Le chlordane a déterminé une synthèse anarchique de l'ADN dans des cellules humaines SV-40 en culture, sans activation (Ahmed et al., 1977a). On a pu montrer que les cellules traitées par le chlordane n'entraient plus (pour la majeure partie d'entre elles) en mitose. Le cycle cellulaire se bloquait à un stade intermédiaire entre les phases G₁ et G₂. Des études sur la synthèse de l'ADN ont été effectuées pour déterminer de façon plus précise à quelle phase (G₁, S, G₂) intervenait ce blocage. On a constaté que les cellules traitées avaient la même efficacité que les cellules témoins du point de vue de la répllication de l'ADN. Aussi bien dans les cultures témoins que dans les cultures traitées, 25 à 30% de l'ADN total a persisté sous forme de produits peu denses, ce qui indique qu'une partie de l'ADN déjà présent n'a jamais été impliqué dans la synthèse. Il faut admettre soit que la synthèse de l'ADN n'a pas eu lieu dans une fraction importante de cellules, soit que 25-30% d'entre elles ne sont pas parvenues à la phase S. Quoi qu'il en soit, les cellules

traitées et les cellules témoins se sont comportées de la même façon en ce qui concerne la synthèse de l'ADN ce qui indique que le traitement des cellules par le chlordane les bloque au stade G₂ du cycle cellulaire (Brubaker et al., 1970).

Le chlordane a déterminé des conversions géniques chez la souche D4 de Saccharomyces cerevisiae (Chambers & Dutta, 1976).

Dans un essai par mutation létale dominante chez la souris, aucun effet notable n'a été exercé par le chlordane, qu'il s'agisse de l'isomère alpha (dose ip unique de 42, 58 ou 290 mg/kg de poids corporel ou 5 doses quotidiennes orales de 75 mg/kg de poids corporel) ou de l'isomère gamma (5 doses orales quotidiennes de 50 mg/kg de poids corporel) (Epstein et al., 1972). Dans une autre étude de ce type sur le même animal, aucune modification létale dominante n'a été induite par le chlordane technique à la dose de 50 ou de 100 mg/kg de poids corporel (Arnold et al., 1977).

Des études plus récentes sur des cellules humaines ou animales en culture ont montré que le chlordane n'est au plus que faiblement mutagène (Williams, 1979; Maslansky & Williams, 1981; Tong et al., 1981). Des travaux ultérieurs de Telang et al., (1982) ont permis d'établir que le chlordane n'est pas mutagène pour une lignée d'hépatocytes de rats adultes mais qu'il inhibe la communication intercellulaire dans une lignée d'hépatocytes de rat sensibles ou résistants à la thio-6 guanine. Telang et al. ont estimé que les propriétés que manifeste le chlordane sont les mêmes que celles de nombreux promoteurs.

6.5 Cancérogénicité

Epstein (1976) a rendu compte d'une étude jusqu'alors non publiée qui avait été effectuée en 1973 par l'International Research and Development Corporation (IRDC) dans laquelle des groupes de 100 souris mâles ou de 100 souris femelles de souche Charles River CD-1 et âgées de 6 semaines avaient reçu une nourriture contenant du chlordane de qualité technique (degré de pureté non indiqué) à la concentration de 5, 25 ou 50 mg par kg de nourriture et cela pendant 18 mois. Si l'on ne tient pas compte des 10 animaux sacrifiés à 6 mois dans chaque groupe en vue d'une étude provisoire, les taux de mortalité à 18 mois étaient compris entre 27 et 49%, sauf pour la concentration la plus élevée (50 mg/kg de nourriture) qui a entraîné un taux de mortalité de 86% chez les mâles et de 75% chez les femelles. Parmi les animaux morts, un nombre relativement important n'a pu être utilisé par suite de l'autolyse. Dans les groupes exposés aux concentrations de 25 ou de 50 mg/kg, on a constaté une incidence accrue de nodules hépatiques hyperplastiques, proportionnée à la dose, tandis que, dans tous les groupes, on a observé une incidence accrue

de l'hypertrophie hépatocytaire, également en rapport avec la dose. Par comparaison aux animaux témoins, on a en outre signalé des cas plus fréquents de carcinomes hépatocellulaires. L'incidence de ce type de tumeur a été respectivement de 3/33, 5/55, 41/52 et 32/39 chez les animaux recevant 0,5, 25 ou 50 mg de chlordane par kilogramme de nourriture, l'incidence correspondante chez les femelles étant de 0/45, 0/61, 32/50 et 26/37.

Pendant 80 semaines, on a donné à manger à des souris hybrides B6C3F1, réunies par groupes de 50 mâles ou de 50 femelles et âgées au départ de 5 semaines, du chlordane de qualité pour analyses contenant, à côté de divers autres composés chlorés, 94,8% de chlordane (71,7% d'isomère α et 23,1% d'isomère γ), 0,3% d'heptachlore, 0,6% de nonachlore, 1,1% d'hexachlorocyclopentadiène, et 0,25% de chlordène (NCI, 1977). La concentration initiale était de 20 ou de 40 mg/kg de nourriture pour les mâles et de 40 ou 80 mg/kg pour les femelles; les concentrations moyennes (pondérées par rapport au temps) ont été de 30 et de 56 mg/kg pour les mâles et de 30 et 60 mg/kg pour les femelles. Les témoins étaient appariés (20 mâles et 10 femelles) ou non (100 mâles et 80 femelles). Dans tous les groupes, les taux de survie ont été relativement élevés : plus de 60% chez les mâles, plus de 80% chez les femelles traitées et plus de 90% chez les témoins, mâles ou femelles. Chez les animaux des deux sexes, on a noté une incidence accrue, liée à la dose, des carcinomes hépatocellulaires. Aux concentrations élevées, l'incidence a été de 43/49 chez les mâles et de 34/49 chez les femelles, les chiffres correspondant aux faibles concentrations étant de 16/48 et 3/47 tandis que l'incidence chez les témoins appariés a été de 2/18 chez les mâles et de 0/19 chez les femelles.

Les groupes de 50 rats Osborne-Mendel de 5 semaines, constitués de 50 mâles ou de 50 femelles, ont reçu pendant 80 semaines une nourriture contenant du chlordane, qualité pour analyses, à la concentration initiale de 400 ou de 800 mg/kg pour les mâles et de 200 ou 400 mg/kg pour les femelles (NCI, 1977). Ces doses ont dû être diminuées en cours d'étude devant l'apparition d'effets toxiques; la concentration moyenne, pondérée par rapport au temps, a donc été de 407 ou 203 mg/kg pour les mâles et de 241 ou 121 mg/kg pour les femelles. L'étude comportait des animaux témoins, 10 mâles et 10 femelles appariés et 60 mâles et 60 femelles non appariés. Les survivants ont été sacrifiés à 80 semaines, à un moment où ils représentaient environ 50% chez les mâles (animaux traités et témoins), 60% chez les femelles traitées et 90% chez les femelles témoins. Chez la totalité des animaux traités, on a observé une incidence anormalement élevée des cancers de la thyroïde à cellules folliculaires (10/75 chez les femelles traitées et 7/65 chez les mâles

traités contre 0/10, 3/58, 0/6 et 4/51 chez les femelles et mâles témoins, appariés et non appariés); chez les mâles des groupes traités, on a également noté une incidence accrue des histiocytofibromes malins (8/88 contre 0/8 et 2/58 chez les témoins mâles appariés et non appariés).

Un comité de l'Académie nationale des sciences (NAS) des Etats-Unis d'Amérique a reçu pour mandat d'examiner toutes les données restantes au sujet de la cancérogénicité du chlordane, dans le cadre des "auditions pour retrait du marché". Le chlordane ne s'est pas révélé cancérogène pour le rat et le seul organe où l'on ait observé un effet cancérogène chez certaines souches de souris est le foie. Le Comité a conclu qu'"il n'existait pas de données suffisantes témoignant d'un effet cancérogène de ces composés chez l'homme mais que, étant donné qu'ils sont cancérogènes chez certaines souches de souris et que l'action cancérogène des substances chimiques comporte de grandes similitudes chez l'homme et les animaux, il était possible que le chlordane, l'heptachlore et/ou leurs métabolites soient cancérogènes pour l'homme. Quant au risque précis, s'il est certain qu'il est plus important que si l'on n'avait pas observé d'effets cancérogènes chez certaines souches de souris, il est impossible à chiffrer de façon sûre vu les incertitudes entourant les données disponibles et le caractère aléatoire que comporte toute extrapolation de données de cancérogénicité des animaux de laboratoire à l'homme" (US NAS, 1977).

De son côté, le CIRC (1979) qui avait à évaluer le risque cancérogène associé au chlordane est arrivé à la conclusion suivante : "il est suffisamment bien démontré que le chlordane est cancérogène pour la souris." En 1982, un autre groupe de travail du CIRC a fait le point des données réunies au sujet du chlordane et est parvenu à la conclusion que le pouvoir cancérogène de ce composé chez les animaux d'expérience avait fait l'objet d'observations limitées (CIRC, 1982). L'équipe de Williams (Telang et al., 1982) a estimé que le chlordane possédait les propriétés de nombreux agents facilitants.

6.6 Etudes de comportement

Chez les souriceaux nés de souris exposées au chlordane (à raison de 1 ou de 2,5 mg/kg de poids corporel pendant 7 jours de suite), les réactions conditionnées d'évitement ont été plus rares que chez les témoins (Al-Hachim & Al-Baker, 1973). En outre, les souriceaux dont la mère avait reçu la dose la plus élevée étaient plus actifs que les témoins.

6.7 Autres études

Le chlordane provoque l'induction chez le rat des oxydases

hépatiques à fonction mixte (Fouts, 1963; Hart et al., 1963; Hart et Fouts, 1965; Villeneuve et al., 1972; den Tonkelaar et al., 1974; Madhukar & Matsumura, 1979) et renforce le métabolisme de l'estrone chez le rat et la souris (Welch et al., 1971). On a montré que le chlordane inhibe l'activité déséthylase de l'éthoxy-7 coumarine cutanée (7-EC) (EC 1.14.13) chez la souris à des doses induisant l'activité hépatique de la 7-EC (Pohl & Fouts, 1977). Plusieurs études ont été effectuées chez des rats à qui l'on a administré du chlordane pendant 2 semaines, par incorporation à leurs aliments à la concentration de 2, 5, 10, 20 ou 50 mg/kg de nourriture (den Tonkelaar et al., 1974). A la fin de cette période, on a dosé les enzymes microsomiales hépatiques - hexobarbital oxydase (EC 1.1), aminopyrine-déméthylase (EC 1.5.3) et aniline-hydroxylase (EC 1.14.14). Pour le chlordane, on a pu fixer à 5 mg/kg la concentration sans effet nocif décelable. Dans des systèmes *in vitro* on a observé, sous l'action du chlordane, une inhibition de l'ATPase cérébrale chez le rat (Folmar, 1978) et de l'anhydrase carbonique chez les bovins (EC 4.2.1.1) (Maguire & Watkin, 1975). L'inhibition chez le rat de l'ATPase cérébrale a également été signalée *in vivo* (Drummond et al., 1980).

Pendant deux ans, on a donné à 6 babouins, 3 mâles et 3 femelles, une nourriture athérogène à laquelle on a incorporé du chlordane à raison de 0,1 ou de 1 mg/kg de poids corporel par jour. A la dose la plus forte, le chlordane a notablement augmenté l'activité du cytochrome P-450 mais aucun autre effet nocif n'a été constaté sur l'état de santé général ni sur aucun des grands systèmes ou appareils (McGill, 1979).

Chez des gerbilles, l'administration par voie intramusculaire de doses massives de chlordane (50 mg/kg de poids corporel) a provisoirement augmenté l'activité de la phosphatase alcaline (EC 3.1.3.1) (Karel, 1976) tandis que, chez le rat, elle stimulait les enzymes du cortex hépatique et rénal qui catalysent la gluconéogenèse (Kacew & Singhal, 1973a). L'administration orale de 200 mg d' α -chlordane/kg de poids corporel à des rats Wistar a également déterminé une élévation du glucose et de l'urée sériques accompagnée d'un abaissement du glycogène hépatique lors du sacrifice des animaux, 1 h plus tard (Kacew & Singhal, 1973b). Les altérations provoquées par le chlordane ont été attribuées au renforcement de la capacité de ces organes à synthétiser l'AMP cyclique (Kacew & Singhal, 1973b, 1974; Singhal & Kacew, 1973, 1976; Kraybill, 1977).

Pendant 42 jours, on a administré à des rats du chlordane par voie intrapéritonéale à raison de 0,15, 1,75 ou 25,0 mg/kg de poids corporel. On a observé des "modifications des potentiels cérébraux, en rapport avec la dose, mais sans signes comportementaux de toxicité chronique" (Hyde &

Falkenberg, 1976; Hyde et al., 1978). De plus, on a constaté que le chlordane avait une action sur les amines biogènes cérébrales, notamment l'acétylcholine (Hrdina et al., 1973).

L'exposition prénatale au chlordane, incorporé à du beurre d'arachide à raison de 0,16 mg/kg de poids corporel chaque jour de la gestation, s'est traduite par l'augmentation du taux de corticostérone plasmatique chez des souris mâles adultes (Cranmer et al., 1978). L'administration à des souriceaux de 0,075 mg de chlordane-alpha ou gamma du deuxième au quatrième jour après la naissance s'est traduite par une diminution du taux de croissance et un retard de l'ouverture oculaire et vaginale (Talamantes & Jang, 1977).

Après accouplement, des souris femelles Balb C ont été exposées au chlordane tout au long de leur gestation, à raison de 0,16 ou 8 mg/kg de poids corporel. Chez les souriceaux nés des femelles exposées à la dose la plus forte, on a noté un affaiblissement de l'immunité à médiation cellulaire à l'âge de 101 jours, en présence d'oxazolone (Spyker-Cranmer et al., 1982).

L'addition de chlordane dans le milieu de culture de Streptococcus viridans, à la concentration de 1 mg/kg, a diminué de plus de 50% la croissance in vitro de ce germe. A une concentration de 3 mg/kg, l'inhibition de la croissance a été totale (Goes et al., 1978).

6.8 Facteurs influant sur la toxicité

Métabolites

Les observations concernant la toxicité orale aiguë des isomères du chlordane et de leurs métabolites sont récapitulées au tableau 3.

Seul l'oxychlordane s'est montré plus toxique que le composé parent. Quatre rats, 2 mâles et 2 femelles, ont reçu une nourriture contenant un métabolite du chlordane, l'oxychlordane, à raison de 2,0 mg/kg de poids corporel (Plank et al., 1970). Toute une série de paramètres, prise de poids, quantité de nourriture consommée, comportement, taux de mortalité, poids des organes et rapport du poids des organes au poids du corps - étaient normaux pour la souche de rats étudiés, de même que les résultats des analyses d'urine et de sang. Aucune anomalie anatomo-pathologique macroscopique n'est apparue et aucune lésion histopathologique n'a pu être attribuée à l'oxychlordane.

Des groupes de 25 rats, tous mâles ou femelles, ont reçu pendant 224 jours au maximum une nourriture contenant de l'hydroxy-1 chlordane à la concentration de 0, 100, 250, 500, 1000 ou 2000 mg/kg (Ingle, 1965a). Au bout de 110 jours, 3 femelles de chacun des groupes exposés ont été accouplées à

Tableau 3. Toxicité des isomères du chlordane et de leurs métabolites

Composé	Espèce (sexe)	DL ₅₀ (mg/kg) de poids	Références
α-chlordane	rat (M)	392	Wazeter et al. (1968)
γ-chlordane	rat (M)	327	Wazeter et al. (1968)
α et γ-chlordane (en quantités égales)	rat (M)	371	Wazeter et al. (1968)
oxychlordane	rat (M,F)	19.1	Mastri et al. (1969a)
chlordène	rat (M,F)	plus de 4600	Mastri et al. (1969b)
chloro-3 chlordène	rat (M,F)	plus de 4600	Mastri et al. (1969b)
hydroxy-1 chlordène	rat (M,F)	plus de 4600	Mastri et al. (1969b)
époxyde du chlordène	rat (M,F)	plus de 4600	Mastri et al. (1969c)
hydroxy-1 hépoxy-2,3 chlordène	rat (F)	plus de 4600	Mastri et al. (1969c)
chloro-2 chlordène	rat (F)	plus de 10 200	Mastri et al. (1969c)

des mâles choisis parmi l'ensemble de ces groupes. Dans tous les groupes, le taux de mortalité a été faible, sans qu'on puisse mettre en évidence de différence statistiquement significative. L'autopsie pratiquée à 224 jours n'a révélé aucune anomalie macroscopique. L'étude hispathologique des viscères n'a pas révélé d'effet pathologique. Aux concentrations de 1000 et 2000 mg/kg, on a observé une hyperplasie légère à modérée du réticulum endoplasmique lisse et une margination cytoplasmique de quelques hépatocytes.

Interactions

On a pu montrer que le chlordane exerce un effet protecteur contre plusieurs insecticides du groupe des organophosphorés ou de celui des carbamates (Williams et al., 1967; Street et al., 1969; Williams & Casterline, 1970; US EPA, 1976a,b).

Une carence protéique a doublé la toxicité aiguë du chlordane chez des rats (Boyd, 1972).

De plus, on a montré que le chlordane accentuait chez le

rat les effets hépatotoxiques du tétrachlorure de carbone (Stenger et al., 1975; Mahon, 1977; Mahon & Oloffs, 1979; Mahon et al., 1979).

7. EFFETS SUR L'HOMME : ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

7.1 Intoxications accidentelles

Chez une fillette de 15 mois qui avait avalé une gorgée de chlordane en suspension, on a observé au bout de 3 h des tremblements et une incoordination (Lensky & Evans, 1952). Après répétition de plusieurs crises, l'enfant a été traitée par le chlorure d'éthyle et l'amobarbital et elle a subi un lavage d'estomac au sulfate de magnésium. Elle s'est totalement rétablie, l'ataxie et l'excitabilité disparaissant après 2-3 semaines. A l'âge de 26 ans, l'intéressée était en excellente santé et, apparemment, l'accident survenu pendant son enfance n'avait laissé aucune séquelle (Taylor et al., 1979).

Un enfant de 2 ans avait avalé une quantité inconnue d'une formulation liquide de chlordane à 74% (Curley & Garrettson, 1969). Des vomissements se sont produits, suivis de convulsions qu'on a pu faire cesser par administration de phénobarbital; l'EEG était normal dans les 40 h et l'enfant s'est rétabli.

Une intoxication accidentelle similaire a été observée chez un enfant de 4 ans (Aldrich & Holmes, 1969). Les convulsions ont été traitées au phénobarbital. Comme le cas précédent, le malade s'est rétabli.

Deux autres cas d'intoxication par le chlordane ont été signalés en 1955 (Derbes et al., 1955). Le premier a été provoqué par l'absorption de chlordane, à la suite d'un déversement accidentel, et le second par l'absorption volontaire de 6 g de chlordane (104 mg/kg de poids corporel) par une femme désirant se suicider qui a trouvé la mort 9 1/2 jours plus tard (Derbes et al., 1955).

A la suite de la contamination accidentelle, en 1976, d'un tronçon du réseau municipal de distribution d'eau de Chattanooga (Tennessee, Etats-Unis d'Amérique), la concentration du chlordane dans l'eau a atteint 1,2 g/litre et 13 personnes ont manifesté des symptômes digestifs et/ou neurologiques (Harrington et al., 1978).

7.2 Etudes professionnelles et épidémiologiques

Aucun effet nocif n'a été rapporté à la suite d'expositions professionnelles au chlordane. Vingt-deux hommes, qui avaient travaillé pendant 1-3 ans à la fabrication du chlordane, n'ont montré aucun signe d'intoxication consécutive à cette exposition (Princi & Spurbeck, 1951). D'autres études cliniques ont été publiées au sujet d'ouvriers

travaillant à la fabrication du chlordane (Alvarez & Hyman, 1953; Fishbein et al., 1964; Morgan & Roan, 1969).

Infante et al. (1978) ont étudié 25 cas de dyscrasie sanguine précédemment rapportés ainsi qu'un petit nombre de cas récents d'anémie aplastique, de leucémie ou de neuroblastome survenus chez des enfants afin de voir s'ils pouvaient être associés à une exposition prénatale ou post-natale au chlordane ou à l'heptachlore et ils ont conclu à un lien occasionnel.

En revanche, aucune association n'a été trouvée, dans une étude cas-témoin, entre la dyscrasie sanguine et l'exposition professionnelle à divers pesticides, dont le chlordane (Wang & Gruffenman, 1981).

Wang & MacMahon (1979a,b) ont étudié une cohorte d'ouvriers travaillant à la fabrication du chlordane, de l'heptachlore et de l'endrine ainsi qu'une autre cohorte de 16 000 personnes travaillant à l'épandage de pesticides, notamment pour la destruction des termites. Dans les deux études, on a constaté une sous-mortalité par cancer, tous types confondus, et une légère surmortalité, statistiquement non significative, pour les cancers du poumon, de la peau ou de la vessie.

En 1982, un groupe de travail du CIRC a estimé que les études mentionnées plus haut ne permettent pas d'évaluer la cancérogénicité du chlordane pour l'homme (CIRC, 1982).

Shindell & Associates (1981) ont étudié la mortalité chez 383 ouvriers travaillant à la fabrication du chlordane et de l'heptachlore. Les intéressés avaient occupé cet emploi pendant au moins 3 mois, 5, 10, 15 ou 20 ans auparavant. Les taux comparatifs de mortalité par cancer n'étaient pas anormalement élevés parmi les 194 ouvriers décédés.

Dans une étude rétrospective de cohorte portant sur des ouvriers employés à la production de pesticides organochlorés, Ditraglia et al., (1981) se sont intéressés aux ouvriers d'une usine de fabrication de chlordane; les mêmes ouvriers ont également été étudiés par Wang & MacMahon (1979a). Les taux comparatifs de mortalité par cancer, tous types confondus, étaient plus faibles que prévu; en revanche, on a noté un léger excès de cancer de l'estomac (3 contre un nombre attendu de 0,99), mais qui n'était pas statistiquement significatif. L'effectif étudié était faible et les auteurs ont recommandé qu'on poursuive l'étude de la cohorte.

MacMahon & Wang (1982) ont effectué une seconde étude sur les taux de mortalité dans une cohorte d'ouvriers employés à la pulvérisation de pesticides, notamment pour la destruction des termites. Sur un total de 540 décès dont on a pu établir la cause avec certitude, ils ont observé un léger excès des cancers de la vessie chez les ouvriers travaillant à la destruction des termites et des cancers de la peau et du

poumon chez les autres, sans toutefois que les écarts soient statistiquement significatifs.

7.3 Traitement des intoxications

En cas d'exposition excessive, il convient de consulter immédiatement un médecin.

Traitement avant l'arrivée du médecin

La victime doit immédiatement cesser de travailler, enlever ses vêtements contaminés et se laver la peau à grande eau au niveau du territoire atteint, si possible en utilisant du savon. Quand le produit a été avalé, il faut forcer la victime à vomir, si elle est consciente (FAO/OMS, 1978).

Traitement médical

En cas d'ingestion du pesticide, un lavage gastrique doit être effectué avec 2-4 litres d'eau, suivi de l'administration d'un purgatif salin. On administrera des barbituriques (de préférence de la phénobarbitone ou de la pentobarbitone) ou du diazepam, par voie intramusculaire ou intraveineuse, selon une posologie suffisante pour calmer les convulsions ou l'agitation. La ventilation artificielle, avec administration d'oxygène, est parfois nécessaire. Il peut être bon d'injecter par voie intramusculaire, à intervalles de 4 h, du gluconate de calcium à 10% par doses de 10 ml. Sont contre-indiqués les purgatifs huileux, l'adrénaline et les autres médicaments adrénérgiques et stimulants centraux de tous types (FAO/OMS, 1978).

8. EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT

8.1 Toxicité pour les organismes aquatiques

Des indications sur la toxicité du chlordane pour les organismes aquatiques sont données au tableau 4. On peut se procurer auprès du RISCPT, à Genève (Suisse), un tableau plus complet où sont indiquées différentes situations et durées d'exposition. Il est important de noter, pour interpréter ces données, qu'une modification est intervenue dans la pureté du chlordane technique au début des années 50.

L'étude des effets du chlordane sur les poissons a commencé avec l'application du produit original à la truite arc-en-ciel par Cope et al. (1947). Ces chercheurs ont déterminé la dose minimale de chlordane déterminant une incapacité en 24 h, le produit étant présenté sous diverses formulations : émulsion dans le xylène, solution dans l'acétone, solution dans le mazout et solution dans le Velsicol AR-50; ils ont constaté que la dose nécessaire était supérieure à 6 mg de chlordane par litre. L'épandage d'une formulation agricole de chlordane dans une petite mare, à raison de 1,12 kg/ha, a tué 87% des perches d'Amérique qui s'y trouvaient (Surber, 1948), tandis qu'à la dose de 0,56 kg/ha, certains de ces poissons ont survécu et qu'aucun n'a été tué à la dose de 0,28 kg/ha (Linduska & Surber, 1948). Dans une étude de Lawrence (1950) portant sur de jeunes perches d'Amérique et de jeunes poissons rouges en aquarium, aucun poisson n'a succombé à la concentration de 100 µg de chlordane par litre (formulation originale) tandis qu'à une concentration de 200 µg/litre, l'exposition pendant 30 h a tué les microptères (black-bass) et qu'une exposition de 87 h a tué les perches d'Amérique, les poissons rouges n'étant pas affectés. Dans des mares creusées en pleine terre, les jeunes microptères ont été tués en présence d'une concentration de 200 µg/litre tandis que les perches d'Amérique et les poissons rouges ont survécu.

Les études effectuées au moyen de la formulation actuelle de chlordane sont récapitulées au tableau 4. L'influence très nette de la température mise en évidence par Macek et al. (1969) en cas d'exposition aiguë, à savoir une augmentation de la sensibilité avec la température, n'a pas été retrouvée dans les études comportant une exposition de 96 h. L'effet de la température a également été observé dans les épreuves de toxicité portant sur des tubificidés, vers de l'espèce Branchuria sowerbyi (Naqvi, 1973). Dans des épreuves statiques, le chlordane à la concentration de 500 µg/litre a déterminé une mortalité de 100% à 4,4 et à 32°C, et aucune mortalité à 21°C. On a montré que la toxicité du chlordane

Tableau 4. Toxicité du chlordane pour les organismes organiques

Organisme	Age/ taille	Temp (°C)	pH	Écoule- ment, stat.	Qualité Alcali- mité (mg/litre)	Salini- mité °/00	Point final	Paramètre	Concen- tration (µ/litre)	Références
Huître d'élevage américaine (<i>Crassostrea virginica</i>)	29-53 mm	31,6		écoul. techn.		27,3	Réduc- tion, en %, de la for- mation de coquille	CE50/96h	6,2	Parrish et al. (1976)
Annelidé (<i>Nereis virens</i>)				stat.		eau de mer		CL50/288h	220	McLeese et al. (1982)
Taïtre (<i>Hyalella azteca</i>)	5 mm juv.	16,7	7,9	écoul. techn.	148	152		CL50/168h	97,1	Cardwell et al. (1977)
Cladocère (<i>Daphnia pulex</i>)	1er stade larvaire	15,5 7,8	7,4- 7,8	stat.				immobili- sation	29	Sanders & Cope (1966)
Crevette rose (<i>Penaeus duorarum</i>)	50-65 mm	28,4		écoul. techn.		21,8		CL50/96h	0,4	Parrish et al., (1976)
Tourteau (<i>Cancer magister</i>)	adulte zoe	13 13		stat. stat.		25 25		CL50/96h CE50/96h	220 1,3	Caldwell (1977)
Notonecte (<i>Notonecta</i>) sp	5-6 mm	18-24		stat.		25% EM		CL50/168h	0,79	Konar (1968)
Scorpion d'eau (<i>Nepa</i>) sp	24-28 mm	18-24		stat.		25% EM		CL50/168h	182	Konar (1968)
Grand poisson soleil (<i>Lepomis microchirus</i>)	38-84 mm	25	7,1	écoul. 100%	20	18		CL50/96h	22	Henderson et al. (1959)

Tableau 4. (suite)

Organisme	Age/ taille	Temp (°C)	pH	Écoule- ment, stat.	Qualité	Dureté (mg/litre)	Alcali- nité '/00	Salini- nité '/00	Point final	Paramètre Concen- tration (µ/litre)	Références
Vairon d'Amérique l jour											
(Pimphales promelas)	2i/25	7,7	écoul.	techn.	156	166			essais chroni- ques sur le cycle biologique en 11 mois	plus faible dose ayant une influence sur le cycle biologique en 11 mois	Cardwell et al. (1977)
	38-84 mm	25	7,1	écoul.	100%	20	18			CL50 96h	52 Henderson et al. (1959)
	38-84 mm	25	7,1	écoul.	75%	20	18			CL50 96h	170 Henderson et al. (1969)
Truite arc-en- ciel (Salmo gairdneri)	0,9 g	13			techn.						
Channa punctatus	24-26 mm	18-24		stat.	25% EM					CL50 168h	0,51 Konar (1968)
	48-50 mm	18-24		stat.	25% EM					CL50 168h	3 Konar (1968)
	100- 105 mm	18-24		stat.	25% EM					CL50 168h	25,5 Konar (1968)
Poissons tropicaux	juv	18-24		stat.	25% EM					CL50 168 h	0,7-3,7 Konar (1968)
Poisson-chat tacheté (Ictalurus punctatus)	jeunes	25		stat.	techn.					CL50 96h	500 Clemens & Sneed (1959)
Grapaud commun (Bufo bufo)	têtard	18-20		stat.						CL50 48 h	2000 Ludemann & Neumann (1962)

vis-à-vis de la truite arc-en-ciel était influencée par la nutrition puisque la CL_{50} su 96 h allait de 8,2 à 47 µg/litre selon la composition de la nourriture donnée aux poissons (Merhle et al., 1974).

De récentes études *in vitro* sur la perche d'Amérique (grand poisson soleil) (Koch et al., 1971) et sur la truite arc-en-ciel (Davis et al., 1972) ont montré que le chlordane agit en inhibant les systèmes ATPasiques.

8.2 Toxicité pour les organismes terrestres

L'étude des effets du chlordane sur la microfaune terricole s'est limitée à des travaux sur les nématodes. Des populations de nématodes se nourrissant de végétaux ont vu leur effectif diminuer en juillet à la suite de l'épandage en mars d'un mélange insecticide contenant du chlordane (à côté de DDT, de diazinon et de zinophos), mais à aucun autre moment de la période étudiée (Corbett & Webb, 1968). En général, les nématodes sont réfractaires à la plupart des insecticides épandus sur le sol (Edwards, 1965a).

La faune terricole (principalement des arthropodes, plus une faible proportion de lombrics et de nématodes) ont vu leurs effectifs décimés par l'épandage à la dose normale (112 kg/ha par an) d'une formulation commerciale de chlordane (Gould et Hampstead, 1951). En revanche, Long et al, (1967) n'ont observé aucune diminution sensible de la plupart des populations d'arthropodes terricoles après épandage de chlordane technique dans une plantation de canne à sucre à raison de 2,24 kg/ha, alors que l'effectif des diptères et des pauropodes a été affaibli. Dans une récapitulation des effets des pesticides sur les invertébrés terricoles, Edwards (1965b) a indiqué que le chlordane a fortement réduit les populations de coléoptères, de diptères, de collemboles hémi-édaphiques et d'acariens non prédateurs tandis qu'il n'a eu que peu d'effets sur l'effectif des collemboles édaphiques et des acariens prédateurs, à la dose de 1,12-2,24 kg/ha. En outre, cet auteur a fait état de l'action létale du chlordane sur les larves de mouches et de scarabées. Fox (1958) a fourni quelques données d'où il ressort que des populations de scarabées (carabiques et staphylinides) ont retrouvé un effectif normal 3 ans après l'épandage dans les champs de chlordane (sous forme de poudre mouillable à 40%) à raison de 8,96 ou de 11,2 kg/ha.

Le chlordane est toxique à la fois pour les lombrics et pour les enchytréidés à des doses d'emploi qui se situent tout à fait dans les limites normales (Hopkins & Kirk, 1957; Doane, 1962). La toxicité du chlordane pour les lombrics est indiquée au tableau 5. Legg (1968) a pratiqué une pulvérisation unique de chlordane, en concentré émulsionnable

Tableau 5. Toxicité du chlordane pour les lombrics

Ver	Nature du produit	Méthode d'épandage	Concentration (kg/ha)	Effet	Références
<u>Lombric</u> (<u>Lumbricus terrestris</u>)	25% CE	bouillie	9	réduction de 52% des déjections à 19 jours	Legg (1968)
	25% CE	bouillie	13,4	réduction de 72% des déjections à 19 jours	Legg (1968)
	25% CE	bouillie	20,2	réduction de 98% des déjections à 19 jours	Legg (1968)
	25% CE	bouillie	9	réduction de 89% des déjections à 1 an	Legg (1968)
	25% CE	bouillie	13,4	réduction de 95% des déjections à 1 an	Legg (1968)
	25% CE	bouillie	20,2	réduction de 97% des déjections à 1 an	Legg (1968)
<u>Eisenia</u> sp	poudre à 5%	incorporation dans le sol	35	mortalité de 0% à 4 jours	Hopkins & Kirk (1957)
	poudre à 5%	incorporation dans le sol	70	mortalité à 46% à 4 jours	Hopkins & Kirk (1957)
	poudre à 5%	incorporation dans le sol	141	mortalité à 40% à 4 jours	Hopkins & Kirk (1957)
	poudre à 5%	incorporation dans le sol	287	mortalité à 79% à 4 jours	Hopkins & Kirk (1957)
	poudre à 5%	incorporation dans le sol	100	Cl.50 sur 96 h	Hopkins & Kirk (1957)

à 25%, à raison de 9,0, 13,4 ou 20,2 kg/ha sur un green et a compté les mues pendant 13 mois. Au bout de 19 jours, il a observé une réduction de 52,72 ou 98% respectivement aux trois doses indiquées plus haut, par comparaison avec les parcelles témoins; à 13 mois, les chiffres correspondants étaient de 89, 95 et 97%. Long et al. (1967) ont signalé une réduction notable des populations de lombrics 6 à 11 mois après l'épandage de chlordane à la dose de 2,2 kg/ha. Les déjections des lombrics sont tombées à 0 un an après l'épandage de chlordane à raison de 11,2 kg/ha, soit sous forme de granulés, soit en bouillie (Doane, 1962). Lidgate (1966) a répandu du chlordane, sous forme de granulés à 20% ou en émulsion aqueuse à 75%, à des doses allant de 13,4 à 35,2 kg/ha, sur un terrain de golf et a mesuré l'activité des lombrics d'après le nombre de leurs déjections. Dix-huit jours après le traitement, le premier nombre trouvé a témoigné d'une réduction sensible de l'activité des vers dans les parcelles où l'on avait utilisé des granulés à raison de 17,6 ou 35,2 kg/ha, mais non dans les parcelles où l'on avait répandu une bouillie à raison de 13,4 ou 28,4 kg/ha. Sur ces dernières parcelles, la baisse d'activité est intervenue environ 8 semaines après l'épandage de l'insecticide. Cinq années plus tard, les déjections des vers étaient encore significativement moins nombreuses sur les parcelles traitées.

La toxicité du chlordane pour les oiseaux quand il est incorporé dans les aliments, est indiquée au tableau 6. Dans diverses études où ce composé a été administré de 5 jours à 100 semaines, on a observé pour la Cl_{50} des valeurs allant de 170 à 858 mg/kg de nourriture. Après épandage de chlordane sur un terrain marécageux à raison de 1,12 kg/ha, on a observé une baisse de fertilité des oiseaux peuplant le marécage (Hanson, 1952); la fertilité est tombée à zéro chez les sarcelles à ailes bleues et les souchets et elle a diminué de 60% chez les foulques et les carouges à épaulettes rouges. On a admis que le chlordane avait perturbé le cycle alimentaire dans le marais et qu'il fallait probablement y voir la cause de cette baisse de reproduction chez les oiseaux.

8.3 Toxicité pour les micro-organismes

Certains effets du chlordane sur les micro-organismes sont résumés au tableau 7. Ils sont dus, au moins en partie, à l'inhibition de l'activité de certaines enzymes (Nakas, 1977). Certains travaux publiés portent sur les effets du chlordane sur les micro-organismes terricoles. Apparemment, les bactéries Gram-positives sont plus sensibles que les bactéries Gram-négatives puisque la croissance des premières a été inhibée tandis que celle des secondes n'était pas modifiée (Trudgill et al., 1971). Après traitement de cultures de

Tableau 6. Toxicité du chlordane pour les oiseaux

Espèce	Age	Voie	Paramètre	Concentration ^a (mg/kg)	Références
Col-vert	4-5 mois	orale	DL ₅₀ aiguë	1200	Tucker & Crabtree (1970)
	10 jours	nourriture	CL ₅₀ sur 5 jours	858	Hill et al. (1975)
Colin de Virginie	14 semaines	nourriture	CL ₅₀ sur 10 semaines	10	Ludke (1976)
	17 jours	nourriture	CL ₅₀ sur 5 jours	331	Hill et al. (1975)
	jeunes	nourriture	CL ₅₀ sur 100 jours	100	DeWitt et al. (1963)
	jeunes	nourriture	CL ₅₀ sur 10 jours	250	DeWitt et al. (1963)
	adultes	nourriture	CL ₅₀ sur 100 jours	250	DeWitt et al. (1963)
Caille (d'élevage) japonaise	7 jours	nourriture	CL ₅₀ sur 5 jours ^b	350	Hill et al. (1975)
	15 jours	nourriture	CL ₅₀ sur 5 jours ^b	430	Hill et al. (1975)
Faisan à collier	jeunes	nourriture	CL ₅₀ sur 10 jours	500	DeWitt et al. (1963)
	jeunes	nourriture	CL ₅₀ sur 100 jours	50	DeWitt et al. (1963)
	adultes	nourriture	CL ₅₀ sur 100 jours	200	DeWitt et al. (1963)
	adultes	nourriture	CL ₅₀ sur 30 semaines	500	DeWitt et al. (1963)

^a Concentration en mg/kg de poids corporel en cas d'administration par voie orale ou en mg/kg de nourriture en cas d'incorporation du chlordane aux aliments.

^b Cinq jours d'une alimentation additionnée de chlordane, puis 3 jours d'alimentation normale. Calcul du taux de mortalité le 8e jour.

Tableau 7. Toxicité du chlordane pour les micro-organismes

Micro-organisme	D/M/S	Temp (°C)	Qualité	Solvant	Effet final	Durée	Concentration (µg/litre) ^a	Références
<u>Scenedesmus</u> <u>quadricauda</u>	D	23	techn.	acétone	stimulation de la division cellulaire	5 - 7 jours	0,1 - 100	Glooschenko & Lott (1977)
	D	23	techn.	acétone	inhibition de la photosynthèse	1 - 5 jours	50 & 100	Glooschenko & Lott (1977)
<u>Clamydomonas</u> sp	S	23	techn.	acétone	stimulation de la division cellulaire	7 - 11 jours	0,1 - 50	Glooschenko & Lott (1977)
	S	23	techn.	acétone	stimulation de la respiration	3 - 4 h	0,1 - 100	Glooschenko & Lott (1977)
	S	23	techn.	acétone	inhibition de la division cellulaire	7 - 11 jours	100	Glooschenko & Lott (1977)
	D	23-25	60%	acétone	réduction de 50% de l'activité de l'ATPase; aucun effet sur la densité cellu- laire	3 jours	100 000	Clegg & Koenig (1974)
<u>Volvox</u> sp. <u>Pandorina</u> sp. <u>Closterium</u> sp.	D	18-24	20% émulsion	aucun	mortalité de 100%	7 jours	1	Konar (1968)

Tableau 7. (suite)

Micro-organisme	D/M/S	Temp (°C)	Qualité	Solvant	Effet final	Durée	Concentration (µg/litre) ^a	Références
<u>Chlorella ellip- soides</u> , <u>Sulphura elastica</u>	D	23-25	60%	acétone	réduction du taux d'ATPase; aucun effet densité cellu- laire	3 jours	100 000	Clegg & Koenig (1974)
<u>Exuviella baltica</u>	M		60%	acétone	arrêt quasi total de la croissance	7 jours	50	Magnani et al. (1978)
Phytoplancton naturel d'estuaire	M		60%	acétone	baisse de producti- vité de 94%	4 h	1000	Butler (1963)
Phytoplancton d'estuaire	M	7-14	60%	méthanol	aucun effet	5 jours	5	Biggs et al. (1978)
	M	7-14	60%	méthanol	diminution de la croissance et de la fixation du ¹⁴ C en laboratoire	5 jours	10	
<u>Bacillus subtilis</u>	S		techn.	acétone	arrêt de la crois- sance; baisse du nombre de germes viables; res- piration arrêtée	3 h	20 000	Trudgill et al. (1971)

^a Solubilité du chloroforme : 6-9 µg/litre.
D = eau douce; M = eau de mer; S = sol.

Bacillus subtilis par du chlordane technique à raison de 20 mg/litre, la croissance a cessé. Le nombre de germes viables est tombé à zéro et la respiration a cessé après environ 3 h d'exposition. On ignore qu'elle était la concentration effective à laquelle ont été soumises les bactéries mais elle était probablement inférieure à la concentration prévue (soit 20 mg/litre), du fait que le chlordane est faiblement hydrosoluble. Langlois & Sides (1972) ont étudié les effets des constituants du chlordane technique sur la croissance de Staphylococcus aureus. La viabilité de la culture, la durée de la phase de latence et celle de la phase de croissance étaient modifiées, plus ou moins selon la quantité de chlordane et de γ -chlordane utilisée.

8.4 Bioaccumulation et bioamplification

Grimes & Morrison (1975) ont examiné la fixation de chlordane par 13 types de bactéries et constaté que si la quantité fixée par une même espèce était identique pour les isomères alpha et bêta, les facteurs de concentration (FC) étaient fort variables selon les espèces. Ils allaient en effet de quelques centaines à plusieurs milliers, trois espèces fournissant des valeurs beaucoup plus élevées. La valeur maximale, de 53 000, a été observée chez Caulobacter vibrioides. On a trouvé dans les cellules de Caulobacter quatre produits distincts contenant des lipides, ce qui expliquerait la valeur élevée du FC. Sanborn et al. (1976) se sont servis de chlordane non marqué ou de chlordane marqué au carbone-14 auxquels ils ont exposé des algues filamenteuses du genre Oedogonium, obtenant ainsi des FC de 49 500 et de 98 386. Le chiffre le plus faible s'explique peut-être par les difficultés du dosage du chlordane en solution et à l'intérieur des algues. Moore et al. (1977) ont travaillé sur une algue du phytoplancton, Ankistrodesmus amaloides, et obtenu une valeur beaucoup plus faible pour le FC (5560), alors pourtant que cette espèce présente un potentiel d'accumulation.

L'accumulation des isomères alpha et gamma du chlordane et du monachlore, ainsi que celle des chlordènes, ont été étudiées par Cardwell et al. (1977) chez 3 espèces d'invertébrés d'eau douce. Chez les larves de Chironomus, aucune accumulation n'a été décelée. Après une semaine d'exposition à 1,7 - 21,6 $\mu\text{g/litre}$, on a relevé chez Daphnia magna des valeurs FC allant de 15 000 à 175 000. Après 65 jours d'exposition à 1,4-11,5 $\mu\text{g/litre}$, ces mêmes valeurs se sont étagées de 41 000 à 144 000 chez Hyallolella azteca. Dans le cas de Daphnia pulex, l'exposition pendant 24 h aux isomères alpha et gamma du chlordane à la concentration de

0,5 µg/litre a donné lieu à un FC de 24 000 (Moore et al., 1977). Sanborn et al. (1976) ont trouvé pour le FC une valeur de 6132 dans le cas de larves d'insectes. Un gastéropode d'eau douce, du genre Physa, a concentré le chlordane dans la proportion de 1 à 132 613 (Sanborn et al., (1976). Aucune bioaccumulation importante n'a été observée chez les invertébrés marins étudiés. Wilson (1965) a exposé des huîtres au chlordane, à la concentration de 0,01 mg/litre et a trouvé pour le FC une valeur de 7300, considérablement plus faible que pour les gastéropodes d'eau douce. A la suite d'une importante campagne de démoustication, des échantillons d'eau et des spécimens d'huître de la baie de Galveston (Texas) ont été analysés (Casper, 1967). Chez les huîtres, aucune trace de chlordane n'a pu être découverte et 2 échantillons d'eau sur 9 seulement ont donné un résultat positif, avec une valeur inférieure à 0,001 mg/litre. Du chlordane a été mis en évidence par Bugg et al. (1967) dans 20 spécimens d'huître sur 133 provenant de l'Atlantique Sud et du golfe du Mexique mais, dans 19 cas, les concentrations étaient inférieures à 0,01 mg/kg de substance égouttée. Dans le cas de palourdes qui avaient séjourné 106 jours dans de l'eau contenant du chlordane à raison de 0,01 µg/litre, on a trouvé une valeur du FC ne dépassant pas 1000 (Godsil & Johnson, 1968). Parrish et al. (1976) ont indiqué que le chlordane avait subi une concentration dans les tissus de crevettes roses et de palémonidés d'estuaire, avec des valeurs 1000-2300 fois plus élevées que dans l'eau.

Les données concernant les invertébrés terricoles sont peu nombreuses. Une étude sur les lombrics a été publiée par Gish (1970) qui a dosé le γ -chlordane dans le sol et dans les vers de terre. Pour 4 types de vers vivant dans des terres agricoles, il a trouvé pour valeur du FC 0,37, 7,1, 10,6 et 152 respectivement.

On dispose en revanche de plusieurs études au sujet des poissons d'eau douce. Henderson et al. (1969) ont constaté que les poissons des cours d'eau de la côte atlantique contenant du chlordane avaient une teneur allant de 0,1 à 7,29 mg/kg (poisson entier, poids de substance fraîche), contre 0,1-0,39 mg/kg pour les poissons provenant du bassin versant des Grands Lacs et 0,01-0,72 mg/kg pour les poissons du réseau hydrographique du Mississipi. Pour d'autres réseaux hydrographiques (baie d'Hudson, Colorado, bassins intérieurs, cours d'eau de Californie, rivière Colombia, cours d'eau de la côte du Pacifique et de l'Alaska) ils contenaient du chlordane à raison de moins de 0,01 mg/kg. Une autre étude de Henderson et al. (1971) a montré que, sur 666 poissons provenant de 50 emplacements différents, 16 contenaient du chlordane, à des concentrations allant de 0,09 à 13,5 mg/kg (poisson entier, poids de substance fraîche). Dans leur étude sur

l'accumulation du chlordane chez le catostom, Roberts et al. (1977) ont montré que l'accumulation de ce composé à partir de la nourriture était directement proportionnelle à la teneur en lipides de l'organisme du poisson. Du chlordane a été administré à un catostom, Moxostoma macrolepidotum, par incorporation dans la nourriture à raison de 45 g/kg de substance sèche pendant 5 jours consécutifs et à une autre espèce, Catostomus commersoni, par introduction directe dans l'estomac d'une dose unique de 340 µg dans de l'huile de maïs. Dans ces deux expériences, on a trouvé une valeur du FC inférieure ou égale à 0,52. Les valeurs du FC ont été plus faibles quand le chlordane absorbé par les poissons provenait de la nourriture et non de l'eau (pour le poisson rouge, FC de 162 dans le cas de chlordane provenant de la nourriture (Moore et al., 1977), et pour un poisson mangeur de moustiques (Gambusia), de 8258 pour du chlordane provenant de la nourriture et de l'eau (Sanborn et al., 1976). Il semble donc que la fixation de chlordane soit plus importante à partir de l'eau (bioaccumulation) qu'à partir de la nourriture consommée (bioamplification).

Schimmel et al. (1976a,b) ont indiqué que les valeurs du FC trouvées pour deux espèces de poisson de mer étaient sensiblement les mêmes que chez les espèces d'eau douce. Chez le vairon et chez Cyprionidon variegatus, ils ont observé une concentration du γ -chlordane à raison de 3700-14 800 fois et 9000-16 800 fois respectivement, en quatre jours et 3300-5100 fois et 10 300 fois respectivement, en 24 jours. Veith et al. (1969) ont exposé des vairons d'Amérique au chlordane, à raison de 5,9 µg/litre pendant 32 jours et obtenu une valeur de 37 800 pour le FC (poisson entier). De même, Parrish et al. (1978) ont trouvé une valeur de 16 000 pour le poisson entier dans le cas de Cyprionidon variegatus, après exposition pendant 189 jours. Ils ont également déterminé le FC après 28 jours seulement d'exposition et trouvé une valeur comparable (15 300) pour l'ensemble du poisson. Des valeurs du FC allant de 9000 à 16 786 ont été rapportées par Schimmel et al. (1976a) après exposition de cette même espèce de vairon au γ -chlordane (dans de l'heptachlore de qualité technique) à la concentration de 1,1-2,8 µg/litre pendant 96 h. Dans une étude de terrain, l'exposition prolongée (209 jours au maximum) de microptères (black-bass) au chlordane, à des concentrations de 0,01-0,1 µg/litre, a donné lieu à une concentration dans la proportion de 1 à 157-3308 (Godsil & Johnson, 1968).

L'accumulation dans la chaîne alimentaire est peu probable chez les organismes terrestres. Chez diverses espèces d'oiseaux et de mammifères, aucune accumulation notable n'a été constatée, probablement parce que le chlordane est rapidement décomposé chez les homéothermes. Pour les oiseaux,

les données sont peu nombreuses. On possède une étude (Foster et al., 1972) sur l'accumulation du chlordane chez les poules pondeuses qui en recevaient 0,1 mg/kg de nourriture. Les valeurs du FC ont été maximales au bout de 7-9 semaines, le rapport des concentrations dans la nourriture, d'une part dans les tissus gras et d'autre part dans les oeufs des poules, étant respectivement de 0,01-3,3 et de 0,01-2. Après 3 semaines de nourriture normale, aucune trace de chlordane n'a pu être retrouvée. McCaskey et al. (1968) ont administré pendant 5 jours à des poules l'équivalent d'une nourriture contenant 10-15 mg de chlordane technique à 60% par kg et observé un FC maximal de 0,38, dans les oeufs, le 6^e jour.

8.5 Effets sur les populations et communautés

Le sort du ¹⁴C-chlordane a été étudié dans un modèle d'écosystème terrestre-aquatique composé d'une algue (Oedogonium), de gastéropodes (Physa), de larves de moustique (Culex) et de poisson (Gambusia) (Sanborn et al., 1976). Chez tous les organismes de l'écosystème, on a observé l'accumulation de chlordane, mais aucun effet toxique n'a été rapporté.

L'exposition pendant 5 jours d'une population naturelle de phytoplancton au chlordane, à une concentration de 5 ou de 10 µg/litre n'a eu pratiquement aucune influence sur la proportion des espèces (Biggs et al., 1978).

8.6 Effets sur l'environnement abiotique

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets abiotiques.

8.7 Evaluation

Les données sur la toxicité aquatique nécessitent une interprétation. Si dans de nombreuses études sur la toxicité du chlordane en milieu aquatique la concentration du chlordane dissous dans l'eau a été trouvée égale à 6-9 µg/litre, le composé avait été épandu à une concentration nominale nettement plus élevée. C'est donc soit que le chlordane n'est pas passé en solution, soit qu'il avait été ajouté avec un solvant. Dans les eaux naturelles, la concentration effective du chlordane dépasse rarement 250 ng/litre et reste le plus souvent inférieure à 20 ng/litre. Les concentrations utilisées dans les expériences sont donc trop élevées par rapport avec la réalité. Il convient donc d'examiner les données d'analyse de façon critique sauf lorsqu'on a mesuré les concentrations effectives auxquelles ont été soumis les organismes étudiés.

On dispose de peu d'études de longue durée sur les effets chroniques du chlordane. Les niveaux-seuils ne sont pas définis mais des indications sont fournies au sujet des concentrations à partir desquelles on observe en principe tel ou tel effet. Ces études fournissent rarement des relations quantitatives dose-réponse.

Les effets du chlordane sur les producteurs primaires de la chaîne alimentaire aquatique sont en grande partie inconnus car les études pratiquées l'ont été avec des concentrations trop élevées, sans commune mesure avec la réalité. On dispose de quelques données sur les doses létales pour les organismes aquatiques mais d'aucune au sujet des effets sublétaux sur la reproduction ou le comportement. Il existe des données sur la toxicité aiguë du chlordane pour les poissons à des concentrations proches de la saturation dans l'eau tandis qu'on est peu renseigné sur les effets d'une exposition prolongée à plus faible dose.

La plupart des études portant sur des organismes terrestres se rapportent aux organismes terricoles. Dans ce cas, les effets observés peuvent être dus à l'heptachlore présent dans le chlordane technique ou à l'association de l'heptachlore et du chlordane. C'est seulement aux doses d'emploi très élevées que le chlordane agit sur les arthropodes. Les études de terrain ne révèlent pas de toxicité directe mais des effets indirects résultant de la toxicité du composé et des réactions d'évitement des organismes.

La toxicité indéniable du chlordane pour les lombrics constitue un point capital car elle pourrait avoir des répercussions sur la fertilité des sols cultivés. Les mollusques, eux aussi, semblent particulièrement sensibles au chlordane.

9. EVALUATIONS ANTERIEURES DU CHLORDANE PAR DES ORGANISMES INTERNATIONAUX

Un Groupe de travail du CIRC (CIRC, 1982) est arrivé à la conclusion que les études épidémiologiques existantes sur le chlordane sont insuffisantes pour permettre une évaluation de la cancérogénicité de ce produit pour l'homme et les preuves d'un pouvoir cancérogène vis-à-vis des animaux d'expérience sont limitées.

L'OMS a recommandé une valeur indicative de 0,3 µg de chlordane (ensemble des isomères) par litre d'eau de boisson (OMS, 1982).

La Réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides a étudié à plusieurs occasions (1965, 1967, 1970) les données concernant les résidus et la toxicité du chlordane. En novembre 1972, on a rétabli des tolérances pour les résidus allant de 0,2-0,5 mg/kg pour l'ensemble des isomères alpha et gamma du chlordane et de l'oxychlordane (FAO/OMS, 1974). Pour l'homme, la dose journalière admissible (DJA), soit 0-0,001 mg/kg de poids corporel, a été confirmée en décembre 1977 (FAO/OMS, 1978). Cette valeur tient au fait qu'on n'observe aucun effet nocif apparent aux concentrations suivantes :

- 5 mg/kg dans la nourriture, soit l'équivalent de 0,25 mg/kg de poids corporel chez le rat;

- 3 mg/kg dans la nourriture, soit l'équivalent de 0,075 mg/kg de poids corporel chez le chien.

Les "concentrations sans effet nocif apparent" et les DJA ont été revues par la Réunion conjointe FAO/OMS de 1982 (FAO/OMS, 1983). Les DJA se sont vu attribuer un statut "temporaire" dans l'attente des résultats d'études toxicologiques en cours.

En 1984, l'OMS dans une publication intitulée "Guidelines to the Use of the WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard", a classé le chlordane technique parmi les substances modérément dangereuses. Dans la série des Fiches d'information sur les pesticides, le numéro consacré au chlordane (N° 36) (OMS/FAO, 1978) fournit des avis pratiques concernant l'étiquetage, la sécurité de manipulation, le transport, l'entreposage, l'élimination, la décontamination, la formation et la surveillance médicale des ouvriers, les premiers soins d'urgence et le traitement médical.

Les textes réglementaires adoptés par des organismes nationaux dans 12 pays différents (République fédérale

d'Allemagne, Argentine, Brésil, Etats-Unis d'Amérique, Inde, Japon, Kenya, Mexique, Royaume-Uni, Suède et URSS) ainsi que par la CEE, peuvent être fournis, par deux membres, par le RISCPT (Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques) qui tient un Fichier juridique (RISCPT, 1983).

La Commission des Communautés européennes a passé en revue les données disponibles sur le chlordane en 1981.

10. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE DE L'HOMME
ET DES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT

10.1 Toxicité du chlordane

Chez l'homme comme chez les animaux, l'absorption du chlordane est facile par voie cutanée, par voie digestive et sans doute aussi par inhalation. A la suite d'expositions répétées, une certaine accumulation s'opère dans l'organisme, principalement dans le tissu adipeux. L'élimination est relativement lente, avec une demi-vie de l'ordre de quelques semaines chez diverses espèces, dont l'homme.

La DL₅₀ par voie orale chez le rat varie de 200 à 590 mg/kg de poids corporel. Ainsi, le chlordane est modérément toxique en cas d'exposition aiguë.

Chez l'homme comme chez les animaux, l'intoxication aiguë se caractérise par des signes de stimulation du système nerveux central - perte du sens de l'orientation, tremblements et convulsions. La mort peut survenir à la suite d'une défaillance respiratoire.

Chez les animaux d'expérience (rat et chien), l'exposition prolongée au chlordane incorporé dans leur nourriture, à raison de 3-5 mg/kg, a entraîné une induction des enzymes microsomiales hépatiques et, ultérieurement, une hypertrophie du foie accompagnée d'altérations histologiques. Aux concentrations plus élevées (supérieures à 15 mg/kg de poids corporel par jour), le chlordane est hépatotoxique. Pour ce qui est des doses sans effet nocif apparent, se reporter à la section 6.1.1.

Aux doses dépassant 30 mg/kg de nourriture, le chlordane a perturbé la reproduction chez des rattes et des souris, mais de façon réversible, l'effet cessant avec l'exposition. Rien n'indique que le chlordane soit tératogène chez le lapin à la dose quotidienne de 15 mg/kg de poids corporel.

Le chlordane détermine chez la souris un carcinome hépato-cellulaire. Dans les épreuves de courte durée visant à mesurer les effets de ce produit au niveau génétique, le chlordane est en général dénué d'activité. Il peut perturber in vitro les communications intercellulaires, caractéristique qu'il partage avec de nombreux promoteurs.

10.2 Exposition au chlordane

Les aliments sont la principale source d'exposition de la population générale au chlordane, mais ce produit chimique est maintenant moins utilisé pour le traitement des cultures vivrières et ses résidus sont peu concentrés dans les aliments d'origine animale. Une certaine exposition est possible à

l'intérieur de bâtiments où l'on s'est servi de chlordane pour la désinsectisation, par exemple pour la destruction des termites.

Aucun effet nocif pour la santé n'a été signalé chez le personnel travaillant à la fabrication du chlordane ou à la lutte contre les ravageurs, activités où l'exposition peut être relativement élevée. En revanche, on a rapporté plusieurs cas d'intoxication accidentelle ou volontaire (tentative de suicide) qui ont donné lieu aux symptômes décrits à la section 7.1.

10.3 Evaluation des effets globaux sur l'environnement

La principale utilisation du chlordane est la destruction des ravageurs présents dans le sol. Le chlordane de qualité technique est un mélange d'hydrocarbures chlorés et il contient de l'heptachlore qui peut contribuer notablement aux propriétés insecticides de la formulation technique.

Environ la moitié du chlordane épandu sur le sol disparaît au cours de la saison qui suit, probablement par volatilisation ou entraînement par des eaux de ruissellement. Les résidus qui subsistent persistent plusieurs années de suite. Quand le chlordane est utilisé pour le traitement saisonnier plusieurs années consécutives, il y a accumulation de résidus dans le sol. La majeure partie du chlordane reste dans la couche arable, car la fraction entraînée dans le sous-sol par lessivage est faible.

L'importance de la métabolisation du chlordane chez les animaux à sang chaud fait que ce produit ne risque guère de s'accumuler chez ces animaux ni de se concentrer à ce niveau de la chaîne alimentaire. Les facteurs de concentration sont généralement faibles dans les organismes aquatiques; comme, par ailleurs, le chlordane est peu soluble dans l'eau, il ne constitue qu'un danger limité pour les vertébrés aquatiques. Les effets à long terme n'ont pas été suffisamment étudiés pour qu'on puisse affirmer que le chlordane ne constitue pas un danger potentiel pour les poissons mais, d'après les observations faites, cela semble peu probable pour ce qui est des régions tempérées. Ce produit est plus toxique aux températures plus élevées. Une mortalité appréciable s'observe chez les espèces tropicales de poisson en présence de concentrations qui se situent dans les limites de solubilité, de sorte qu'on peut penser que le chlordane est peut-être plus dangereux pour la faune aquatique aux basses latitudes.

Le plus grand danger susceptible de découler du chlordane tient à la forte toxicité de ce produit pour les lombrics. L'évaluation des effets à long terme observés sur un effectif réduit de lombrics n'est pas évidente car l'écologie de ces

vers est encore mal connue.

10.4 Evaluation des dangers pour la santé humaine et pour l'environnement

Bien qu'aucune observation ne permette d'affirmer que le chlordane soit un cancérrogène pour l'homme, il est impossible d'exclure totalement cette possibilité, du fait principalement des résultats obtenus dans les études de cancérogénicité chez la souris. Des travaux complémentaires sont indispensables pour élucider ce problème. Dans l'état actuel des connaissances, on peut toutefois formuler les conclusions suivantes :

1. Aussi longtemps que des pratiques d'hygiène professionnelles sont observées en vue de limiter l'exposition au minimum, que ce soit en imposant des concentrations maximales admissibles ou par tout autre moyen, il n'existe guère de raisons de penser que les ouvriers sont en danger lorsqu'ils manipulent du chlordane ou sont en contact avec ce produit.
2. Dans le cas de la population générale, les consommateurs ne devraient subir aucun effet nocif du fait de la présence de chlordane dans les aliments, sous forme de résidus, si l'apport quotidien est maintenu dans les limites de la DJA temporaire fixée par la réunion conjointe FAO/OMS.

Dans certaines régions du monde, l'exposition de la population générale au chlordane peut être plus élevée par suite de l'emploi de ce produit pour la destruction des termites dans les bâtiments.

3. Si l'on exclut les effets nocifs que le chlordane peut exercer à long terme sur les organismes aquatiques dans les régions tropicales et la baisse de fertilité que peut provoquer à la longue la destruction partielle de la population de lombrics, l'emploi normal du chlordane contre les termites et dans d'autres applications en dehors de l'agriculture ne devrait guère avoir de conséquence néfaste sur l'environnement.

BIBLIOGRAPHIE

AHMED, F.E., HART, R.W., & LEWIS, N.J. (1977a) Pesticide induced DNA damage and its repair in cultured human cells. Mutat. Res., 42: 161-174.

AHMED, F.E., LEWIS, N.J., & HART, R.W. (1977b) Pesticide induced ouabain resistant mutants in Chinese hamster. Chem. Biol. Interactions, 19: 369-374.

ALDRICH, F.D. & HOLMES, J.H. (1969) Acute chlordane intoxication in a child. Case report with toxicological data. Arch. environ. Health, 19: 129-132.

AL-HACHIM, G.M. & AL-BAKER, A. (1973) Effects of chlordane on conditioned avoidance response, brain seizure threshold and open-field performance of prenatally-treated mice. Br. J. Pharmacol., 49: 311-315.

ALVAREZ, W.C. & HYMAN, S. (1953) Absence of toxic manifestations in workers exposed to chlordane. Arch. ind. Hyg. occup. Med., 7: 197-210.

AMBROSE, A.M., CHRISTENSEN, H.E., ROBBINS, D.J., & RATHER, L.J. (1953) Toxicology and pharmacological studies on chlordane. Arch. ind. Hyg. occup. Med., 1: 197-210.

ARNOLD, D.W., KENNEDY, G.L., KEPLINGER, M.L., CALANDRA, J.C., & CALO, C.J. (1977) Dominant lethal studies with technical chlordane, HCS-3260, and heptachlor: Heptachlor epoxide. J. Toxicol. environ. Health, 2: 547-555.

ATALLAH, Y.H., WHITACRE, D.M., & POLEN, P.B. (1977) Artifacts in monitoring - related analysis of human adipose tissue for some organochlorine pesticides. Chemosphere, 6: 17-20.

ATALLAH, Y.H., WHITACRE, D.M., & HOO, B.L. (1979) Comparative volatility of liquid and granular formations of chlordane and heptachlor from soil. Bull. environ. Contam. Toxicol., 22: 570-574.

BACHMANN, K.A. & BURKMAN, A.M. (1974) Topical application of a chlordane containing ectoparasiticide: Effect on plasma half-life of warfarin in dogs. Pharmacologist, 16: 284.

BALBA, H.M. & SAHA, J.G. (1978) Studies on the distribution, excretion, and metabolism of alpha- and gamma-isomers of ¹⁴C chlordane in rabbits. J. environ. Sci. Health, B13: 211-233.

- BARNETT, R.W. & DOROUGH, H.W. (1974) Metabolism of chlordane in rats. J. agric. food Chem., 22: 612-619.
- BARNETT, R.W., D'ERCOLE, A.J., CAIN, J.D., & ARTHUR, R.D. (1979) Organochlorine pesticide residues in human milk samples from women living in north-west and north-east Mississippi, 1973-1975. Pestic. Monit. J., 13: 47-51.
- BARTHEL, W.F., HAWTHORNE, J.C., FÖRD, J.H., BOLTON, G.C., McDOWELL, L.L., GRISSINGER, E.H., & PARSONS, D.A. (1969) Pesticide residues in sediments of the Lower Mississippi River and its tributaries. Pestic. Monit. J., 3: 8-34.
- BATTE, E.G. & TUKK, R.D. (1948) Toxicity of some synthetic insecticides to dogs. J. econ. Entomol., 41: 102-103.
- BEVENUE, A., OGATA, J.N., & HYLIN, J.W. (1972a) Organochlorine pesticides in rain water, Oahu, Hawaii, 1971-1972. Bull. environ. Contam. Toxicol., 8: 238-241.
- BEVENUE, A., HYLIN, J.W., KAWANO, Y., & KELLEY, T.W. (1972b) Organochlorine pesticide residues in water, sediment, algae, and fish, Hawaii, 1970-71. Pestic. Monit. J., 6: 56-64.
- BIGGS, D.C., ROWLAND, R.G., O'CONNORS, H.B., POWERS, C.D., & WURSTER, C.F. (1978) A comparison of the effects of chlordane and PCB on the growth, photosynthesis and cell size of estuarine phytoplankton. Environ. Pollut., 15: 253-263.
- BIROS, F.J. & ENOS, H.F. (1973) Oxychlordane residues in human adipose tissue. Bull. environ. Contam. Toxicol., 10: 257-260.
- BIT (1980) Occupational exposure limits for airborne toxic substances, 2^e éd. (révisée), Genève, Bureau international du Travail (Série Sécurité, hygiène et médecine du travail N° 37).
- BOYD, J.C. (1971) Field study of a chlordane residue problem: Soil and plant relationships. Bull. environ. Contam. Toxicol., 6: 177-182.
- BOYD, E.M. (1972) Chlordane. In: Protein deficiency and pesticide toxicity, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 468 pp.
- BRIMFIELD, A.A. & STREET, J.C. (1979) Mammalian biotransformation of chlordane: In vivo and primary hepatic comparisons. Ann. New York Acad. Sci., 320: 247-256.

BRIMFIELD, A.A., STREET, J.C., FUTRELL, J., & CHATFIELD, D.A. (1978) Identification of products arising from the metabolism of cis- and trans-chlordane in rat liver microsomes in vitro: Outline of a possible metabolic pathway. Pestic. Biochem. Physiol., 9: 84-95.

BRODTMANN, N.V., Jr (1976) Continuous analysis of chlorinated hydrocarbon pesticides in the lower Mississippi river. Bull. environ. Contam. Toxicol., 15: 33-39.

BRUBAKER, P.E., FLAMM, W.G., & BERNHEIM, N.J. (1970) Effect of gamma-chlordane on synchronized lymphoma cells and inhibition of cell division. Nature (Lond.), 226: 548-549.

BUCK, W.B., OSWEILER, G.D., & VAN GELDER, G.A. (1973) Clinical and diagnostic veterinary toxicology, Dubuque, Iowa, Kendall Hunt.

BUGG, J.C., HIGGINS, J.E., & ROBERTSON, E.A. (1967) Residues in fish, wildlife and estuaries: chlorinated pesticide levels in the eastern oyster (Crassostrea virginica) from selected areas of the South Atlantic and Gulf of Mexico. Pestic. Monit. J., 1: 9-12.

BUTLER, P.A. (1963) Commercial fishery investigations, Washington DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, pp. 5-28 (Circular 199).

BUTLER, P.A. & SCHUTZMANN, R.L. (1978) Residues in pesticides and PCBs in estuarine fish, 1972-1976; National Pesticide Monitoring Program. Pestic. Monit. J., 12: 51-59.

CALDWELL, R.S. (1977) Biological effects of pesticides on the Dungeness crab, Washington DC, US Environment Protection Agency (Report No. EPA 600/3-77-131).

CANADA, CONSEIL NATIONAL DE RECHERCHES (1974) Chlordane: Its effects on Canadian ecosystems and its chemistry, Canada, CNR (Report Monograph Non Serials 189).

CARDWELL, R.D., FOREMAN, D.G., PAYNE, T.R., & WILBUR, D.J. (1977) Acute and chronic toxicity of chlordane to fish and invertebrates, Washington DC, US Environment Protection Agency, 126 pp (Rapport No. EPA 600/3-77-019).

CAREY, A.E., WIERSMA, G.B., TAI, H., & MITCHELL, W.G. (1973) Organochlorine pesticide residues in soils and crops of the Corn Belt region, United States, 1970. Pestic. Monit. J., 6: 369-376.

CASPER, V.L. (1967) Galveston Bay pesticide study - water and oyster samples analysed for pesticide residues following mosquito control programme. Pestic. Monit. J., 1: 13-15.

CCE (1981) Criteria (dose-effects relationship) for organochlorine pesticides, Oxford, CCE, Pergamon Press.

CHAMBERS, C. & DUTTA, S.K. (1976) Mutagenic tests of chlordane on different microbial tester strains. Genetics, 83: S13.

CIRC (1979) Some halogenated hydrocarbons, Chlordane, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 45-65 (Monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques, N° 20).

CIRC (1982) Chemicals and industrial processes associated with cancer in humans, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 80-93 (Monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques, Suppl. 4).

CLARK, D.R., Jr & KRYNITSKY, A. (1978) Organochlorine residues and reproduction in the little brown bat, Laurel, Maryland, June 1976. Pestic. Monit. J., 12: 113-116.

CLARK, D.R., Jr & PROUTY, R.M. (1976) Organochlorine residues in three bat species from four localities in Maryland and West Virginia, 1973. Pestic. Monit. J., 10: 44-53.

CLEGG, T.J. & KOEVENIG, J.L. (1974) The effect of four chlorinated hydrocarbon pesticides and one organophosphate pesticide on ATP levels in three species of photosynthesizing fresh-water algae. Bot. Gaz., 135: 368-372.

CLEMENS, H.P. & SNEED, K.E. (1959) Lethal doses of several commercial chemicals for fingerling channel catfish, Washington DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, 10 pp (Special Scientific Report on Fisheries No. 316).

COCHRANE, W.P. & GREENHALGH, R. (1976) Chemical composition of technical chlordane. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 59: 696-702.

COCHRANE, W.P., PARLAR, H., GAEB, S., & KORTE, F. (1975) Structural elucidation of the chlordane isomer constituents of technical chlordane. J. agric. food Chem., 23: 882-886.

COPE, O.B. (1965) Sport fishery investigations, Washington DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service (Circular 226).

COPE, O.B., GJULLIN, C.M., & STORM, A. (1947) Effects of some insecticides on trout and salmon in Alaska, with reference to black-fly control. Trans. Am. Fish. Soc., 77: 160-177.

CORBETT, D.C.M. & WEBB, R.M. (1968) Effect of herbicides in minimum tillage, Suffolk, England, Richard Clay (The Chaucer Press) Ltd., pp. 158-159 (Report of the Rothamsted Experimental Station for 1967).

COUNCIL FOR AGRICULTURAL SCIENCE & TECHNOLOGY (1975) Chlordane and heptachlor, Ames, Iowa, Iowa State University, Department of Agronomy, pp. 1-71 (Report No. 47, Oct. 3).

CRANMER, J.S., AVERY, D.L., GRADY, R.R., & KITAY, J.I. (1978) Postnatal endocrine dysfunction resulting from prenatal exposure to carbofuran diazinon or chlordane. J. environ. Pathol. Toxicol., 2: 357-370.

CROCKETT, A.B., WIERSMA, G.B., TAI, H., MITCHELL, W.G., SAND, P.F., & CAREY, A.E. (1974) Pesticide residue levels in soils and crops, FY-70: National soils monitoring program II. Pestic. Monit. J., 8: 69-97.

CURLEY, A. & GARRETTSON, L.K. (1969) Acute chlordane poisoning: clinical and chemical studies. Arch. environ. Health, 18: 211-215.

DATTA, K.K., GUPTA, P.C., & DIKSHITH, T.S.S. (1975) Effect of chlordane on the skin of male guinea pigs. In: Zaidi, S.H., ed. Environmental pollution and human health, Lucknow, India, Industrial Toxicology Research Centre, pp. 608-611.

DAVIS, R.W., FRIEDHOFF, J.M., & WEDENEYER, G.A. (1972) Organochlorine insecticide, herbicide and polychlorinated biphenyl (PCB) inhibition of NaK-ATPase in rainbow trout. Bull. environ. Contam. Toxicol., 8: 69-72.

DEN TONKELAAR, E.M. & VAN ESCH, G.J. (1974) No-effect levels of organochlorine pesticides based on induction of microsomal liver enzymes in short-term toxicity experiments. Toxicology, 2: 371-380.

DERBES, J.V., DENT, H.J., FOREST, W.W., & JOHNSON, M.F. (1955) Fatal chlordane poisoning. J. Am. Med. Assoc., 158(15): 1367-1369.

DEWITT, J.B., STICKEL, W.H., & SPRINGER, P.F. (1963) Wildlife studies, Patuxent Wildlife Research Centre 1961-1962, Washington DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, pp. 74-96 (Circular 167).

DITRAGLIA, D., BROWN, D.P., NAMEKATA, T., & IVERSON N. (1981) Mortality study of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants. Scand. J. Work Environ. Health, 7(Suppl. 4): 140-146.

DOANE, C.C. (1962) Effects of certain insecticides on earthworms. J. econ. Entomol., 55: 416-418.

DRUMMOND, L., CHETTY, K.N., BAILEY, M., & DESAIAH, D. (1980) In vivo effect of chlordane on rat brain ATP-ase system. Fed. Proc., 39: 998.

DUFFY, J.R. & WONG, N. (1967) Residues of organochlorine insecticides and their metabolites in soil in the Atlantic Provinces of Canada. J. agric. food Chem., 15(3): 457-464.

EDWARDS, C.A. (1965a) Some side-effects resulting from the use of persistent insecticides. Ann. appl. Biol., 55: 329-331.

EDWARDS, C.A. (1965b) Effects of pesticide residues on soil invertebrates and plants. In: Goodman, G.T., Edwards, R.W., & Lambert, J.M., ed. Ecology and the industrial society, Reading, Angletterre, British Ecological Society, Symposium No. 5, pp. 239-261.

EPSTEIN, S.S. (1976) Carcinogenicity of heptachlor and chlordane. Sci. total Environ., 6: 103-154.

EPSTEIN, S.S., ARNOLD, E., ANDREA, J., BASS, W., & BISHOP, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. Toxicol. appl. Pharmacol., 23: 288-335.

ERCEGOVICH, C.D. & RASHID, K.A. (1977) Mutagenesis induced in mutant strains of Salmonella typhimurium by pesticides. Soc. Abstr. Pap., 174: 43.

FAO/OMS (1968) 1967 Evaluations of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FAO/OMS (1973) Evaluation de quelques résidus de pesticides dans les denrées alimentaires, 1972, Genève, Organisation mondiale de la Santé.

FAO/OMS (1978) 1977 Evaluations of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FAO/OMS (1981) Joint FAO/WHO food and animal feed contamination monitoring programme. Summary of data received from collaborating centres - 1977-1980. Part B - Contaminants, Genève, Organisation mondiale de la Santé.

FAO/OMS (1983) Résidus de pesticides dans les produits alimentaires - 1982. Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, pp. 16-17 (FAO, Collection Production végétale et protection des plantes, 46).

FISHBEIN, W.I., WHITE, J.V., & ISAACS, H.J. (1964) Survey of workers exposed to chlordane. Ind. Med. Surg., 33: 726-727.

FITZHUGH, O.G. & FAIRCHILD, H.E. (1976) Pesticidal aspects of chlordane in relation to man and the environment, Washington DC, US Environmental Protection Agency, US NTIS, 114 pp (PB Rep., ISS PB- 257107).

FOLMAR, L.C. (1978) In vitro inhibition of rat brain ATPase, pNPPase, and ATP-32p exchange by chlorinated-diphenyl ethanes and cyclodiene insecticides. Bull. environ. Contam. Toxicol., 19: 481-488.

FOSTER, T.S., MORLEY, H.V., PURKAYASTHA, R., GREENHALGH, R., & HUNT, J.R. (1972) Residues in eggs and tissues of hens fed a ration containing low levels of pesticides with and without charcoal. J. econ. Entomol., 65: 982-988.

FOUTS, J.R. (1963) Factors influencing the metabolism of drugs in liver microsomes. Ann. New York Acad. Sci., 104: 875-880.

FOX, C.J.S. (1958) Some effects of insecticides on the wireworms and vegetation of grassland in Nova Scotia. In: Proceedings of the Tenth Congress on Entomology, Canada, Vol. 3, pp. 297-300.

FRANK, R., BRAUN, H.E., HOLDRINET, M., DODGE, D.P., & NAPSZY, S.J. (1978a) Residues of organochlorine insecticides and polychlorinated biphenyls in fish from lakes Saint Clair and Erie, Canada, 1968-1976. Pestic. Monit. J., 12: 69-80.

- FRANK, R., HOLDRINET, M., BRAUN, H.E., DODGE, D.P., & SPRANGLER, G.E. (1978b) Residues of organochlorine insecticides and polychlorinated biphenyls in fish from lakes Huron and Superior, Canada, 1968-1976. Pestic. Monit. J., 12: 60-68.
- GAEB, S., BORN, L., PARLAR, H., & KORTE, F. (1977) Structural elucidation of an octachloro component of technical chlordane (Compound K) by spectroscopic and X-ray methods. J. agric. food Chem., 25: 1365-1371.
- GAINES, T.B. (1969) Acute toxicity of pesticides. Toxicol. appl. Pharmacol., 14: 525-534.
- GISH, C.D. (1970) Pesticides in soil. Organochlorine insecticide residues in soils and soil invertebrates from agricultural land. Pestic. Monit. J., 3: 241-252.
- GLOOSCHENKO, V. & LOTT, J.N.A. (1977) The effects of chlordane on the green algae, Scenedesmus quadricauda and Chlamydomonas sp. Can. J. Bot., 55: 2866-2872.
- GLOOSCHENKO, W.A., STRACHAN, W.M.J., & SAMPSON, R.C.J. (1976) Residues in water: distribution of pesticides and polychlorinated biphenyls in water, sediments, and seston of the Upper Great Lakes - 1974. Pestic. Monit. J., 10: 61-67.
- GODSIL, P.J. & JOHNSON, W.C. (1968) Residues in fish, wildlife and estuaries. Pesticide monitoring of the aquatic biota at the Tule Lake National Wildlife Refuge. Pestic. Monit. J., 1: 21-26.
- GOES, T.R., SAVAGE, E.P., & BOYD, W.L. (1978) In vitro inhibition of oral viridans streptococci by chlordane. Arch. environ. Contam. Toxicol., 7: 449-456.
- GOULD, E. & HAMPSTEAD, E.O. (1951) The toxicity of cumulative spray residues in soils. J. econ. Entomol., 44: 713-717.
- GOWEN, J.A., WIERSMA, G.B., TAI, H., & MITCHELL, W.C. (1976) Pesticide levels in hay and soils from nine states, 1971. Pestic. Monit. J., 10: 114-116.
- GRIMES, D.J. & MORRISON, S.M. (1975) Bacterial bioconcentration of chlorinated hydrocarbon insecticides from aqueous systems. Microbiol. Ecol., 2: 43-59.

- HANSON, W.R. (1952) Effects of some herbicides and insecticides on the biota of North Dakota marshes. J. Wildl. Manage., 16: 299-308.
- HARRINGTON, J.M., BAKER, E.L., Jr, FOLLAND, D.S., SAUCIER, J.W., & SANDIFER, S.H. (1978) Chlordane contamination of a municipal water system. Environ. Res., 15: 155-159.
- HARRIS, C.R. & SANS, W.W. (1976) Persistence of velsicol HCS-3260 (AG-chlordane) in mineral and organic soil. Proc. Entomol. Soc. Ontario, 106: 34-38.
- HART, L.G. & FOUTS, J.R. (1965) Studies of the possible mechanisms by which chlordane stimulates hepatic microsomal drug metabolism in the rat. Biochem. Pharmacol., 14: 263-272.
- HART, L.G., SHULTICE, R.W., & FOUTS, J.R. (1963) Stimulatory effects of chlordane on hepatic microsomal drug metabolism in the rat. Toxicol. appl. Pharmacol., 5: 371-386.
- HENDERSON, C., PICKERING, Q.H., & TARZWELL, C.M. (1959) The relative toxicity of ten chlorinated hydrocarbon insecticides to four species of fish. Trans. Am. Fish. Soc., 88: 23-32.
- HENDERSON, C., JOHNSON, W.L., & INGLIS, A. (1969) Organochlorine insecticide residues in fish. Pestic. Monit. J., 3: 145-171.
- HENDERSON, C., INGLIS, A., & JOHNSON, W.L. (1971) Organochlorine insecticide residues in fish - Fall 1969. National pesticide monitoring program. Pestic. Monit. J., 5: 1-11.
- HERRICK, G.M., FRY, J.I., FONC, W.C., & GOLDEN, D.C. (1969) Insecticide residues in eggs resulting from the dusting and short-term feeding of low levels of chlorinated hydrocarbon insecticides to hens. J. agric. food Chem., 17: 291-295.
- HILL, E.F., HEATH, R.G., SPANN, J.W., & WILLIAMS, J.D. (1975) Lethal dietary toxicities of environmental pollutants to birds, Washington DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, 61 pp (Special Scientific Report No. 191).
- HODGE, H.C. & STERNER, J.H. (1956) Combine and tabulation of toxicity classes. In: Spector, W.B., ed. Handbook of toxicology, Philadelphia, Pennsylvania, W.B. Saunders Company, Vol. 10.

HOPKINS, A.R. & KIRK, V.M. (1957) Effect of several insecticides on the English Red Worm. J. econ. Entomol., 50: 699-700.

HRDINA, P.D., PETERS, D.A.V., & SINGHAL, R.L. (1973) Acute neurotoxic effects of alpha-chlordane and alterations in brain biogenic amines. Proc. Can. Fed. Biol. Soc., 16: 103.

HYDE, K.M. & FALKENBERG, R.L. (1976) Neuroelectrical disturbance as indicator of chronic chlordane toxicity. Toxicol. appl. Pharmacol., 37: 499-515.

HYDE, K.M., CRANDALL, J.C., KORTMAN, K.E., & MCCOY, W.K. (1978) EEG, ECG, and respiratory response to acute insecticide exposure. Bull. environ. Contam. Toxicol., 19: 47-55.

INFANTE, P.F., EPSTEIN, S.S., & NEWTON, W.A., Jr (1978) Blood dyscrasias and childhood tumors and exposure to chlordane and heptachlor. Scand. J. Work Environ. Health, 4: 137-150.

INGLE, L. (1952) Chronic oral toxicity of chlordane to rats. Arch. ind. Hyg. occup. Med., 6: 357-367.

INGLE, L. (1965a) Effects of 1-hydroxy-chlordane when incorporated into the diets of rats for 224 days, Urbana, Illinois, University of Illinois, Department of Zoology (Report for Velsicol Chemical Corporation).

INGLE, L. (1965b) Monograph on chlordane - toxicological & pharmacological properties, Urbana, Illinois, University of Illinois, Food & Drug Library (Library of Congress, Card No. 65-28686A).

INGLE, L. (1969) Albino rats subjected to alpha and gamma chlordane incorporated into the daily diet for 78 weeks (Report from the University of Illinois).

INRS (1983) Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des locaux de travail, Paris, France, Institut national de Recherche et de Sécurité pour la Prévention des Accidents du Travail et des Maladies professionnelles (Cahiers de notes documentaires, No. 110).

IRDC (1967) Chlordane, two-year chronic feeding study in the beagle dog, Mattawan, Michigan, International Research and Development Corporation (Report 163-001, sponsored by Velsicol Chemical Corporation).

IRDC (1972) Chlordane, teratology study in rabbits, Mattawan, Michigan, International Research and Development Corporation (Report 163-106, sponsored by Velsicol Chemical Corporation).

IVIE, G.W., KNOW, J.R., KHALIFA, S., YAMAMOTO, I., & CASIDA, J.E. (1972) Novel photoproducts of heptachlor epoxide, trans-chlordane, and trans-nonachlor. Bull. environ. Contam. Toxicol., 7: 376-382.

JENSEN, A.A. (1983) Chemical contaminants in human milk. Residue Rev., 89: 1-128.

KACEW, S. & SINGHAL, R.L. (1973a) Metabolic alterations after chronic exposure to alpha-chlordane. Toxicol. appl. Pharmacol., 24: 539-544.

KACEW, S. & SINGHAL, R.L. (1973b) The influence of p,p'-DDT, alpha-chlordane, heptachlor and endrin on hepatic and renal carbohydrate metabolism and cyclic AMP-adenyl cyclase system. Life Sci., 13: 1363-1371.

KADAM, A.N., BENDRE, S.B., & GHATGE, B.B. (1978) Gas chromatography of technical chlordane and identification of some of the components. Pesticides, 12: 13-15.

KAREL, A.K. (1976) Acute chlordane toxicity on the serum alkaline phosphatase activity of Meriones hurricanae, Jerdon (gerbil). Arch. int. Physiol. Biochem., 84: 63-68.

KAREL, A.K. & SAXENA, S.C. (1976) Chronic chlordane toxicity: Effect on blood biochemistry of Meriones hurricanae, Jerdon, the Indian desert gerbil. Pestic. Biochem. Physiol., 6: 111-114.

KEPLINGER, M.L., DEICHMANN, W.B., & SALA, F. (1968) Effects of pesticides on reproduction in mice. Ind. Med. Surg., 37: 525.

KOCH, R.B., CUTCOMB, L.K., & YAP, H.H. (1971) Inhibition of oligomycin sensitive and insensitive fish adenosine triphosphatase activity by chlorinated hydrocarbon insecticides. Biochem. Pharmacol., 20: 3243-3245.

KONAR, S.K. (1968) Experimental use of chlordane in fishery management. Prog. Fish. Cult., 30: 96-99.

KRAYBILL, H.F.T. (1977a) The determination of carcinogenesis induced by trace contaminants in potable water. In: Borchardt,

J.A., Cleland, J.K., Redman, W.J., & Olivier, J., ed. Viruses and trace contaminants in water and wastewater, Ann Arbor, Michigan, Ann Arbor Science Publishers, Inc., pp. 109-123 (Seminar, Ann Arbor, Michigan, January 26-28, 1977. XIV 249P).

KUTZ, F.W., YOBS, A.R., STRASSMAN, S.C. (1976) Organochlorine pesticide residues in human adipose tissue. Bull. Soc. Pharmacol. Environ. Pathol., 4(1): 17-19.

LANGLOIS, B.E. & SIDES, K.G. (1972) Effect of heptachlor and related compounds on growth of Staphylococcus aureus. Bull. environ. Contam. Toxicol., 8: 158-164.

LAWRENCE, J.M. (1950) Toxicity of some new insecticides to several species of pondfish. Prog. Fish. Cult., 12: 141-146.

LAWRENCE, J.H., BARRON, R.P., CHEN, J.Y.T., LOMBARDO, P., & BENSON, W.R. (1970) Note on identification of a chlordane metabolite found in milk and cheese. J. Assoc. Off. Agric. Chem., 53: 261-262.

LEGG, D.C. (1968) Comparison of various worm killing chemicals. J. Sports Turf Res. Inst., 44: 47-48.

LEHMAN, A.J. (1952a) Chemicals in foods: A report to the Association of Food & Drug Officials on current developments. Part II. Pesticides Section II: Dermal Toxicity. Assoc. Food Drug Off. Q. Bull., 16: 3-9.

LEHMAN, A.J. (1952b) A report to the Association of Food and Drug Officials on current developments. Section III: Subacute and chronic toxicity. Assoc. Food Drug Off. Q. Bull., 16: 47-53.

LENSKY, P. & EVANS, H.L. (1952) Human poisoning by chlordane. Report of a case. J. Am. Med. Assoc., 121: 826-827.

LICHTENSTEIN, E.P. & POLIUKA, J.B. (1959) Persistence of some chlorinated hydrocarbon insecticides in turf soils. J. econ. Entomol., 52(2): 280-293.

LICHTENSTEIN, E.P., SCHULTZ, K.K., FUHREMANN, T.W., & LIANG, T.T. (1970) Degradation of aldrin and heptachlor in field soils during a ten-year period translocation into crops. J. agric. food Chem., 18: 100-106.

LIDGATE, H.J. (1966) Earthworm control with chlordane. J. Sports Turf Res. Inst., 42: 5-8.

LINDUSKA, J.P. & SURBER, E.W. (1948) Effect of DDT and other insecticides on fish and wildlife. Summary of investigations during 1947, Washington DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, 19 pp (Circular 15).

LONG, W.H., ANDERSON, H.L., ISA, A.L., & KYLE, M.L. (1967) Sugarcane growth responses to chlordane and microarthropods and effects of chlordane on soil fauna. J. econ. Entomol., 60: 623-629.

LORA, R.P., MARTEACHE, A.H., VILLAR, L.M.P., GIMENEZ, R.L., VILLAREJO, M.J., & PEREZ, J.I. (1979) [Présence de pesticides organochlorés dans le lait des femmes espagnoles.] Rev. Esp. pediater., 35: 93 (en espagnol).

LUDEMANN, D. & NEUMANN, H. (1962) [Effets des derniers insecticides de contact sur la faune d'eau douce.] Anz. Schaelingskd., 35: 5-9 (en allemand).

LUDKE, J.L. (1976) Organochlorine pesticide residues associated with mortality: additivity of chlordane and endrin. Bull. environ. Contam. Toxicol., 16: 253-260.

MACEK, K.J., HUTCHINSON, C., & COPE, O.B. (1969) The effects of temperature on the susceptibility of bluegills and rainbow trout to selected pesticides. Bull. environ. Contam. Toxicol., 4: 174-183.

MACMAHON, B. & WANG, H.H. (1982) A second follow-up of mortality in a cohort of pesticide applicators, Cambridge, Massachusetts, Harvard School of Public Health, Department of Epidemiology.

MADHUKAR, B.V. & MATSUMURA, F. (1979) Comparison of induction patterns of rat hepatic microsomal mixed-function oxidases by pesticides and related chemicals. Pestic. Biochem. Physiol., 11: 301-308.

MAGNANI, B., POWERS, C.D., WURSTER, C.F., & O'CONNORS, H.B. (1978) Effects of chlordane and heptachlor on the marine dino flagellate Exuviella baltica Lohmann. Bull. environ. Contam. Toxicol., 20: 1-8.

MAGUIRE, J. & WATKIN, N. (1975) Carbonic anhydrase inhibition. Bull. environ. Contam. Toxicol., 13: 625-629.

MAHON, D.C. (1977) Interactions, in rats, between carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis and chronic treatment with the insecticide chlordane. Diss. Abstr. Int., 38: 4012B.

MAHON, D.C. & OLOFFS, P.C. (1979) Effects of sub-chronic low-level dietary intake of chlordane on rats with cirrhosis of the liver. J. environ. Sci. Health, B14: 227-246.

MAHON, D.C., NAIR, K.K., & OLOFFS, P.C. (1979) DNA in rat hepatocyte nuclei: Effects of treatment with low levels of carbon tetrachloride and/or chlordane. Can. J. Zool., 57: 1003-1009.

MASLANSKY, C.J. & WILLIAMS, G.M. (1981) Evidence for an epigenetic mode of action in organochlorine pesticide hepatocarcinogenicity: A lack of genotoxicity in rat, mouse and hamster hepatocytes. J. Toxicol. environ. Health, 8: 121-130.

MASTRI, C., KEPLINGER, M.L., & FANCHER, O.E. (1969a) Acute oral toxicity study on synthetic (X) in male and female albino rats, Illinois, Industrial Bio-Test Laboratories (Rapport établi pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

MASTRI, C., KEPLINGER, M.L., & FANCHER, O.E. (1969b) Acute oral toxicity study on 4 chlordanes in albino rats, Illinois, Industrial Bio-Test Laboratories (Rapport établi pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

MASTRI, C., KEPLINGER, M.L., & FANCHER, O.E. (1969c) Acute oral toxicity study on 2 chlordanes in female albino rats, Illinois, Industrial Bio-Test Laboratories (Rapport établi pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

MATTRAW, H.C., Jr (1975) Occurrence of chlorinated hydrocarbon insecticides, Southern Florida, 1968-1972. Pestic. Monit. J., 9: 106-114.

MCCASKEY, T.A., STENP, A.R., LISKA, B.J., & STADELMAN, W.J. (1968) Residues in egg yolks and raw and cooked tissues from laying hens administered selected chlorinated hydrocarbon insecticides. Poult. Sci., 47: 564-569.

MCCLEESE, D.W., BURRIDGE, L.E., & VAN DINTER, J. (1982) Toxicities of five organochlorine compounds in water and sediment to Nereis virens. Bull. environ. Contam. Toxicol., 28: 216-220.

MCGILL, H.C. (1979) Pilot study of the effects of pesticides on blood lipoproteins, arteries, and cardiac muscle of baboons, Washington DC, US Environmental Protection Agency.

MEHRLE, P.M., JOHNSON, W.W., & MEYER, F.L. (1974) Nutritional effects of chlordane toxicity to rainbow trout. Bull. environ. Contam. Toxicol., 12: 513-517.

MEITH-AVCIN, N., WARLEN, S.M., & BARBER, R.T. (1973) Organochlorine insecticide residues in a Bathyl-Demersal Fish from 2500 metres. Environ. Lett., 5: 215-221.

MES, J. & DAVIES, D.J. (1978) Variation in the polychlorinated biphenyl and organochlor pesticide residues during human breastfeeding and its diurnal pattern. Chemosphere, 7: 699-706.

MES, J., COFFIN, D.E., & CAMPBELL, D.T. (1974) Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide residues in Canadian chicken eggs. Pestic. Monit. J., 8: 8-11.

MIYAZAKI, T., AKIYAMA, K., KANEKO, S., HORII, S., & YAMAGISHI, T. (1980) Chlordane residues in human milk. Bull. environ. Contam. Toxicol., 25: 518.

MOORE, R., TORO, E., STANTON, M., & KHAN, M.A.Q. (1977) Absorption and elimination of ¹⁴C-alpha and gamma-chlordane by a fresh-water alga, daphnid, and goldfish. Arch. environ. Contam. Toxicol., 6: 411-420.

MORGAN, D.P. & ROAN, C.C. (1969) Renal function in persons occupationally exposed to pesticides. Arch. environ. Health 19: 633-636.

NAKAS, J.P. (1977) Chlordane. Inhibition of endopeptidase activity in the marine bacterium, Aeromonas proteolytica, New Jersey, Rutgers State University, 123 p. (Thèse).

NAQVI, S.M. (1973) Toxicity of twenty-three insecticides to a tubificid worm Branchiura sowerbyi from the Mississippi Delta. J. econ. Entomol., 66: 70-74.

NCI (1977) Bioassay of chlordane for possible carcinogenicity, Bethesda, Maryland, National Cancer Institute (CAS NO. 57-74-9).

OLOFFS, P.C., ALBRIGHT, L.J., & SZETO, S.Y. (1978) Persistence of residues in water and sediment of a fresh-water lake after surface application of technical chlordane. J. environ. Sci. Health, B13: 47-58.

OMS (1982) Directives pour la qualité de l'eau de boisson,

Vol. 1, Recommendations, Genève, Organisation mondiale de la Santé (EFP/82.39).

OMS (1984) The use of WHO recommended classification of pesticides by hazard, Genève, Organisation mondiale de la Santé (Rapport non publié V8C/84.2).

OMS/FAO (1978) Chlordane, Genève, Organisation mondiale de la Santé (Fiche d'information sur les pesticides, N° 36).

ONSAGER, J.A., RUSK, H.W., & BUTLER, L.I. (1970) Residues of aldrin, dieldrin, chlordane in soil and sugar beets. J. econ. Entomol., 63: 1143-1146.

ORTEGA, P., HAYES, W.J., & DURHAM, W.F. (1957) Pathologic changes in the liver of rats after feeding low levels of various insecticides. Am. Med. Assoc. Arch. Pathol., 64: 614-622.

PARLAR, H., HUSTERT, K., GAEB, S., & KORTE, F. (1979) Isolation, identification, and chromatographic characterization of some chlorinated C10 hydrocarbons in technical chlordane. J. agric. food Chem., 27: 278-283.

PARRISH, P.R., SCHIMMEL, S.C., HANSEN, D.J., PATRICK, J.M., & FORESTER, J. (1976) Chlordane: effects on several estuarine organisms. J. Toxicol. environ. Health, 1: 485-494.

PARRISH, P.R., DYAR, E.A., ENOS, J.M., & WILSON, W.G. (1978) Chronic toxicity of chlordane, trifluralin, and pentachlorophenol to sheepshead minnows (Cyprinodon variegatus), Washington DC, US Environmental Protection Agency (Rapport N° EPA-600/3-78-010).

PLANK, J., KEPLINGER, M.L., FANCHER, O.E., & RICHTER, W.R. (1970) 90-day subacute oral toxicity of synthetic "X" (oxychlordane) in albino rats, Illinois, Industrial Bio-Test Laboratories (Rapport rédigé pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

POHL, R.J. & FOUTS, J.R. (1977) Xenobiotic metabolism in skin of hairless mice exposed to ultraviolet radiation, aroclor 1260, or chlordane. Environ. Health Perspect., 20: 230.

POLEN, P.B., HESTER, M., & BENZIGER, J. (1971) Characterization of oxychlordane, animal metabolite of chlordane. Bull. environ. Contam. Toxicol., 5: 521-528.

POONAWALLA, N.H. & KORTE, F. (1971) Metabolism of trans-chlordane-¹⁴C and isolation and identification of its metabolites from the urine of rabbits. J. agric. food Chem., 19: 467.

PRINCI, F. & SPURBECK, G.H. (1951) A study of workers exposed to the insecticides chlordane, aldrin and dieldrin. Arch. ind. Hyg. occup. Med., 3: 64-72.

REINKE, J., UTHE, J.F., & JAMIESON, D. (1972) Organochlorine pesticide residues in commercially caught fish in Canada, 1970. Pestic. Monit. J., 6: 43.

RISCTP (1983) IRPTC Legal file 1983, Genève, Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE), Vol. I & II.

ROBERTS, J.R., DEFREITAS, A.S.W., & GIDNEY, M.A.J. (1977) Influence of lipid pool size on bioaccumulation of the insecticide chlordane by northern redhorse suckers (Moxostoma macrolepidotum). J. Fish. Res. Board Can., 34: 89-97.

SAHA, J.A. & SUMNER, A.K. (1971) Organochlorine insecticide residues in soil from vegetable farms in Saskatchewan. Pestic. Monit. J., 5(1): 28-31.

SANBORN, J.R., METCALF, R.L., BRUCE, W.N., & LU, P.-Y. (1976) The fate of chlordane and toxaphene in a terrestrial-aquatic model ecosystem. Environ. Entomol., 5: 533-538.

SANDERS, H.O. & COPE, O.B. (1966) Toxicities of several pesticides to two species of cladocerans. Trans. Am. Fish. Soc., 95: 165-169.

SASCHENBRECKER, P.W. (1976) Levels of terminal pesticide residues in Canadian meat. Can. vet. J., 17: 158-163.

SAVAGE, E.P. (1976) National study to determine levels of chlorinated hydrocarbon insecticides in human milk: 1975-76, Washington DC, US Environmental Protection Agency (Rapport, Iss. EPA/540/9-78/005, Commande N^o. PB284393).

SAVAGE, E.P., KEEFE, T.J., TESSARI, J.D., WHEELER, H.W., APPLERANS, F.M., GOES, E.A., & FORD, S.A. (1981) National study of chlorinated hydrocarbon insecticide residues in human milk. Am. J. Epidemiol., 113: 413.

SCHIMMEL, S.C., PATRICK, J.M., & FORESTER, J. (1976a) Heptachlor: toxicity to and uptake by several estuarine organisms. J. Toxicol. environ. Health, 1: 955-965.

SCHIMMEL, S.C., PATRICK, J.M., & FORESTER, J. (1976b) Heptachlor: uptake, depuration, retention, and metabolism by spot Leiostomus xanthurus. J. Toxicol. environ. Health, 2: 169-178.

SCHWEMMER, B., COCHRANE, W.P., & POLAN, P.B. (1970) Oxychlordane, animal metabolite of chlordane, isolation and synthesis. Science, 169: 1087.

SHINDELL & ASSOCIATES (1981) Report of epidemiologic study of the employees of Velsicol Chemical Corporation Plant, Memphis, Tennessee, January 1952 - December 1979, Milwaukee, Wisconsin (Rapport d'une étude patronnée par la Velsicol Chemical Corporation).

SIMMON, V.F., KAUFMAN, K., & TARDIFF, R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Dev. Toxicol. environ. Sci., 2: 249-258.

SIMS, G.G., CAMPBELL, J.R., ZEMLYAK, F., & GRAHAM, J.M. (1977) Organochlorine residues in fish and fishery products from the Northwest Atlantic. Bull. environ. Contam. Toxicol., 18: 697-705.

SINGHAL, R.L. & KACEW, S. (1973) Evidence for the role of cyclic AMP in the mechanism of action of organochlorine pesticides. J. Cell Biol., 59: 321.

SINGHAL, R.L. & KACEW, S. (1976) The role of cyclic AMP in chlorinated hydrocarbon-induced toxicity. Fed. Proc., 35: 2618-2663.

SOVOCOL, G.W. & LEWIS, R.G. (1975) The identification of trace levels of organic pollutants in human tissue compounds related to chlordane/heptachlor exposure. Environ. Health, 9: 265-279.

SOVOCOL, G.W., LEWIS, R.G., HARLESS, R.L., WILSON, N.K., & ZEHR, R.D. (1977) Analysis of technical chlordane by gas chromatography mass spectrometry. Anal. Chem., 49: 734-740.

SPENCER, E.Y. (1973) Guide to the chemicals used in crop protection, 6e éd., Ontario, Research Branch Agriculture Canada, pp. 94-95 (Publication No. 1093).

SPYKER-CRANMER, J.M., BARRETT, J.B., AVERY, D.L., & CRANMER, M.F. (1982) Immunoteratology of chlordane; Cell-mediated and humoral immune responses in adult mice expressed in utero. Toxicol. appl. Pharmacol., 62: 402-408.

STARR, H.G., Jr, ALDRICH, F.D., MCDUGAL, W.D. III, & MOUNCE, L.M. (1974) Contribution of household dust to the human exposure to pesticides. Pestic. Monit. J., 8: 209-212.

STAUFFER, T.B. (1977) Chlordane volatility, Florida, Civil and Environmental Engineering Development Office, pp. 1-29 (CEEDO-TR-77-9).

STENGER, R.J., PORWAY, M., JOHNSON, J.E.A., & DATTA, R.K. (1975) Effects of chlordane pretreatment on the hepatotoxicity of carbon tetrachloride. Exp. mol. Pathol., 23: 144-153.

STEWART, D.K.R. (1975) Chlordane uptake from soil by root crops. Environ. Entomol., 4: 254-256.

STOHLMAN, E.F., THORP, W.T.S, & SMITH, M.I. (1950) Toxic action of chlordane. J. ind. Hyg. occup. Med., 1: 13-19.

STRASSMAN, S.C. & KUTZ, F.W. (1977) Insecticide residues in human milk from Arkansas and Mississippi, 1973-74. Pestic. Monit. J., 10: 130-133.

STREET, J.C. & BLAU, S.E. (1972) Oxychlordane - accumulation in rat adipose tissue on feeding chlordane isomers or technical chlordane. J. agric. food Chem., 20: 395-397.

STREET, J.C., MAYER, F.L., & WAGSTAFF, J. (1969) Ecological significance of pesticide interactions. Ind. Med. Surg., 38: 409-414.

SURBER, E.W. (1948) Chemical control agents and their effects on fish. Prog. Fish. Cult., 10: 125-131.

TALAMANTES, F. & JANG, H. (1977) Effects of chlordane isomers administered to female mice during the neonatal period. J. Toxicol. environ. Health, 3: 713-720.

TASHIRO, S. & MATSUMURA, F. (1977) Metabolic routes of cis- and trans-chlordane in rats. J. agric. food Chem., 25: 872-880.

TAYLOR, J.R., CALABRESE, V.P., & BLANKE, R.V. (1979) Organochlorine and other insecticides. In: Vinken, P.J. &

Bruyn, G.W., réd. Handbook of clinical neurology, Vol. 36. Intoxications of the nervous system, Amsterdam, New York, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Part 1.

TELANG, S., TONG, C., & WILLIAMS, G.M. (1982) Epigenetic membrane effects of a possible tumour promoting type on cultured liver cells by the non-genotoxic organochlorine pesticides chlordane and heptachlor. Carcinogenesis, 3: 1175-1178.

TONG, C., FAZIO, M., & WILLIAMS, G.M. (1981) Rat hepatocyte-mediated mutagenesis of human cells by carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons but not organochlorine pesticides. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 167: 572-575.

TRUDGILL, P.W., WIDDUS, R., & REES, J.S. (1971) Effects of organochlorine insecticides on bacterial growth, respiration, and viability. J. gen. Microbiol., 69: 1-13.

TRUHAUT, R., GAK, J.C., & GRAILLOT, C. (1974) Study of the modalities and action mechanisms of organochlorine insecticides. I. Comparative study of the acute toxicity in hamster and rat. J. Eur. Toxicol., 7: 159-166.

TUCKER, R.K. & CRABTREE, D.G. (1970) Handbook of toxicity to wildlife, Washington DC, US Department of the Interior, Bureau of Sport Fishing and Wildlife Research (Publication No. 84).

US EPA (1976a) Pesticidal aspects of chlordane in relation to man and the environment, Washington DC, US Environmental Protection Agency (US Department of Commerce, National Technical Information Service, publication No. PB-2577107).

US EPA (1976b) Pesticidal aspects of chlordane and heptachlor in relation to man and the environment. A further review 1972-1976, Washington DC, US Environmental Protection Agency, p. 33 (US Department of Commerce, National Technical Information Service, publication No. PB-258339).

US NAS (1977) An evaluation of the carcinogenicity of chlordane and heptachlor. Natl Acad. Sci. J., October, Washington, DC.

VEITH, C.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.

VILLENEUVE, D.C., GRANT, D.L., & PHILLIPS, W.E. (1972) Modification of pentobarbital sleeping times in rats following

chronic polychlorinated biphenyl ingestion. Bull. environ. Contam. Toxicol., 7: 264-269.

VON RUMKER, R., LAWLESS, E.W., MEINERS, A.F., LAWRENCE, K.A., KELSO, G.L., & HORAY, F. (1974) Production, distribution, use and environmental impact potential of selected pesticides. Natl Tech. Inf. Serv. (PB-236), 795: 439.

WANG, H.H. & GRUFFENMAN, S. (1981) Aplastic anemia and occupational pesticide exposure: A case-control study. J. occup. Med., 23: 364-366.

WANG, H.H. & MACMAHON, B. (1979a) Mortality of workers employed in the manufacture of chlordane and heptachlor. J. occup. Med., 26: 745-748.

WANG, H.H. & MACMAHON, B. (1979b) Mortality of pesticide applicators. J. occup. Med., 26: 741-744.

WAZETER, F.X. (1967) Two-year chronic feeding study in the beagle dog, Mattawan, Michigan, International Research and Development Corporation (Rapport rédigé pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

WAZETER, F.X., BUTLER, R.H., CELL, R.G., & REHKAMPER, J.A. (1968) Alpha-chlordane, gamma-chlordane, alpha gamma-chlordane. Comparative acute oral toxicity (LD₅₀) in male albino rats, Mattawan, Michigan, International Research and Development Corporation (Rapport rédigé pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

WELCH, R.M. (1948) Tests of the toxicity to sheep and cattle of certain of the newer insecticides. J. econ. Entomol., 41: 36-39.

WELCH, R.M., LEVIN, W., KUNTZMAN, R., JACOBSON, M., & CONNEY, A.H. (1971) Effect of halogenated hydrocarbon insecticides on the metabolism and uterotropic action of estrogens in rats and mice. Toxicol. appl. Pharmacol., 19: 234-246.

WILLIAMS, G.M. (1979) Liver cell culture systems for the study of hepatocarcinogenesis. In: Margison, G.P., ed. Advances in medical oncology research and education, Oxford, Pergamon Press, Vol. 1, pp. 273-280.

WILLIAMS, C.H. & CASTERLINE, J.L., Jr (1970) Effects on toxicity and on enzyme activity of the interactions between aldrin, chlordane, piperonyl butoxide and banol in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 135: 46-50.

WILLIAMS, C.H., CASTERLINE, J.L., & JACOBSON, K.H. (1967) Studies of toxicity and enzyme activity from interaction between chlorinated hydrocarbon and carbamate insecticides. Toxicol. appl. Pharmacol., 11: 302-307.

WILSON, A.J. (1965) Chemical assays. In: Annual report for the fiscal year ending June 30, 1965, Gulfbreeze, Florida, Bureau of Community Fisheries, Biology Laboratory, 247 pp. (Circular 6-7).

WILSON, D.M. & OLOFFS, P.C. (1973a) Residues in alfalfa following soil treatment with high purity chlordane (Velsicol HCS-3260). Bull. environ. Contam. Toxicol., 9: 337-344.

WILSON, D.M. & OLOFFS, P.C. (1973b) Persistence and movement of α and γ chlordane in soils following treatment with high-purity chlordane (Velsicol HCS-3260). Can. J. Soil Sci., 53: 465-472.

WRIGHT, L.H., LEWIS, R.G., CRIST, H.L., SOVOCOL, G.W., & SIMPSON, J.M. (1978) The identification of polychlorinated terphenyls at trace levels in human adipose tissue by gas chromatography/mass spectrometry. J. anal. Toxicol., 2: 76-79.