

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.

29 MAY 1986

## Critères d'hygiène de l'environnement 38



# HEPTACHLORE

Publié sous la triple égide  
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 254098 6

© 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 de 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.

TABLÉ DES MATIÈRES

---

	<u>Page</u>
CATÈRES D'HYGIÈNE DE L'ENVIRONNEMENT POUR L'HEPTACHLORE	
1. RESUMÉ ET RECOMMANDATIONS . . . . .	9
1.1 Résumé . . . . .	9
1.1.1 Identité et méthodes d'analyse. . . . .	9
1.1.2 Utilisations et sources d'exposition. . . . .	9
1.1.3 Concentrations environnementales et expositions correspondantes . . . . .	9
1.1.4 Cinétique et métabolisme. . . . .	10
1.1.5 Expérimentation animale . . . . .	10
1.1.6 Effets sur l'homme. . . . .	11
1.2 Recommandations. . . . .	11
2. IDENTITE, PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE. . . . .	12
2.1 Identité . . . . .	12
2.2 Propriétés et méthodes d'analyse . . . . .	12
2.2.1 Propriétés physico-chimiques. . . . .	12
2.2.2 Méthodes d'analyse. . . . .	13
3. SOURCES DE POLLUTION ENVIRONNEMENTALE, TRANSPORT ET DISTRIBUTION. . . . .	16
3.1 Sources de pollution . . . . .	16
3.1.1 Production industrielle et utilisations	16
3.2 Transport et distribution. . . . .	17
3.2.1 Air . . . . .	17
3.2.2 Eau . . . . .	17
3.2.3 Sol . . . . .	17
3.2.3.1 Dégradation bactérienne. . . . .	18
3.2.3.2 Dégradation abiotique. . . . .	18
4. CONCENTRATIONS ENVIRONNEMENTALES ET EXPOSITIONS CORRESPONDANTES . . . . .	20
4.1 Concentrations environnementales . . . . .	20
4.1.1 Air . . . . .	20
4.1.2 Eau . . . . .	20
4.1.3 Sol . . . . .	21
4.1.4 Produits alimentaires . . . . .	22
4.2 Exposition du grand public . . . . .	25
4.2.1 Exposition des nourrissons. . . . .	25
4.2.2 Exposition professionnelle. . . . .	26

	<u>Page</u>
5. CINETIQUE ET METABOLISME . . . . .	33
5.1 Expérimentation animale. . . . .	33
5.2 Etudes sur l'homme . . . . .	34
6. EXPERIMENTATION ANIMALE . . . . .	37
6.1 Exposition de courte durée . . . . .	37
6.2 Exposition prolongée . . . . .	39
6.3 Etudes de reproduction et tératogénicité . . . . .	42
6.4 Mutagénicité . . . . .	44
6.5 Cancérogénicité. . . . .	45
6.6 Etudes diverses. . . . .	48
7. EFFETS SUR L'HOMME. . . . .	50
7.1 Exposition du grand public . . . . .	50
7.2 Etudes professionnelles et études épidémiologiques . . . . .	50
7.3 Traitement des intoxications . . . . .	51
8. EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT. . . . .	52
8.1 Toxicité pour les organismes aquatiques. . . . .	52
8.2 Toxicité pour les organismes terrestres. . . . .	55
8.3 Toxicité pour les micro-organismes . . . . .	55
8.4 Bioaccumulation et bioamplification. . . . .	58
8.5 Effets sur la population et les collectivités. . . . .	60
8.6 Effets sur l'environnement abiotique . . . . .	62
8.7 Evaluation . . . . .	62
9. EVALUATIONS ANTERIEURES DE L'HEPTACHLORE PAR DES ORGANISMES INTERNATIONAUX . . . . .	64
10. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE DE L'HOMME ET DES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT . . . . .	66
10.1 Toxicité de l'heptachlore. . . . .	66
10.2 Exposition à l'heptachlore . . . . .	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'Administrateur 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.

\* \* \*

GRUPE DE TRAVAIL OMS DES CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT  
POUR LES PESTICIDES ORGANOCHLORES AUTRES QUE LE DDT (CHLORDANE,  
HEPTACHLORE, MIREX, CHLORDECONE, 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<sup>a</sup>
- Dr R. Goulding, 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 contaminants environnementaux,  
Centre d'hygiène du milieu, Ministère de la Santé et du  
Bien-être social, Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario,  
Canada (Rapporteur)
- Dr D. Wassermann, Service de médecine du travail, Université  
hébraïque, Ecole de médecine Haddassah, Jérusalem, Israël  
(Vice-Président)

Représentants d'autres organisations

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

---

<sup>a</sup> 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 de 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 chimiques 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, Développement et sécurité d'emploi des pesticides, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

M. J.D. Wilbourn, Service d'identification et d'évaluation des agents cancérogènes, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France

CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT POUR L'HEPTACHLORE

---

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/CC/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, ce programme est mis en oeuvre avec l'appui du Fonds du PNUE 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.

Un Groupe de travail sur les 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 1983. Le Dr K.W. Jager a ouvert la réunion au nom du Directeur Général. Après avoir étudié et révisé le second avant-projet du document de la série des Critères consacré à l'heptachlore, le Groupe de travail a procédé à l'évaluation des risques qui découlent pour la santé de l'exposition à ce produit.

Les avant-projets du présent document sont l'oeuvre du Dr D.C. Villeneuve (Canada) et du Dr 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

L'heptachlore est une substance cristallisée solide, de couleur blanche et d'odeur légèrement camphrée. Il est utilisé comme insecticide.

La méthode de dosage la plus courante est la chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons.

#### 1.1.2 Utilisations et sources d'exposition

Depuis plus de 30 ans, on utilise l'heptachlore comme insecticide de contact et insecticide à action stomacale, principalement contre les termites et les insectes peuplant le sol. Dans le pays d'origine, les Etats-Unis d'Amérique, l'emploi de l'heptachlore est aujourd'hui limité à la destruction des termites terrioles. Dans plusieurs autres pays, les autorisations d'emploi ont peu à peu été retirées.

L'exposition du grand public se fait principalement par l'intermédiaire des résidus contenus dans les aliments mais, dans la plupart des pays, ces résidus sont de moins en moins abondants au fil des années et, en général, l'exposition est nettement inférieure à la dose journalière admissible conseillée. Dans les régions où on l'utilise encore, il peut s'y ajouter l'heptachlore qui se volatilise lors des épandages ou qui a été entraîné dans l'eau des puits.

Chez les nourrissons, le lait maternel en constitue une source appréciable, la concentration pouvant être beaucoup plus élevée que dans le lait de vache.

Les valeurs-seuils et la concentration maximale admissible ont été dépassées dans certains cas d'exposition professionnelle.

#### 1.1.3 Concentrations environnementales et expositions correspondantes

L'heptachlore est relativement stable vis-à-vis de la lumière et de l'humidité et sa déshydrochloration n'est pas facile. La volatilisation constitue le principal mécanisme de transport de l'heptachlore appliqué localement. Dans les régions tempérées, sa durée de demi-décomposition dans le sol va de 9 mois à 2 ans, selon la nature du sol, cette durée pouvant être inférieure sous les tropiques. La pénétration dans les eaux souterraines est improbable mais il peut y avoir

contamination des eaux de surface et des boues. Plusieurs métabolites, résultant d'une action microbienne, ont été trouvés dans le sol, les boues et l'eau. L'époxydation constitue une voie métabolique importante aboutissant à la production d'heptachlorépoxyde qui présente une toxicité comparable à celle de l'heptachlore mais qui est plus stable dans les systèmes biologiques.

L'heptachlore donne lieu à des phénomènes de bio-accumulation et de bioamplification, et l'on a observé dans les hydrobiotes des facteurs de concentration allant de 200 à 37 000.

L'heptachlore s'est révélé toxique pour la faune aquatique et de façon fort variable selon les espèces. Les plus sensibles sont les crustacés marins et les poissons ainsi que les invertébrés aux premiers stades de leur développement. On connaît mal la toxicité de ce produit pour les espèces terrestres.

#### 1.1.4 Cinétique et métabolisme

L'heptachlore est bien absorbé après ingestion et contact cutané et se répand dans tout l'organisme. Son époxyde, le métabolite le plus persistant, se forme rapidement et se retrouve principalement dans les tissus adipeux. La toxicité de l'époxyde est analogue à celle du composé initial. Chez le rat, la demi-vie de ce produit a donné lieu à des observations contradictoires tandis que, chez le poulet, elle est de l'ordre de 4 semaines. L'excrétion se fait dans les urines et les matières fécales mais on manque de données précises à ce sujet. Le lait maternel peut constituer une voie d'excrétion importante des résidus d'heptachlore.

#### 1.1.5 Expérimentation animale

Selon la classification de Hodge & Sterner (1956), la toxicité aiguë de l'heptachlore est modérée (DL<sub>50</sub> orale aiguë pour le rat : 40-162 mg/kg). L'OMS (1984) a classé l'heptachlore technique parmi les produits modérément dangereux. Les symptômes toxiques consistent dans une hyperexcitabilité du système nerveux central et prennent la forme de tremblements et convulsions. La mort peut intervenir à la suite d'une insuffisance respiratoire. En cas d'exposition aiguë non létale, la toxicité de l'heptachlore s'exerce au niveau du foie.

La prolifération du réticulum endoplasmique lisse et l'induction d'oxydases à fonction mixte dans les hépatocytes constituent l'un des signes les plus précoces d'une exposition prolongée à l'heptachlore.

A fortes concentrations, l'heptachlore peut perturber la reproduction et diminuer la viabilité des jeunes. Chez le rat, on a observé une cataracte tant chez les deux géniteurs que chez leur descendance.

Aucun signe de tératogénicité n'a été relevé chez le rat, le lapin, le poulet ni le beagle.

De façon générale, les tests de mutagénicité de courte durée ne révèlent aucune activité. Selon certaines observations, il aurait des effets sur la communication intercellulaire, propriété caractéristique des promoteurs.

Quelques observations auraient révélé une action cancérogène de l'heptachlore comme de son époxyde chez la souris.

#### 1.1.6 Effets sur l'homme

On ne connaît pas de cas d'intoxication chez l'homme. Bien qu'aucun effet nocif n'ait été signalé chez le personnel fabriquant ou utilisant de l'heptachlore, les études épidémiologiques sont insuffisantes pour qu'on puisse apprécier le risque de cancérogénicité chez l'homme.

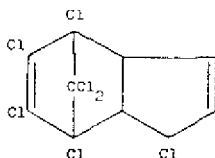
#### 1.2 Recommandations

1. Il faudrait faire en sorte d'obtenir des statistiques sur la production et les utilisations actuelles de l'heptachlore.
2. Des données complémentaires sont indispensables sur l'exposition humaine à l'heptachlore à partir de sources telles que le lait maternel et l'utilisation de ce produit pour la destruction des termites.
3. De nouvelles recherches sont nécessaires pour qu'on puisse mieux apprécier la signification pour l'homme de l'activité cancérogène observée chez la souris.
4. Les ouvriers ayant été exposés à l'heptachlore doivent être soumis à une surveillance épidémiologique permanente.

## 2. IDENTITE, PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE

### 2.1 Identité

Structure chimique :



Formule brute :  $C_{10}H_5Cl_7$

Nom chimique du CAS : heptachloro-1,4,5,6,7,8,8  
tétrahydro-3<sub>a</sub>,4,7,7<sub>a</sub> méthano-4,7  
1H-indène

Noms commerciaux courants : Aahepta, Agroceres, Basaklor, Drinox, E 3314, GPKh, Heptachlorane, Heptagran, Heptagranox, Heptamak, Heptamul, Heptasol, Heptox, Rhodiachlor, Soleptax, Velsicol 104

Numéro d'enregistrement au CAS : 76-44-8

Masse moléculaire relative : 373,3

### 2.2 Propriétés et méthodes d'analyse

#### 2.2.1 Propriétés physico-chimiques

L'heptachlore est une substance solide, cristallisée, de couleur blanche et d'odeur légèrement camphrée, dont le point de fusion est de 93°C (46-74°C pour le produit technique) et la masse volumique de 1,65-1,67 g/ml à 25°C. Son point d'ébullition est de 135-145°C et sa tension de vapeur de  $4.10^{-4}$  mm Hg à 25°C.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,056 mg/litre) mais légèrement soluble dans les solvants organiques, par exemple l'éthanol (45 g/litre), le xylène (1020 g/litre), l'acétone (750 g/litre) et le benzène (1060 g/litre).

Il est stable à la lumière, à l'air, à l'humidité et en

présence d'une chaleur modérée (160°C), mais il subit une époxydation biologique (Whetstone, 1964).

Le produit technique contient environ 72-74% d'heptachloro-1,4,5,6,7,8,8 tétrahydro-3a,4,7,7a méthano-4,7 indène, 20-22% de  $\gamma$ -chlordan et 4-8% de  $\gamma$ -nonachlore (Suzuki et al., 1978).

#### 2.2.2 Méthodes d'analyse

Les diverses méthodes utilisées pour le dosage de l'heptachlore et de son époxyde sont résumées au tableau 1.

Tableau 1. Méthodes de dosage de l'heptachlore et de son époxyde

Type d'échantillon	Extraction/purification détection	Méthode de détection	Seuil de détection	Références
<b>Formulations :</b>				
liquides	Extraction (sulfure de carbone)	CG/DIF	-----	Horwitz (1970)
solides	Extraction (pentane) au Soxhlet	CG/DIF	-----	Horwitz (1970)
air ambiant	Capture dans l'éthylène-glycol, partage et extraction (chlorure de méthylène), fractionnement et purification sur gel de silice, GC	CG/DCE	0,1 ng/m <sup>3</sup>	Arthur et al. (1976) Sharma & Shafiq (1975)
sédiments et boues des eaux usées	Centrifugation, extraction des matières solides (acétone), partage liquide/liquide, transvasement dans du triméthylpentane, désulfuration, isolement dans le triméthylpentane	CG/DCE	1-10 µg/kg	Jensen et al. (1977)
sol	Extraction (acétone-hexane), addition de benzène à l'extrait, évaporation à siccité, dissolution dans l'hexane, CC	CG/DCE	-	Townsend & Spocht (1975)
aliments	Extraction (diéthyléther dans l'éther de pétrole), CC sur Florisil suivie d'irradiation UV de l'échantillon et des étalons	CG des photo-dérivés	-	Ward (1977)
plantes cultivées	Mélange à une solution aqueuse d'acéonitrile, décaution, séparation de la phase liquide, concentration, extraction à l'hexane, CC	CG/DCE	10 µg/kg	Carry et al. (1973)

Tableau 1. (suite)

Type d'échantillon	Extraction/purification détection	Méthode de détection	Seuil de détection	Références
poisson, crabes coquillages	Extraction (hexane-acétone), dessiccation, filtration, lavage, filtrat (eau), distillation, CC	CG/DCE	4 µg/kg	Albright et al. (1975)
fruits, légumes, produits laitiers	Extraction (acétonitrile), dilution (eau), extraction (éther de pétrole), CC	CG/DCE, thermique ionique	-	Horwitz (1975)
lait	Extraction (diéthyléther et hexane), partage dans l'acétonitrile, extraction (hexane)	CC	-	Gabica et al. (1974)
riz	Extraction (eau, acétonitrile et éthanol), extraction (n-hexane), purification, CC sur Florisil enrobé de nitrate d'argent	CC	-	Suzuki et al. (1979)
eau potable en milieu rural	Extraction (hexane), CC	CG/DCE	10 ng/litre	Sandhu et al. (1978)
tissus adipeux	Extraction (hexane), seconde extraction (éther de pétrole, chloroforme-méthanol, acétonitrile ou acétone-hexane), dessiccation, dissolution (hexane), CC	CG/DCE et CCM	-	Clausen et al. (1974)
tissus d'animaux	Broyage en présence de sulfate de sodium, extraction (diéthyléther, éther de pétrole), au Soxhlet, CC	CG/DCE	5 µg/kg	White (1976)

Abréviations : CC - chromatographie sur colonne; CG - chromatographie en phase gazeuse; DIF - détection par ionisation de flamme; DCE - détection par capture d'électrons; CCM - chromatographie en couche mince; CGL - chromatographie de partage gaz/liquide.

### 3. SOURCES DE POLLUTION ENVIRONNEMENTALE, TRANSPORT ET DISTRIBUTION

#### 3.1 Sources de pollution

##### 3.1.1 Production industrielle et utilisations

L'heptachlore n'est pas connu à l'état naturel.

Il a été isolé en 1946 du chlordane technique, à la fois aux Etats-Unis d'Amérique et en République fédérale d'Allemagne (CIRC, 1974, 1979). L'heptachlore, dont le premier usage a été celui d'un insecticide de contact commercialisé sous le nom de Velsicol 104 et de E 3314 a été homologué aux Etats-Unis d'Amérique en 1952 en tant qu'insecticide commercial utilisable pour l'épandage sur les feuilles, sur le sol et sur les constructions ainsi que dans la lutte antipaludique.

Dans l'industrie, l'heptachlore est préparé par chloration du chlordène en présence d'un catalyseur (CIRC, 1974), tel que la terre de Fuller (terre de foulon) (Whetstone, 1964). La réaction est généralement conduite à 0-5°C dans le tétrachlorure de carbone. Après avoir chassé le solvant, on reprend le résidu par le méthanol, on recristallise et on broie le produit (Melnikov, 1971). Il existe diverses formulations de ce produit : concentrés émulsionnables, poudres mouillables, poudres et granulés à teneurs variables en matière active.

Il s'agit d'un insecticide de contact et d'un insecticide à action stomacale, non endo-thérapeutique.

L'emploi de l'heptachlore se limite presque exclusivement à la lutte contre les termites et les insectes terricoles. La production d'heptachlore aux Etats-Unis d'Amérique a été estimée en 1971 à 2,7 millions de kilogrammes. Pendant la période juillet 1975-décembre 1976, on a estimé à 4,5 millions de kilogrammes la production dans ce même pays, l'heptachlore étant employé comme insecticide (agrée depuis juin 1971 pour 22 types de plantes cultivées), en application foliaire topique ainsi que pour le traitement des semences : 58% sur le maïs, 26,8% pour la destruction des ravageurs, 13,2% pour le traitement des semences et 2% pour des applications diverses - destruction des fourmis stenopsis spp., traitement des ananas et éventuellement des agrumes (CIRC, 1979).

En 1970, l'utilisation d'heptachlore dans le monde se répartissait comme suit : 5% pour l'Afrique, 15% pour l'Asie, 5% pour les Etats-Unis d'Amérique et le Canada, 60% pour l'Europe et 15% pour l'Amérique du Sud (FAO/OMS, 1971). Actuellement, il semble que les quantités annuelles utilisées soient en baisse.



Aux Etats-Unis d'Amérique, une procédure de retrait d'homologation devant l'Environmental Protection Agency a permis de trancher au sujet d'applications discutées. La décision prise prévoit la limitation de l'emploi d'heptachlore à certaines cultures et précise les emplacements, les quantités admises et l'intervalle maximal entre épandages successifs. Ce produit est aujourd'hui principalement employé pour la destruction des termites (Peirano, 1980).

L'utilisation d'heptachlore fait l'objet de limitations en Italie et en Suisse (CIRC, 1974). Au Japon (Environmental Protection Agency, Japon, 1978), la seule utilisation autorisée consiste dans la destruction des termites. Ce produit est aussi réglementé en URSS (RISCPT, 1982).

### 3.2 Transport et distribution

#### 3.2.1 Air

La volatilisation est le principal mécanisme de transport de l'heptachlore utilisé en épandage local. Dans une étude, 90% de la quantité employée pour le traitement d'un sol humide et dénudé s'étaient volatilisés dans les 2-3 jours suivants (Taylor et al., 1976). Après traitement de champs à l'heptachlore technique à raison de 2,24 kg/ha, la concentration atmosphérique du produit au voisinage immédiatement après épandage a pu atteindre 244 ng/m<sup>3</sup>. Au bout de 3 semaines, les concentrations atteignaient encore 15,4 ng/m<sup>3</sup> (Peirano, 1980).

#### 3.2.2 Eau

Dans l'eau, l'heptachlore s'hydrolyse rapidement en hydroxy-1 chlordène qui subit lui-même une dégradation microbienne en hydroxy-1 époxy-2,3 chlordène. La formation d'hydroxy-1 chlordène semble l'une des grandes voies de dégradation dans la plupart des sols. On a montré que la métabolisation de l'époxyde d'heptachlore aboutit aussi à la formation d'hydroxy-1 chlordène (Harris & Miles, 1975).

La présence d'heptachlore est rare dans les eaux de surface, mais on a observé néanmoins des teneurs égales à 5-30 ng/litre dans ce produit et à 5-40 ng/litre pour l'époxyde correspondant (CIRC, 1974).

#### 3.2.3 Sol

La durée de demi-décomposition de l'heptachlore dans le sol est de 9-10 mois quand il est utilisé aux doses recommandées en agriculture (Anonyme, 1976). Vrochinsky et al. (1980) ont donné une valeur de 2 ans, l'heptachlore étant

encore décelable dans le sol 14 ans après épandage. Seize ans après la première application, on a encore trouvé des traces d'heptachlore, à raison de 95 g/kg, dans de petites parcelles traitées au départ à la dose de 224 kg à l'hectare (Nash & Harris, 1973). Il semblerait en outre que l'heptachlore s'élimine plus rapidement du sol sous les tropiques que dans les régions tempérées (Stickley, 1972; Kathpal et al., 1983).

L'étude de sols aux Etats-Unis d'Amérique a montré que l'hydroxy-1 chlordène constituait un résidu important dans les sols de cinq régions tandis que l'époxyde d'heptachlore, ainsi que l'époxyde hydroxylé n'était présent qu'en petites quantités (la demi-vie de l'hydroxy-1 chlordène dans le sol est de 3 semaines) (Brooks, 1974). Certains auteurs ont signalé que l'heptachlore peut se transformer dans le sol soit en époxyde, soit en hydroxy-1 chlordène, soit en ces deux dérivés simultanément (Harris & Miles, 1975).

Après épandage d'heptachlore dans une prairie, à raison de 5,6 kg/ha, 4% du produit subsistaient au bout de 30 jours. Au bout de 15 semaines, ce pourcentage était tombé à 2% (Taylor et al., 1977). Dans une autre étude, on a étendu de l'heptachlore sur le sol à la dose de 2,24 kg/ha; après labour superficiel du sol, sur 15 cm, au rotavator, on y a planté 6 jours plus tard des plants de tabac. Trois mois plus tard, des échantillons de sol prélevés de 0 à 15 cm et de 15 à 23 cm présentaient des teneurs respectives en heptachlore égales à 0,37 et 0,04 mg/kg (Townsend & Specht, 1975).

Au terme de leurs études, Tzapko et al. (1967) ont conclu que les quantités d'heptachlore pénétrant dans les eaux souterraines étaient probablement négligeables.

### 3.2.3.1 Dégradation bactérienne

Certaines bactéries et certains champignons sont capables de métaboliser l'heptachlore à l'état d'époxyde. Certaines bactéries du sol sont capables de métaboliser l'heptachlore en chlordène tandis que d'autres bactéries, ainsi que les champignons, métabolisent le chlordène en époxyde de chlordène (Harris & Miles, 1975). La capacité de métaboliser l'heptachlore a été étudiée chez divers micro-organismes isolés dans le sol. Vingt-six des 45 bactéries isolées dans le sol et 35 des 47 champignons se sont révélés capables de métaboliser l'heptachlore en époxyde. Selon l'auteur, il existe deux autres voies de dégradation, à savoir une hydrolyse chimique en hydroxy-1 chlordène, suivie d'une époxydation microbienne à l'état d'hydroxy-1 époxy-2,3 chlordène et d'une transformation en un produit inconnu et, d'autre part, une déchloration bactérienne de l'heptachlore en chlordène, suivie de l'époxydation de ce dernier. D'après cet auteur, la première voie semble la plus importante et il apparaît, d'après

des travaux préliminaires au laboratoire, que la production d'hydroxy-1 chlordène dans le sol est comparable à celle de l'époxyde d'heptachlore.

### 3.2.3.2 Dégradation abiotique

L'heptachlore est stable vis-à-vis de la lumière (Worthing, 1979).

Dans des conditions d'éclairement naturel ou d'irradiation par les ultraviolets (UV), on a observé une photodégradation de l'heptachloro-exo-hydroxy-1 chlordène ou 1-hexachloro-4,5,6,7,8,8 tétrahydro-3a,4,7,7a méthano-4,7 indénol-1, avec formation d'une cétone cyclique, l'exo-hexachloro-1,1a,2,2,3 hexahydro-1a,2,3,3a,5a,5b méthano-1,3 1H-cyclobuta (c,d) pentalène-pentanolone-4. La structure de ce produit de photodégradation a été précisée par spectrométrie de masse, IR infrarouge et RMN du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  (Parlar et al., 1978).

#### 4. CONCENTRATIONS ENVIRONNEMENTALES ET EXPOSITIONS CORRESPONDANTES

##### 4.1 Concentrations environnementales

###### 4.1.1 Air

Aux Etats-Unis d'Amérique, la concentration moyenne de l'heptachlore dans l'air ambiant se situe en règle générale aux alentours de 0,5 ng/m<sup>3</sup> (Peirano, 1980). Dans ce même pays, on a prélevé des échantillons d'air, tant en zone rurale que dans 9 grandes villes, pendant 6 mois, en 1971, à raison de 2 semaines par mois. Dans 2 des 9 villes, l'heptachlore a atteint des concentrations maximales de 19,2 ng/m<sup>3</sup> (Stanley et al., 1971). Un échantillonnage réalisé en 1972-74 dans une région de culture cotonnière, aux Etats-Unis d'Amérique, a révélé que la concentration atmosphérique de l'heptachlore était au maximum de 0,8 ng/m<sup>3</sup> (Arthur et al., 1976).

###### 4.1.2 Eau

En Ontario, on a observé la présence d'heptachlore et de son époxyde dans des boues d'eaux usées provenant de l'industrie chimique à une concentration (pour l'ensemble des deux produits) allant jusqu'à 21,73 µg/litre (Liu et al., 1975). Dans l'eau et dans les sédiments des Grands Lacs supérieurs, les concentrations maximales de l'heptachlore comme de son époxyde étaient de 0,005 µg/litre dans l'eau et de 0,001 mg/litre dans les sédiments (Glooschenko et al., 1976).

Dans les principaux bassins hydrographiques des Etats-Unis d'Amérique, une étude effectuée en 1967 a révélé la présence d'heptachlore à des concentrations allant de 0,001 à 0,035 µg/litre (Peirano, 1980).

De l'heptachlore a été trouvé à 18 endroits différents en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique dans les sédiments, dans les effluents d'usine, dans les lacs et dans les cours d'eau (Eurocop-Cost, 1976; Shackelford & Keith, 1976). D'après une enquête effectuée aux Etats-Unis d'Amérique de 1958 à 1965, 17% des échantillons d'eau de boisson analysés contenaient de l'heptachlore à une concentration moyenne de 3 ng/litre (Safe Drinking-Water Committee, 1977). Dans des régions rurales de Caroline du Sud, de l'heptachlore et de l'époxyde d'heptachlore ont été trouvés dans les adductions d'eau potable dans 45,5% et 63,6% respectivement des échantillons analysés, les résidus allant d'une quantité inférieure au seuil de détection à 44 ng/litre pour l'heptachlore et 97 ng/litre pour son époxyde (Sandhu et al., 1978).

Une étude a été réalisée aux Etats-Unis d'Amérique en 1977 en vue de comparer la concentration des résidus de pesticides dans l'eau de boisson utilisée en zone rurale dans 2 Etats (sur la base de 1 échantillon pour 100 maisons). De l'heptachlore a été trouvé dans 45,5% des échantillons pour l'un des Etats et 62,5% des échantillons pour l'autre à des concentrations moyennes respectives de 9 et 15 µg/litre (Sandhu et al., 1978).

Dans une autre étude, l'eau courante recueillie à Ottawa et à La Haye contenait en moyenne moins de 0,013 et 0,01 µg d'heptachlore par litre, respectivement (Kraybill, 1977a). En 1976, l'eau de boisson distribuée à Ottawa contenait en moyenne 0,6 et 3,0 ng/litre d'heptachlore et d'époxyde d'heptachlore respectivement (Williams et al., 1978). En Nouvelle-Ecosse, des teneurs en heptachlore allant jusqu'à 0,46 µg/litre ont été observées dans l'eau des collections naturelles (Burns et al., 1975).

L'étude des effets de l'heptachlore sur les propriétés organoleptiques de l'eau ont montré qu'à forte concentration - 0,07 mg/litre et davantage - l'heptachlore donne à l'eau une odeur anormale mais n'en change pas le goût. Aux concentrations inférieures ou égales à 0,1 mg/litre, ce produit ne modifie pas l'odeur ni le goût du poisson cru, ou préparé au court-bouillon. Des concentrations égales à 0,01 ou 0,05 mg/litre ne modifient pas la demande biochimique d'oxygène. La dynamique du développement et de la décomposition de la microflore saprophyte a montré qu'une concentration de 0,1 mg d'heptachlore par litre n'altère pas les mécanismes de l'ammoniation et nitrification des substances organiques dans les réservoirs pris comme modèles (Chekal, 1965).

L'OMS a préconisé comme valeurs indicatives une concentration de 0,1 µg/litre pour l'heptachlore et pour son époxyde dans l'eau (OMS, 1982).

#### 4.1.3 Sol

Une étude effectuée en 1971 dans 37 des Etats-Unis d'Amérique a montré que 4,9% des échantillons de sol prélevés sur des terres cultivées contenaient de l'heptachlore et 6,9% de l'époxyde d'heptachlore avec des concentrations maximales respectives égales à 1,37 et 0,43 mg/kg (Carey et al., 1978).

Dans le même pays, une étude effectuée en 1969 a porté sur des échantillons de sol recueillis sur des terres cultivées de 43 Etats et sur des terres en friche de 11 Etats. Sur les 1729 échantillons analysés, des résidus d'heptachlore ont été trouvés dans 68 cas avec des concentrations allant de 0,01 à 0,97 mg/kg; dans tous ces cas, les échantillons provenaient de terrains agricoles (Wiersma et al., 1972a,c). Dans une autre étude, de l'heptachlore a été trouvé dans des échantillons de

sol provenant de 7 des 16 exploitations agricoles étudiées en 1971, à des concentrations allant jusqu'à 0,24 mg/kg (Harris & Sans, 1971), tandis que des concentrations de 0,01-0,84 mg/kg ont été observées dans des échantillons de sol provenant de 6 des 12 Etats (5,7% des localisations étudiées) situés dans la zone de culture du maïs (Corn Belt) (Carey et al., 1973).

En 1969, des échantillons de sol recueillis dans 8 grandes villes des Etats-Unis d'Amérique contenaient dans 7 cas des résidus d'heptachlore, à raison de 0,01 à 0,53 mg/kg (Wiersma et al., 1972b). Des échantillons de sol provenant de 8 grandes villes des Etats-Unis d'Amérique avaient une teneur moyenne en heptachlore et en époxyde d'heptachlore allant respectivement de 0,01 à 0,02 mg/kg et de 0,01 à 0,05 mg/kg (CIRC, 1974).

Dans des sédiments provenant du lit de cours d'eau ou de fossés d'écoulement naturels, on a trouvé de l'heptachlore à des concentrations allant jusqu'à 174 et 4,7 µg/kg respectivement (Burns et al., 1975).

#### 4.1.4 Produits alimentaires

Lors d'une réunion conjointe sur les résidus de pesticides, on a estimé la dose journalière admissible d'heptachlore et de son époxyde à 0,0005 mg/kg de poids corporel (FAO/OMS, 1971). A la même réunion, diverses recommandations ont été formulées comme suit au sujet des limites pratiques de résidus (FAO/OMS, 1971) :

- 0,01 mg/kg pour les agrumes;
- 0,5 mg/kg pour l'huile brute de soja;
- 0,05 mg/kg pour les légumes; et
- 0,15 mg/kg pour le lait et les produits laitiers.

Le calcul a montré que, aux Etats-Unis d'Amérique, la dose quotidienne d'époxyde d'heptachlore chez l'homme avait été de 0,29 à 0,64 µg par jour pendant la période 1971-74 (Peirano, 1980). Dans le même pays, et en 1965, la quantité d'époxyde d'heptachlore ingérée avec les aliments était de 2 µg tandis que, en 1970, elle était de 1 µg (Duggan & Corneliusen, 1972).

Des études sur le panier de la ménagère réalisées aux Etats-Unis d'Amérique à partir de 1972-73 ont fait apparaître des concentrations maximales pour l'époxyde d'heptachlore allant d'une quantité indécélable à 2 µg/kg (Johnson & Manske, 1976) tandis qu'une étude publiée en 1969 au Royaume-Uni a montré que la concentration de ce produit dans le régime alimentaire total était généralement inférieure à 0,0005 mg/kg; quant à l'heptachlore, il n'a pas été mis en évidence (Abbott et al., 1969). Dans une série d'études

effectuées au Royaume-Uni et aux Etats-Unis d'Amérique, on a procédé à l'analyse de la totalité de la ration alimentaire. De l'époxyde d'heptachlore a été trouvé en petites quantités dans le poisson, la volaille, la viande et les laitages et en traces dans les fruits, les légumes, les huiles et les céréales. La concentration maximale dans la volaille, la viande et le poisson allait d'une quantité inférieure au seuil de détection jusqu'à 2 µg/kg (Johnson & Manske, 1976). Aux Etats-Unis d'Amérique, l'EPA a fixé comme tolérances pour l'ensemble des résidus d'heptachlore et d'époxyde d'heptachlore une concentration de 0,1 mg/kg à l'intérieur ou à la surface des choux, de la laitue, des rutabagas et des haricots verts et de 0,0 mg/kg (tolérance nulle) à l'intérieur ou à la surface de 30 produits de culture maraîchère, de plein champ et fruitière ainsi que dans la viande ou le lait (US EPA, 1976).

Aucune trace d'heptachlore n'a été découverte dans les produits alimentaires examinés d'août 1972 à juillet 1973 dans le cadre de l'étude de la ration alimentaire totale effectuée aux Etats-Unis d'Amérique par la Food and Drug Administration (CIRC, 1969). Lors d'une étude effectuée dans 20 grandes villes du même pays, en 1974-75, 3 catégories seulement d'aliments sur 12 contenaient des résidus dosables d'époxyde d'heptachlore. Les concentrations observées allaient de 0,0006 à 0,003 mg/kg (Peirano, 1980). Une étude qui a commencé en 1974 aux Etats-Unis d'Amérique a mis en évidence les concentrations moyennes pour les résidus d'heptachlore et d'époxyde d'heptachlore, en microgrammes par kilogramme de substance fraîche (Tableau 2) (Madarena et al., 1980).

Tableau 2. Teneur en heptachlore et en époxyde d'heptachlore de certains produits alimentaires

	Teneur (µg/kg de substance fraîche) du :				
	porc	viande de cheval	poulet	boeuf	dinde
Heptachlor	1,25	1,06	3,27	0,10	0,65
Epoxyde d'heptachlore	1,95	5,28	9,58	0,50	6,66

Dans le cadre du Programme conjoint FAO/OMS de surveillance de la contamination des produits alimentaires, la teneur des résidus d'heptachlore et de son époxyde a été mesurée dans divers échantillons de produits alimentaires recueillis en 1980-82 dans les pays suivants : Autriche, Canada, Danemark, Etats-Unis d'Amérique, Guatemala, Japon et Pays-Bas. Rapportée aux matières grasses, la concentration médiane allait de 0 (non décelable) dans le beurre et la graisse de bovin au Danemark à 13 µg/litre dans le lait de vache au Japon. Rapportée aux produits "tout-venant" la concentration moyenne allait de 0 (non décelable) dans les oeufs de poule au Danemark à 4 µ/kg dans les oignons frais au Guatemala. Pour le seul époxyde d'heptachlore, la concentration moyenne était comprise entre 0 (non décelé) dans le beurre et le lait de vache pasteurisés et 0,30 µg/litre dans le lait cru de vache en République fédérale d'Allemagne (par rapport aux matières grasses) (OMS, 1983).

Une étude effectuée aux Etats-Unis d'Amérique sur les poissons (à l'exclusion du poisson d'élevage) en 1967-68 a révélé la présence d'heptachlore et/ou de son époxyde dans 32% des 590 spécimens recueillis, avec des concentrations allant de 0,01 à 8,33 mg/kg (Henderson et al., 1979). On a démontré que l'heptachlore et son époxyde s'accumulent dans l'organisme des poissons jusqu'à atteindre 0,008 mg/kg quand l'eau ambiante a une teneur de 0,06 µg/litre (Hannon et al., 1970). Dans le poisson entier, on a relevé pour l'ensemble des résidus d'heptachlore et de son époxyde des concentrations allant de 0,01 à 0,26 mg/kg (CIRC, 1974). Pour ces deux mêmes produits, la concentration moyenne dans les huîtres était inférieure à 0,01 mg/kg aux Etats-Unis d'Amérique (Bugg et al., 1967).

Dans des pommes de terre cultivées sur un sol traité par l'heptachlore en poudre à raison de 1,5 kg/ha, on a trouvé des résidus d'heptachlore et de son époxyde jusqu'à 151 jours après l'épandage du produit. Même après préparation, la concentration d'heptachlore ou de son époxyde restait inférieure à la valeur tolérée (0,1 mg/kg) (Misra et al., 1977).

Un traitement par l'heptachlore a été effectué en 1951, à raison de 0, 56, 112 ou 224 kg/ha, sur des parcelles de terrains limoneux et sablonneux. La recherche de résidus a été effectuée 15-16 ans plus tard. Au bout de 16 ans, 9,5% de l'heptachlore pulvérisé à la dose la plus élevée étaient encore présents. Quinze ans après traitement par l'heptachlore, aucun résidu de ce produit n'a été trouvé dans du soja cultivé sur ce sol tandis que la concentration des résidus d'époxyde d'heptachlore atteignait 0,067-0,237 mg/kg (Nash & Harris, 1973). Au Canada, on a relevé une concentration moyenne de 0,001 mg/kg pour l'heptachlore dans les matières grasses du lait (Frank et al., 1979a,b). Aux



Etats-Unis d'Amérique, les lipides extraits du lait contenaient de l'heptachlore à raison de 0,002 mg/kg et de l'époxyde d'heptachlore à raison de 0,036 mg/kg (Duggan, 1967). En République fédérale d'Allemagne, les résidus de l'époxyde d'heptachlore avaient une concentration de 0,024 mg/kg dans les lipides extraits du lait (Heeschen et al., 1976).

Après administration quotidienne à des vaches (tant au début que vers la fin de la lactation) d'un mélange d'aldrine, d'heptachlore et de bêta-HCH à raison de 1, 2 ou 4 mg par jour et pendant 4 semaines, on n'a retrouvé aucune trace d'aldrine ni d'heptachlore dans les lipides du lait ni dans les tissus adipeux (Vreman et al., 1976). Chez des vaches ayant reçu de l'époxyde d'heptachlore pendant 27 jours, à raison de 5 ou de 20 µg/kg par jour, on a observé dans le lait de ces animaux une concentration maximale respectivement égale à 2,9 et à 4,4 µg/kg (Hardee et al., 1964). En Irlande, en 1971-72, la concentration maximale de l'heptachlore et de son époxyde dans le lait et les produits laitiers atteignait 62 et 21 µg/kg de graisse respectivement (Downey et al., 1975).

Lors d'une étude effectuée en Allemagne, on a dosé les résidus d'heptachlore et d'époxyde d'heptachlore dans le fromage, le beurre, le lait pasteurisé et le lait de femme (Heeschen, 1972). On a constaté, dans le cas du lait et des produits laitiers, que la concentration moyenne de l'ensemble des résidus était inférieure à 0,05 mg/kg. Quant aux résidus contenus dans le lait maternel, ils étaient environ 10 fois plus abondants, avec une concentration respective de 0,1 et de 0,34 mg/kg dans les matières grasses du lait pour l'heptachlore et son époxyde.

#### 4.2 Exposition du grand public

##### 4.2.1 Exposition des nourrissons

A l'occasion d'une étude effectuée au Canada, on a trouvé de l'époxyde d'heptachlore dans le lait maternel, dans le lait concentré et dans les formules alimentaires pour nourrissons. Les concentrations observées sont indiquées au tableau 3 (Ritcey et al., 1972).

Chez les nourrissons, la source d'exposition à l'heptachlore la plus importante est apparemment le lait maternel où ce produit peut avoir une concentration beaucoup plus élevée que dans le lait de vache. Jensen (1983) a récemment étudié la concentration de l'heptachlore et de son époxyde dans le lait de femme : ces observations sont reproduites au tableau 4.

Tableau 3. Concentration de l'époxyde d'heptachlore dans le lait maternel, le lait concentré et les formules alimentaires pour nourrisson

	Concentration des résidus (mg/litre) dans :		
	le lait maternel	le lait concentré	formules pour nourrissons
Par rapport au lait entier	0,001 - 0,023	0,001 - 0,001	0,001 - 0,007
Par rapport aux matières grasses	0,01 - 1,19	0,01 - 0,02	0,01 - 0,05

Au Japon, le Centre collaborateur OMS participant au Programme conjoint FAO/OMS de surveillance de la contamination des produits alimentaires a indiqué que la médiane et le 90<sup>e</sup> percentile des concentrations des résidus de l'heptachlore et de son époxyde dans le lait de femme (produit "tout-venant") étaient respectivement inférieurs à 0,50 et 2,10 µg/litre en 1980 et à 0,50 et 1,90 µg/litre en 1981. Le Centre collaborateur du Guatemala a donné pour ces deux mêmes valeurs mais uniquement dans le cas de l'époxyde (produit "tout-venant") les chiffres de 0 et de 2 µg/litre respectivement en 1979 (OMS, 1983).

Dans des échantillons de lait prélevés chez des végétariennes, la concentration de l'époxyde d'heptachlore ainsi que d'autres insecticides organochlorés était plus faible. Pour l'époxyde d'heptachlore, la concentration moyenne atteignait seulement 1-2% de la valeur moyenne observée chez les femmes dans l'ensemble de la population des Etats-Unis d'Amérique (Hergenrather et al., 1981).

#### 4.2.2 Exposition professionnelle

Lors d'opérations de pulvérisation d'heptachlore, on a mesuré des concentrations atmosphériques atteignant 0,6- 1 mg/m<sup>3</sup>. Une heure à une heure et demie plus tard, la concentration était tombée à 0,007 mg/m<sup>3</sup> (Osetrov, 1960). Lors de la désinfection mécanique de semences, le même auteur a trouvé des concentrations égales à 5 mg/m<sup>3</sup> dans les locaux de travail.

Tableau 4. Concentration de l'heptachlore et de son époxyde dans le lait maternel

Région/année	Nombre d'échantillons (pourcentage de positifs)	Teneur en heptachlore et en époxyde d'heptachlore dans <sup>b</sup>			Références
		matières grasses (%)	lait entier (ng/litre)	matières grasses (ng/kg)	
<b>AFRIQUE :</b>					
Kenya :	33	-	0,5 (médiane)	-	FAO/OMS (1981)
<b>AMÉRIQUES :</b>					
Canada					
Alberta (1966-70)	39 (5%)	-	-	0,002 (0 - 0,06)	Currie et al. (1979)
Alberta (1977-78)	33 (94%)	2,0	-	0,03 (0 - 0,11)	Currie et al. (1979)
Canada (1967-68)	147	2,7	3 2 3	0,13 ± 0,14	Ritcey et al. (1972)
Canada (1975)	100	2,2	(< 1 - 23) 1/1 (0 - 3)	( $\approx$ 0,01 - 1,19)	Mes & Davies (1979); FAO/OMS (1981)
El Salvador (1973-74)	40 (50%)	-	3	-	De Campos & Olszyna-Marzys (1979)
Guatemala					
Zone rurale (1971)	66 (50%)	-	7	-	De Campos & Olszyna-Marzys (1979)
Mexico (1976)	620	-	-	0,01 <sub>2</sub> (médiane) 0,01 (médiane)	FAO/OMS (1981)
Uruguay (Montevideo)	10	-	2	-	Bauza (1975)
Etats-Unis d'Amérique					
Arkansas/Mississippi (1973-74)	57 (34%)	-	12/10 (0 - 30)	-	Strassman & Kutz (1977); FAO/OMS (1981)

Tableau 4. (suite)

Teneur en heptachlore et en époxyde d'heptachlore dans <sup>Δ</sup>					Références
Région/année	Nombre d'échantillons (pourcentage de positifs)	matières grasses (%)	lait entier (µg/litre)	matières grasses (mg/kg)	
Colorado (1972)	40 (25%)	-	3 ± 1/1 (tr - 5)	-	Savage et al. (1973); FAO/OMS (1981)
Georgie (Atlanta) (1968)	15	-	1,7	-	Curley & Kimbrough (1969)
Hawaii (1979-80)	50 (100%)	3,2	-	0,035 (0,001 - 0,16)	Takahashi et al. (1981)
Mississippi (zone d'utilisation de pesticides (1973-75)	34 (100%)	-	3 (< 1 - 20)	0,08 (0,02 - 0,37)	Harnett et al. (1979)
Mississippi (zone sans utilisation de pesticides (1973-75)	6 (100%)	-	2 (< 1 - 3)	0,05 (0,01 - 0,08)	Harnett et al. (1979)
Missouri (St. Louis) (1973)	51 (24%)	-	2,7	-	Johnson et al. (1977)
Pennsylvanie (Philadelphie (1970)	53	-	-	0,16 (0,06 - 0,46)	Kroger (1972)
USA-NE (1975)	233	-	-	0,07 ± 0,04 (0,018 - 0,030)	Savage (1976); Savage et al. (1981)
USA-SE (1975)	288	-	-	0,13 ± 0,21 (0,019 - 2,05)	Savage (1976); Savage et al. (1981)
USA-MW (1975)	378	-	-	0,09 ± 0,07 (0,016 - 0,73)	Savage (1976); Savage et al. (1981)
USA-SW (1975)	388	-	-	0,08 ± 0,10 (0,015 - 1,09)	Savage (1976); Savage et al. (1981)
USA-NW (1975)	149	-	-	0,07 ± 0,10 (0,019 - 0,95)	Savage (1976); Savage et al. (1981)
USA-Total (1975)	1436 (61%)	-	1 (médiane)	0,09 ± 0,13 (0,016 - 2,05)	Savage (1976); Savage et al. (1981)
ASIE :					
Israël (1975)	29 <sup>d</sup>	1,5	9 ± 5	0,72 ± 0,48	Polishuk et al. (1977)

Tableau 4. (suite)

Japon						
Akita (1979)	29 (96,6%)	-	0,5 (0 - 1,0)	-	-	Sasaki et al. (1980)
Japon (1971)	108	-	1 (médiane)	-	-	FAO/OMS (1981)
Japon (1972)	283	-	1 (médiane)	-	-	FAO/OMS (1981)
Japon (1973)	112	-	1 (médiane)	-	-	FAO/OMS (1981)
Japon (1974)	131	-	1 (médiane)	-	-	FAO/OMS (1981)
Japon (1975)	49	-	1 (médiane)	-	-	FAO/OMS (1981)
Japon (1976)	31	-	0,3 (médiane)	-	-	FAO/OMS (1981)
Japon (1977)	13	-	0,2 (médiane)	-	-	FAO/OMS (1981)
Japon (1978)	26	-	2 (médiane)	-	-	FAO/OMS (1981)
Japon (1979)	33	-	0,5 (médiane)	-	-	FAO/OMS (1981)
Japon (36 préfectures) (1971)	398 (42%)	-	1,1	-	-	Hayashi (1972b)
EUROPE						
Autriche						
Vienne (1977-78)	25/182	2,6	-	0,010/0,013	-	Gyimothi (1979); FAO/OMS (1981)
Belgique						
Belgique (1968)	20 (20%)	-	2 (1 - 3)	-	-	Heyndrickx & Maes (1979)
Bruxelles (1976)	24 (100%)	-	8,2 (2 - 24)	0,35 (0,07 - 0,015)	-	Van Haver et al. (1977)
Belgique septentrionale (région rurale) (1976)	34 (100%)	-	12,2 (2 - 75)	0,61 (0,09 - 0,86)	-	Van Haver et al. (1977)
Belgique méridionale (zone urbaine) (1976)	20 (100%)	-	1,4 (1 - 11)	0,11 (0,02 - 3,0)	-	Van Haver et al. (1977)
Belgique méridionale (zone rurale) (1976)	24 (100%)	-	1,3 (1 - 5)	0,16 (0,07 - 0,17)	-	Van Haver et al. (1977)
Danemark						
Copenhague (1982)	45 36 (100%)	2,9	-	0,05 (0,02 - 0,07)	-	Orbaek (1982)
France						
France (1971-72)	5	-	-	0,280 (0,06 - 1,30)	-	Luquet et al. (1975)
Lille (1970)	49 (27%)	-	7	-	-	Luquet et al. (1972)
Strasbourg (1974-75)	65 (26%)	-	-	0,08	-	De Bellini et al. (1977)

Tableau 4. (Suite)

Région/année	Nombre d'échantillons (pourcentage de positifs)	Teneur en heptachlore et en époxycyclohexantachlore dans <sup>b</sup>		Références	
		matières grasses (%)	matières grasses (ng/litre)		
Allemagne, Rép. Féd. d'					
Bavière (1973-74)	137 (23,4%)	2,3	3 (1 - 7)	0,14 (0,03 - 0,37)	Rand & Gschlinder (1975)
Allemagne (Rép. Féd. d') (1973-74)	320	-	-	0,11 (0,06 (0,01 - 0,63)	DFG (1976); FAO/OMS (1981)
Allemagne (Rép. Féd. d') (1976)	69	-	-	0,03 (médiane)	FAO/OMS (1981)
Allemagne (Rép. Féd. d') (1976-77)	654	-	-	0,06 (0,03 (0,01 - 0,36)	DFG (1978); FAO/OMS (1981)
Allemagne (Rép. Féd. d') (1977)	494	-	-	0,03 (médiane)	FAO/OMS (1981)
Allemagne (Rép. Féd. d') (1977)	147	-	-	0,03 (médiane)	FAO/OMS (1981)
Allemagne (Rép. Féd. d') (1978)	435	-	-	0,017 (médiane)	FAO/OMS (1981)
Allemagne (Rép. Féd. d') (1979)	374	-	-	0,014/1,008 (0,001 - 0,20)	FAO/OMS (1981); Heeschen & Tolle (1981)
Kiel (1971)	99	-	-	0,34 (0,04 - 1,01)	Heeschen (1972)
Kiel (1971)	99	-	-	0,105 (0 - 0,49)	Heeschen (1972)
Italie					
Umbro (1975)	39 (100%)	4,0	-	0,12 (0,02 - 0,33)	Gennari et al. (1976)
Luxembourg	12	-	-	0,15 (médiane) (0,01 - 0,37)	Gatti et al. (1974)

Tableau 4. (Suite)

<b>Pays-Bas</b>						
Lejde (1969)	50 (100%)	1,9	1,7 ± 0,7 (0,3 - 3,5) (3 médiane)	0,06 ± 0,03 (médiane) (0,03 - 0,15)	0,08 ± 0,04/0,08	Toustra (1971) Meehan & Greve (1974); FAO/OMS (1981)
<b>8 régions (1972)</b>						
	202	3,4				
<b>Norvège</b>						
Oslo (1975)	50 (36%)	-	1,6 (0,6 - 2,6)	-	-	Bakken & Seip (1976)
<b>Espagne</b>						
Madrid (1981)	20	-	1 <sup>c</sup>	-	-	Raluja et al. (1982)
Madrid (1981)	20 (77%)	-	4 ± 4 (0 - 14)	-	-	Raluja et al. (1982)
Zone rurale (1979)	21 (100%)	-	-	2,56 <sup>c</sup> (0,41 - 10,8)	-	Lora et al. (1979)
Zone rurale (1979)	21 (9,5%)	-	-	0,017 (0 - 0,30)	-	Lora et al. (1979)
Zone urbaine (1979)	24 (100%)	-	-	2,46 <sup>c</sup> (0,62 - 11,7)	-	Lora et al. (1979)
Zone urbaine (1979)	24 (12,5%)	-	-	0,051 (0 - 1,00)	-	Lora et al. (1979)
Espagne Total (1979)	45	-	39 <sup>c</sup>	2,51 <sup>c</sup>	-	Lora et al. (1979)
Espagne Total (1979)	45	-	0,3	0,035	-	Lora et al. (1979)
<b>Suisse</b>						
Bâle (1971)	50	-	-	0,07 (0,02 - 0,45)	-	Schüpbach & Egli (1979)
Bâle (1978)	50	-	0,8 (médiane)	0,03 (< 0,01 - 0,11)	-	Schüpbach & Egli (1979); FAO/OMS (1981)
Suisse (1972)	15	-	1 (médiane)	-	-	FAO/OMS (1981)
Suisse (1974)	6	-	0,5 <sup>c</sup> (médiane)	-	-	FAO/OMS (1981)
			3 (médiane)			

a D'après Jensen (1983).  
 b Résultats indiqués sous forme de la moyenne ± écart-type ou de la médiane, avec indication des valeurs extrêmes  
 entre parenthèses.  
 c Mélange d'échantillons.  
 d Colostrum.  
 e Heptachlore.

Différents pays ont fixé les valeurs admissibles pour l'exposition à l'heptachlore dans les ambiances de travail (BIT, 1980). On peut donner comme exemples la valeur de  $0,5 \text{ mg/m}^3$  adoptée 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 et aux Pays-Bas, la valeur de  $0,1 \text{ mg/m}^3$  fixée comme concentration maximale admissible en Bulgarie et la valeur de  $0,01 \text{ mg/m}^3$  adoptée pour cette même concentration en URSS (BIT, 1980; RISCPT, 1982; INRS, 1983).



## 5. CINETIQUE ET METABOLISME

### 5.1 Expérimentation animale

L'heptachlore est facilement absorbé par toutes les voies d'exposition et rapidement métabolisé par les mammifères en époxyde (Hayes, 1963). Ce dernier, en revanche, n'est que lentement transformé, de sorte qu'il s'agit du métabolite le plus persistant; il s'accumule principalement dans les tissus adipeux, mais également au niveau du foie, du rein et des muscles (FAO/OMS, 1967). Klein et al. (1968) ont montré que, chez le rat, l'heptachlore est transformé en époxyde et en un métabolite hydrophile, l'époxyde d'-exo-hydroxy-1 chlordène. On a trouvé de l'époxyde d'heptachlore dans les tissus, les urines et les matières fécales tandis que le métabolite hydrophile a été décelé uniquement dans les urines. Chez des lapins, environ 80% de la radioactivité urinaire correspondait au métabolite hydrophile et 20% à l'époxyde. Mizyukova & Kurchatov (1970) ont trouvé de l'époxyde d'heptachlore après administration intragastrique d'heptachlore à des rattes de race albinos. Matsumura & Nelson (1971) ont isolé dans les matières fécales du rat un autre métabolite dont ils ont montré qu'il s'agissait d'un dérivé déshydrogéné de l'hydroxy-1 époxy-2,3 chlordène. Chez des rats à qui l'on donnait à manger une nourriture contenant 30 mg d'heptachlore par kg, on a observé une concentration maximale de l'époxyde d'heptachlore dans le tissu adipeux au bout de 2 à 4 semaines. Douze semaines après l'arrêt de l'exposition, l'heptachlore avait entièrement disparu du tissu adipeux (Radomski & Davidow, 1953). Les concentrations les plus élevées de l'époxyde d'heptachlore ont été observées dans le tissu adipeux tandis que des quantités nettement plus faibles étaient trouvées au niveau du foie, du rein et des muscles, le produit étant totalement absent du cerveau. Une distribution comparable a été observée chez le chien (Radomski & Davidow, 1953). Mizyukova & Kurchatov (1970) ont administré à des rattes albinos une dose unique d'heptachlore à raison de 120 mg/m<sup>3</sup> de poids corporel. De l'heptachlore a été retrouvé dans tous les organes une demi-heure à 1 h plus tard. Pendant 3 à 6 mois, l'époxyde d'heptachlore a conservé la même concentration dans le tissu adipeux. Au cours des 5 premiers jours, l'excrétion s'est faite principalement par les voies digestives.

L'accumulation de l'époxyde d'heptachlore dans le tissu adipeux a été démontrée chez la poule pondeuse par Kan & Tuinstra (1976). Le taux d'accumulation (rapport de la concentration dans le tissu adipeux à la concentration dans les aliments) était de 6 pour l'heptachlore.

Des poulets de chair ont reçu de l'heptachlore dans leur nourriture pendant les 8 premières semaines de leur vie, à raison de 0,01, 0,03, 0,1 ou 0,3 mg/kg de nourriture. La concentration des résidus dans le tissu adipeux a rapidement augmenté au cours des 2 premières semaines pour plafonner ensuite à une valeur environ 5 fois plus élevée que dans la nourriture administrée. La concentration des résidus a diminué d'environ de la moitié au cours des 4 premières semaines suivant l'arrêt de l'exposition (Wagstaff et al., 1980). Chez des groupes de vaches qui ont reçu de l'heptachlore pendant 8 semaines, par incorporation dans leur nourriture à raison de 0,5-2,0 mg par animal et par jour, la teneur du tissu adipeux en époxyde d'heptachlore s'est révélée inférieure à 0,1 mg/kg (Vreman et al., 1977). Un traitement préliminaire par le phénobarbital a notablement renforcé le métabolisme de l'heptachlore chez des rats en provoquant une augmentation d'activité de l'heptachlore-époxydase hépatique dans la proportion de 1 à 6-11 (Miranda et al., 1973).

## 5.2 Etudes sur l'homme

Bien qu'il n'existe aucune observation directe de la transformation de l'heptachlore en son époxyde chez l'homme, il est peu douteux que l'époxyde observé dans les tissus humains ne provienne bien de l'heptachlore. La concentration de l'époxyde d'heptachlore dans le sang et le tissu adipeux humain a été mesurée dans divers pays; les résultats sont indiqués au tableau 5. Ritcey et al. (1973) ont constaté que la concentration de l'époxyde d'heptachlore était sensiblement plus faible chez les jeunes Canadiens que chez les sujets plus âgés étudiés parallèlement. Kutz et al. (1977) ont indiqué que, aux Etats-Unis d'Amérique, la concentration de l'époxyde d'heptachlore et d'autres organochlorés dans le tissu adipeux est sensiblement la même chez les différentes races. Les études effectuées par Zavon et al. (1969) ainsi que par Curley et al. (1969) semblent indiquer que, à cette époque, aux Etats-Unis d'Amérique, l'autopsie de nouveaux-nés (morts-nés ou non) révélait la présence de traces d'heptachlore dans le tissu adipeux, à des concentrations légèrement plus faibles que chez la population adulte.

Abbott et al. (1968) ont fait savoir que la concentration des pesticides organochlorés, dont l'époxyde d'heptachlore, était plus élevée chez les hommes que chez les femmes en Grande-Bretagne, et que les valeurs observées supportaient favorablement la comparaison avec les autres pays où des enquêtes similaires avaient été réalisées.

L'étude de 29 échantillons de tissu adipeux prélevé chez des hommes et de 44 échantillons prélevés chez des femmes a montré que les résidus avaient une concentration moyenne

Tableau 5. Concentration de l'époxyde d'heptachlore dans les tissus sanguins et adipeux humains

Pays	Nombre d'échantillons	Samp. (µg/kg)	Tissu adipeux (mg/kg)	Références
Argentine	52		0 - 0,73	García Fernandez et al. (1975)
Argentine			0,2 (m)	Astolfi et al. (1973)
Argentine			0,16 (f)	Astolfi et al. (1973)
Argentine	36	0,34	0,19	García Fernandez et al. (1975)
Australie	185	0-95 (5,5)		Sivalli (1972)
Australie	52	0-64 (3,1)	0 - 0,73	Sivalli (1972)
Australie	81		ND - 0,5	Sivalli (1972)
Canada	22		0,004 - 1,81	Larsen et al. (1971)
Canada	221		0,01 - 0,2 (0,04)	Ritey et al. (1973)
Danemark			0,12	Jensen & Clausen (1979)
Danemark			0,06	Jensen & Clausen (1977)
Angleterre			(0 - 0,40) 0,045 (m)	Abbott et al. (1968)
Angleterre			(0 - 0,88) 0,032 (f)	Abbott et al. (1968)
Etats-Unis d'Amérique	1092		0,08 - 0,7 (0,09)	Kutz et al. (1977)
Etats-Unis d'Amérique	52		ND - 0,563 (0,173)	Zavon et al. (1969)

respective de 0,19 et 0,20 mg/kg (Van Haver et al., 1978).

Dans 60 échantillons nécropsiques de tissu adipeux, la concentration moyenne de l'époxyde d'heptachlore était de 0,380 mg/kg. La comparaison avec les résultats obtenus 6 ans et 9 ans auparavant a montré que la concentration avait augmenté (De Jonckheere et al., 1978).

On est mal renseigné sur la concentration sanguine de l'époxyde d'heptachlore mais il est maintenant confirmé qu'elle est supérieure de plusieurs ordres de grandeur à la concentration dans les tissus adipeux.

Du fait de sa teneur élevée en lipides, le lait constitue l'une des principales voies d'excrétion des composés organo-halogénés, notamment de l'époxyde d'heptachlore. Une enquête de grande envergure conduite aux Etats-Unis d'Amérique a montré que les femmes ayant allaité à la suite de plusieurs naissances avaient un lait moins riche en pesticides que les primipares (Savage, 1976). L'époxyde d'heptachlore faisait partie, à côté du DDT, de la dieldrine et de l'oxycflordane, des pesticides les plus fréquemment trouvés dans le lait maternel (Savage, 1976). La concentration des organo-chlorés était beaucoup plus élevée dans le lait complet que dans le colostrum, ce qu'on a attribué à la teneur en lipides plus élevée du premier (Miller et al., 1979).

La répartition des concentrations d'époxyde d'heptachlore, en mg/kg, dans les tissus prélevés à l'autopsie sur des enfants morts-nés est la suivante : 0,32 dans le tissu adipeux; quantité non décelable (ND) dans la moelle épinière, 0,13 dans le cerveau, 0,73 dans les surrénales, 0,17 dans les poumons, 0,80 dans le coeur, 0,68 dans le foie, 0,70 dans le rein, 0,35 dans la rate, des quantités non décelables dans le pancréas et 0,0011 dans le sang du cordon ombilical (Curley et al., 1969).

## 6. EXPERIMENTATION ANIMALE

Puisque l'heptachlore se transforme rapidement en son époxyde dans l'organisme des mammifères, les données de toxicité relatives aux deux substances seront examinées simultanément.

Divers résultats concernant la concentration des résidus d'heptachlore et la toxicité de ce produit (y compris ceux d'études non publiées) ont fait l'objet de plusieurs mises au point de la part d'organisations internationales telles que la FAO/OMS, le CIRC, le RISCPT et la CEE. On trouvera leurs conclusions à la section 8.4.

La littérature publiée en URSS sur la toxicité de l'heptachlore a été recensée par le RISCPT (1982).

### 6.1 Exposition de courte durée

Les doses d'heptachlore déterminant une toxicité aiguë chez diverses espèces animales sont récapitulées au tableau 6 pour diverses voies d'exposition. L'intoxication par l'heptachlore se manifeste par une hyperexcitabilité, des tremblements, des convulsions et une paralysie. Des lésions hépatiques peuvent constituer une manifestation tardive (Gleason et al., 1969).

La toxicité aiguë de l'époxyde est plus élevée que celle de l'heptachlore; par exemple, les doses létales par voie intraveineuse sont respectivement de 40 et de 10 mg/kg de poids corporel pour l'heptachlore et pour son époxyde (FAO/OMS, 1967).

Pour 4 autres métabolites de l'heptachlore (chlordène, chlordène-3, hydroxy-1 chlordène et époxyde du chlordène), la DL<sub>50</sub> aiguë par voie orale s'est révélée supérieure à 4600 mg/kg de poids corporel (Mastri et al., 1969).

Aucun effet nocif sur la santé n'a été observé chez des poulets de chair à qui l'on a administré de l'heptachlore technique pendant les 8 premières semaines de leur vie par incorporation dans leurs aliments à raison de 0,3 mg/kg (Wagstaff et al., 1977).

Des rats mâles adultes ont reçu pendant 12 semaines une nourriture contenant de l'heptachlore à la concentration de 20 mg/kg (Shain et al., 1977). Ce régime a eu des répercussions sur la prise de poids et sur la quantité de nourriture consommée, et les récepteurs androgéniques cytoplasmiques de la prostate ventrale se sont révélés moins nombreux que chez les animaux témoins.

L'administration d'heptachlore à des rats pendant 8 mois, par incorporation à leur nourriture à la dose de 0, 5 ou 10 mg/kg de poids corporel s'est traduite par une

Tableau 6. Toxicité aiguë de l'heptachlore

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL50 (mg/kg de poids corporel)	Références
rat	M	orale	40	NIOSH (1978)
rat	M	orale	100	Hayes (1963)
rat	F	orale	162	Hayes (1963)
rat	M	cutanée	195	Hayes (1963)
rat	F	cutanée	250	Hayes (1963)
rat	NS	cutanée	119	NIOSH (1978)
rat	NS	ip	27	NIOSH (1978)
rat	NS	percutanée	195 - 250	FAO/OMS (1963)
rat	NS	orale	80 - 90	Gleason et al. (1967)
souris	NS	orale	68	NIOSH (1978)
souris	NS	iv	40	FAO/OMS (1967)
lapin	NS	orale	80 - 90	Gleason et al. (1967)
cobaye	NS	orale	116	NIOSH (1978)
hamster	NS	orale	100	NIOSH (1978)
poulet	M	orale	62	Sherman & Ross (1961)

M = mâle; F = femelle; NS = non spécifié.

prolifération du réticulum endoplasmique lisse et par l'augmentation du nombre de mitochondries dans les hépatocytes, même à la dose de 5 mg/kg (Stemmer & Hamdi, 1964).

## 6.2 Exposition prolongée

### Rat

De l'heptachlore pur a été administré quotidiennement par voie orale à 4 groupes comprenant chacun 10 rats et 20 rattes à la dose de 0, 5, 50 ou 100 mg/kg de poids corporel, à partir de l'âge de 4 mois environ (Pelikan et al., 1968). Ce régime a été maintenu pendant 200 jours ou jusqu'à la mort des animaux. Au 10<sup>e</sup> jour, tous les animaux des groupes recevant 50 ou 100 mg/kg étaient morts. Au 200<sup>e</sup> jour, les animaux survivants à l'intérieur du groupe recevant 5 mg/kg ou à l'intérieur du groupe témoin ont été sacrifiés aux fins d'autopsie. Avant de mourir, les animaux des groupes recevant 50 et 100 mg/kg étaient devenus irritables, présentant une accélération de la respiration dès le 2<sup>e</sup> jour. La mort a été précédée de convulsions. Dans le groupe traité à 5 mg/kg, aucune anomalie clinique n'a été constatée avant l'apparition, le 50<sup>e</sup> jour, d'une hyperréflexie, de dyspnée et de convulsions. Deux mâles et 2 femelles de ce groupe sont morts avant l'achèvement de l'étude, contre 1 femelle seulement dans le groupe témoin. La prise de poids n'a pas été modifiée dans le groupe traité à raison de 5 mg/kg. L'examen anatomo-pathologique macroscopique a révélé des altérations au niveau du foie, du rein et de la rate. L'étude histologique a fait apparaître une dégénérescence graisseuse des hépatocytes et une infiltration graisseuse modérée de l'épithélium des tubes rénaux ainsi qu'une hyperplasie du réticulum endoplasmique lisse au niveau des cellules parenchymateuses du foie chez les animaux recevant 5 mg/kg.

L'adjonction, pendant 140 jours d'heptachlore (jusqu'à 45 mg/kg de nourriture) ou de son époxyde (jusqu'à 60 mg/kg) ou de ces deux produits à l'alimentation de rats a déterminé des altérations hépatiques microscopiques, par exemple une hypertrophie des cellules centrilobulaires qui présentaient de gros noyaux et des nucléoles bien apparents, des gouttelettes graisseuses intracytoplasmiques et, parfois, une margination cytoplasmique (Stemmer & Jolley, 1964). Dans une étude portant sur 269 rats, on a constaté que ces altérations régressaient après arrêt de l'administration du pesticide. L'étude au microscope électronique a révélé une dilatation du réticulum endoplasmique, lisse ou rugueux (Stemmer & Hamdi, 1964).

Des groupes de 10 rats (mâles ou femelles) ont reçu pendant 2 ans une nourriture contenant de l'époxyde d'heptachlore à la concentration de 5, 10, 20, 40, 80, 160 ou 300 mg/kg (Velsicol Corp., données non publiées, 1959). A partir de la concentration de 80 mg/kg, la totalité des

animaux exposés sont morts dans un délai de 2-20 semaines. Toutes les femelles exposées à 40 mg/kg sont mortes dans les 54 semaines. Cette concentration n'a en revanche pas modifié la mortalité chez les mâles jusqu'à la 104<sup>e</sup> semaine. Au cours de 2 années d'observation, aucun signe pathologique n'est apparu chez les mâles ni chez les femelles exposés à une concentration de 20 mg/kg au maximum, mais une augmentation du poids du foie a été notée chez les mâles exposés à plus de 10 mg/kg et chez les femelles exposées à 5 mg/kg.

Chez des groupes de 20 rats de souche CFW ayant reçu pendant 2 ans une nourriture contenant de l'époxyde d'heptachlore à la concentration de 10, 20 ou 40 mg/kg, le taux de mortalité n'a été sensiblement élevé que chez les femelles exposées à la concentration maximale (Velsicol Corp., données non publiées, 1959). Le poids du foie était légèrement accru chez les femelles. L'incidence des tumeurs était plus faible chez les groupes traités que chez les témoins et ne dépendait pas de la teneur des aliments en époxyde d'heptachlore.

Des groupes comprenant chacun 25 rats et 25 rattes ont reçu pendant 224 jours une nourriture contenant 0, 100, 250, 500, 1000 ou 2000 mg d'hydroxy-1 chlordène, un métabolite de l'heptachlore, par kilogramme (Ingle, 1965). Un animal de chaque sexe a été sacrifié périodiquement aux fins d'autopsie. Après avoir reçu la nourriture étudiée pendant 110 jours, 3 femelles ont été choisies dans chaque groupe et accouplées à des mâles exposés à la même concentration. La croissance et la quantité d'aliments consommée se sont montrées normales à tous les niveaux d'exposition et, apparemment, la mortalité n'était pas modifiée par le composé étudié. A 2000 mg/kg, ce dernier a peut-être déterminé une irritation intestinale. Au cours d'une seule génération, et pour les diverses doses expérimentées, aucun effet nocif n'a été constaté en ce qui concerne la fécondité, la taille des portées et le poids des rats nouveaux-nés et, d'autre part, la survie et la croissance des jeunes. Les altérations anatomopathologiques macroscopiques se sont limitées à deux hépatomes, un chez une femelle exposée à 2000 mg/kg et l'autre chez un mâle exposé à 500 mg/kg; à 100 mg/kg, une femelle a présenté une tumeur au niveau de la parotide. Une tumeur mammaire a été constatée chez un animal témoin. L'examen histopathologique n'a révélé d'altérations qu'au niveau du foie qui présentait, à 1000 et à 2000 mg/kg une margination cytoplasmique légère à modérée; le même phénomène a été constaté dans une certaine mesure chez les témoins et le groupe exposé à une concentration plus faible. Il n'est pas certain que l'hypertrophie hépatocytaire notée soit imputable à l'hydroxy-1 chlordène.



Lors de la Réunion conjointe sur les résidus de pesticides de 1970, les participants ont étudié les données relatives à la toxicité de l'heptachlore (FAO/OMS, 1971) et sont arrivés à la conclusion que les "niveaux sans effet décelable" étaient les suivants :

- chez le rat : 5 mg/kg de nourriture (soit l'équivalent d'une dose de 0,25 mg/kg de poids corporel par jour);
- chez le chien : 2,5 mg/kg de nourriture (soit l'équivalent d'une dose de 0,06 mg/kg de poids corporel par jour).

#### Chien

L'administration orale d'heptachlore à des chiens, à raison de 5 mg/kg par jour, a entraîné la mort de tous les animaux dans un délai de 21 jours; à 1 mg/kg par jour, 3 chiens sur 4 étaient morts au bout de 424 jours tandis que le dernier était encore en vie au 455<sup>e</sup> jour (Lehman, 1952b).

Trois chiens à qui l'on administrait, 5 jours par semaine, de l'époxyde d'heptachlore par voie orale à la dose de 2, 4, ou 8 mg/kg de poids corporel, sont morts au bout de 22, 10 et 3 semaines respectivement. Des doses quotidiennes de 0,25 ou 0,5 mg/kg de poids corporel, par voie orale, n'ont déterminé aucun signe morbide pendant 52 semaines, mais la dose la plus faible, qui équivalait à environ 6 mg/kg de nourriture, a été indiquée comme constituant la plus faible dose déterminant un effet anatomo-pathologique (Velsicol Corp., données non publiées, 1959).

Pendant 60 semaines, des groupes de 5 chiens (2 mâles et 3 femelles âgés de 23 à 27 semaines) ont reçu une nourriture contenant 0,5, 2,5, 5,0 ou 7,5 mg d'époxyde d'heptachlore par kg (Velsicol Corp., données non publiées, 1959). Ce régime n'a entraîné la mort d'aucun des animaux. Chez les mâles, la vitesse de croissance pondérale était inversement proportionnelle à la concentration du composé dans leur nourriture. Les femelles ont pris du poids normalement. Le poids du foie a augmenté aux concentrations supérieures ou égales à 5 mg/kg. Des altérations hépatiques dégénératives n'ont été observées que chez un seul animal, à la concentration de 7,5 mg/kg.

#### Porc

Des porcs ont reçu de l'heptachlore par voie orale pendant 78 jours au maximum, à raison de 2 ou de 5 mg/kg par jour (Dvorak & Halacka, 1975). Au bout de 78 jours, on a noté des

altérations ultrastructurales au niveau du foie chez les animaux du groupe recevant la plus faible dose. Ces altérations consistaient en une déplétion du glycogène et une prolifération du réticulum endoplasmique lisse. A la plus forte dose, des altérations du même ordre sont apparues dès le 27<sup>e</sup> jour suivant le début de l'exposition.

### 6.3 Etudes de reproduction et tératogénicité

L'exposition ininterrompue de rats à des doses d'heptachlore ou de son époxyde dépassant 7 mg/kg a augmenté le taux de mortalité chez les nouveaux-nés au cours de leur période d'allaitement; pourtant, l'administration de 10 mg/kg à 3 générations successives de rats n'a pas altéré la capacité génésique, la croissance ni la survie (Witherup et al., données non publiées, 1955).

Des rats des deux sexes recevant exclusivement une nourriture contenant un mélange d'heptachlore et d'époxyde d'heptachlore (dans la proportion de 3 à 1) à raison de 0, 0,3 3 ou 7 mg/kg ont été accouplés sur la durée de 3 générations successives (Witherup et al., 1976a). Le nombre de gestations dans les générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> a été légèrement abaissé dans le groupe exposé à la dose de 0,3 mg/kg mais n'a pas été modifié aux doses plus élevées. Le taux de mortalité chez les jeunes a légèrement augmenté au cours de la 2<sup>e</sup> et de la 3<sup>e</sup> semaine suivant la naissance dans le groupe exposé à 3 mg/kg. L'exposition n'a pas sensiblement altéré la fécondité des adultes ni la capacité de survie de leur progéniture.

Dans une autre étude, Witherup et al. (1976b) ont administré à des rats mâles et femelles, pendant 3 générations, une nourriture contenant systématiquement de l'heptachlore, à raison de 0, 0,3, 3, 6 ou 10 mg/kg et ils ont fait s'accoupler les animaux. Chez le groupe exposé à 10 mg/kg, la mortalité des jeunes a été légèrement accrue au cours de la 2<sup>e</sup> et de la 3<sup>e</sup> semaine suivant leur naissance, mais uniquement au cours de la 2<sup>e</sup> génération. Aux doses plus faibles, aucun effet nocif n'a été signalé.

Dans une étude de reproduction poursuivie sur 3 générations, on a administré 3 mois avant leur accouplement, de l'heptachlore à un groupe de 80 rats, à raison de 6,9 mg par jour et par kg de poids corporel (FAO/OMS, 1967a). Une cataracte s'est manifestée entre le 19<sup>e</sup> et le 26<sup>e</sup> jour suivant la naissance chez 6,8% des jeunes. Chez les géniteurs, 15,2% des animaux ont été atteints, les lésions apparaissant au bout de 4-9 mois. Autre effet constaté : la plus faible taille des portées.

Quarante-huit beagles adultes, 24 mâles et 24 femelles, ont été exposés à de l'époxyde d'heptachlore en vue d'une étude de reproduction et d'une étude tératologique sur deux

génération. Les chiens exposés recevaient le composé dans leur nourriture, à la concentration de 1, 3, 5, 7 ou 10 mg/kg. Aucune différence n'a été observée entre les témoins et les chiens exposés en ce qui concerne le poids corporel ou la quantité d'aliments consommée. A la concentration de 10 mg/kg de nourriture, tous les jeunes de la génération F<sub>1</sub>, à une exception près, sont morts à l'âge de 10 semaines au plus tard. A 1, 3 ou 7 mg/kg, les paramètres hématologiques ont présenté des valeurs anormales chez certains jeunes. En outre, les enzymes hépatiques présentaient des valeurs élevées chez certains animaux exposés à une concentration de 3, 5 ou 7 mg/kg. Aucune anomalie imputable à l'exposition n'a été relevée chez les jeunes issus des générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub>. Le foie est resté le seul organe dont le poids ait été modifié, dans le sens d'une augmentation, sous l'effet de l'exposition; ce phénomène a été observé chez les chiens P<sub>2</sub>(F<sub>1</sub>) à partir d'une concentration de 7 mg/kg. Chez certains de ces mêmes chiens exposés à une concentration de 5, 7 ou 10 mg/kg, on a également signalé, dans les cellules du parenchyme hépatique, l'aspect de "verre rodé" finement granuleux que présentait le cytoplasme (IRDC, 1973).

Des lapines ont reçu par voie orale, du 6<sup>e</sup> au 11<sup>e</sup> jour de la gestation, de l'époxyde d'heptachlore à la dose de 0 (22 animaux) ou de 5 mg/kg de poids corporel par jour (20 animaux) (Wazeter et al., 1979) et l'on a extrait les foetus par césarienne le 28<sup>e</sup> jour. Aucune anomalie comportementale n'a été constatée chez les jeunes qui ont pris du poids normalement, malgré l'administration de l'époxyde d'heptachlore. Aucun animal n'est mort. Aucun effet associé à ce composé n'a non plus été constaté en ce qui concerne le nombre de foetus viables et non viables nés à terme, les résorptions, les sites de nidification, le corps jaune et les femelles non gravides. Une augmentation appréciable du poids foetal a été relevée chez les animaux du groupe traité et l'on a considéré qu'il fallait l'attribuer à l'époxyde d'heptachlore. En revanche, on a estimé que ce produit n'avait pas modifié la durée de survie ni exercé des effets tératogènes.

Des groupes constitués de 4 poulets et de 20 poules ont reçu pendant 25 semaines une nourriture contenant de l'époxyde d'heptachlore à la concentration de 0, 0,02, 0,1 ou 0,2 mg/kg (Wolvin et al., 1969). Cette exposition n'a pas modifié la prise de poids. Le taux de mortalité a été faible dans tous les groupes, avec toutefois une légère augmentation dans le groupe des animaux exposés à la concentration de 0,2 mg/kg. Aucune anomalie comportementale n'a été notée. Il n'y avait pas de différence sensible entre les groupes en ce qui concerne le nombre d'oeufs par semaine ou le poids moyen hebdomadaire des oeufs. Le taux d'éclosion a légèrement

diminué dans les groupes exposés à 0,1 et 0,2 mg/kg, tandis que la viabilité des poussins restait inchangée. Le taux d'éclosion a baissé de 12% après injection de 1,5 mg d'heptachlore dans des oeufs fécondés (Smith et al., 1970); en revanche, aucune anomalie n'en est résultée chez les poussins après éclosion. De l'heptachlore a été administré à des cailles japonaises par incorporation dans leurs aliments, à raison de 10 et de 50 mg/kg (Shellenberger et al., 1966). Apparemment, ce traitement n'a pas affecté la reproduction chez les volatiles parvenus à l'âge de 10 semaines.

#### 6.4 Mutagénicité

On a montré que l'heptachlore n'est pas mutagène vis-à-vis de Salmonella typhimurium ou d'Escherichia coli, en présence ou en l'absence d'une préparation de microsomes hépatiques de rat (Marshall et al., 1976; Moriya et al., 1983). L'heptachlore n'a présenté aucune activité dans l'épreuve rec avec Bacillus subtilis (Shirasu et al., 1976).

Ce produit n'a pas déterminé de mutations létales récessives liées au chromosome X chez des cellules germinales de Drosophila melanogaster après la méiose (Benesh & Shram, 1969).

L'administration d'heptachlore à des souris mâles par voie intrapéritonéale à raison de 5,2 mg/kg de poids corporel, a augmenté la fréquence des aberrations chromosomiques dans les cellules médullaires (Markaryan, 1966).

Chez des rats qui avaient reçu pendant 3 générations des aliments contenant 1 ou 5 mg d'heptachlore par kg, on a constaté une incidence accrue des mitoses anormales dans les cellules médullaires lors de la 2<sup>e</sup> et de la 3<sup>e</sup> génération (Cerey et al., 1973).

Après une seule administration d'heptachlore par voie intrapéritonéale à des souris mâles albinos à la concentration de 5,2 mg/kg de poids corporel en solution huileuse, une analyse cytogénique de la moelle, effectuée 21 h après l'administration du produit, a révélé une augmentation de 13,75% de la fréquence des lésions nucléaires et de 9,17% de celle des aberrations chromosomiques (Markaryan, 1966).

Après administration pendant 7 mois d'heptachlore par voie intragastrique à des rats albinos, à la dose de 1/30, 1/50 et 1/100 de la DL<sub>50</sub> (DL<sub>50</sub> = 82 mg/kg de poids corporel), on a constaté que les deux doses les plus fortes (1/30 et 1/50 de la DL<sub>50</sub>) déterminaient une modification de l'activité mitotique dans les cellules médullaires, une inhibition de la prophase et une adhésion chromosomique. Des fragments de chromosomes ont été trouvés dans quelques cellules. La dose la plus faible (1/100 de la DL<sub>50</sub>) a exercé un léger effet sur les cellules médullaires de rat (Kulakov & Efimenko, 1974).

Aucune réponse létale dominante n'a été obtenue chez des souris mâles à qui l'on administrait, par voie orale ou par voie intrapéritonéale, un mélange d'heptachlore et d'époxyde d'heptachlore (dans la proportion de 1 à 3) à la dose de 7,5 ou de 15 mg/kg de poids corporel (Arnold et al., 1977).

Des résultats également négatifs ont été obtenus lors d'épreuves portant sur l'étude de la synthèse de l'ADN testiculaire chez des souris (Seiler, 1977) ou sur les casures de l'ADN plasmidique in vitro chez E. coli (Griffin & Hill, 1978).

Des études plus récentes sur des cellules humaines ou animales en culture ont montré que l'heptachlore est tout au plus faiblement mutagène (Maslansky & Williams, 1981; Tong et al., 1981). Des travaux complémentaires de Telang et al. (1982) ont montré que l'heptachlore n'exerce pas d'effet mutagène sur une lignée d'hépatocytes de rats adultes mais qu'il inhibe les communications intercellulaires dans une lignée d'hépatocytes de rats résistants/sensibles à la thio-6 guanine. Telang et al. (1982) ont estimé que l'heptachlore présentait des propriétés analogues à celles de nombreux agents promoteurs.

#### 6.5 Cancérogénicité

Des rats de race CFN ont été exposés à l'époxyde d'heptachlore par incorporation de ce produit dans leur nourriture à la concentration de 0,5, 2,5, 5, 7,5 ou 10 mg/kg (FAO/OMS, 1967). Aucune différence n'a été observée entre les 5 groupes d'exposition, de sorte qu'on peut examiner le résultat globalement, pour l'ensemble des animaux d'expérience. L'incidence tumorale a été de 8/23 (34%) et de 13/24 (54%) chez les témoins mâles et femelles respectivement et de 65/111 (58%) et de 92/114 (80%) chez les mâles et les femelles des groupes exposés, respectivement. De plus, de nombreuses tumeurs étaient localisées dans les glandes endocrines. Des tumeurs hépatiques ont été observées chez 7 mâles et 12 femelles, uniquement dans les groupes exposés (incidence globale 19/225, soit 8,4%). Seules 2 de ces tumeurs avaient un caractère de malignité.

De l'heptachlore en solution dans l'éthanol a été incorporé pendant 110 semaines à la nourriture de rats de race CF à raison de 1,5, 3, 5, 7 ou 10 mg/kg. Chaque groupe comptait 40 animaux (20 de chaque sexe). Les taux de mortalité ont été comparables dans tous les groupes. Le nombre d'animaux porteurs de tumeurs s'est établi à 16/40 à la concentration de 0 mg/kg, 9/40 à 1,5 mg/kg, 13/40 à 3 mg/kg, 12/40 à 5 mg/kg, 15/40 à 7 mg/kg et 12/40 à 10 mg/kg. La plupart des tumeurs étaient localisées au niveau des glandes endocrines, notamment de l'hypophyse. Aucune tumeur hépatique n'a été observée.

Apparemment, aucune localisation préférentielle n'a été constatée dans les divers groupes, à l'exception des 4 tumeurs de la thyroïde qui sont toutes apparues chez les animaux des groupes les plus exposés (7 et 10 mg/kg) (Witherup et al., données non publiées, 1955).

Dans une étude portant sur 154 rattes au total, on a incorporé à l'alimentation de ces animaux, pendant 2 ans, un mélange d'heptachlore et d'époxyde d'heptachlore (dans la proportion de 3 à 1) à raison de 0, 5, 7,5, 10 ou 12,5 mg/kg (Velsicol Corp., données non publiées, 1959). Des tumeurs mammaires et hypophysaires ont été observées dans tous ces groupes ainsi que chez les animaux témoins; l'incidence tumorale était variable selon les groupes mais indépendante du niveau d'exposition. Au bout des 2 années, on a constaté chez tous les groupes, y compris chez celui des témoins, des altérations histopathologiques au niveau du foie: hypertrophie, margination cytoplasmique et apparence de vacuoles lipidiques dans les cellules centrolobulaires. La gravité de ces altérations était fonction du niveau d'exposition. A 12,5 mg/kg, on a noté la présence d'altérations hépatiques dégénératives. La dose sans effet nocif apparent se situait à 5 mg/kg.

A partir de l'âge de 10 jours, on a administré à des rats Wistar de l'heptachlore en solution dans de l'huile de maïs à raison de 10 mg/kg de poids corporel; le produit a été administré par tubage gastrique, à 5 reprises, 1 jour sur 2 (Cabral et al., 1972). Parmi ces animaux, les uns ont été sacrifiés à l'âge de 60 semaines, les autres à l'âge de 106-110 semaines. Le taux de croissance et le taux de survie ont été analogues dans les groupes étudiés et les groupes témoins, de même que l'incidence des tumeurs de différentes localisations, chez les mâles ou les femelles.

Le National Cancer Institute (1977) a étudié la cancérogénicité de l'heptachlore chez des rats de race Osborne-Mendel. Le produit utilisé était de l'heptachlore technique contenant 72% d'heptachlore, 18% de  $\gamma$ -chlordan, 2% d' $\alpha$ -chlordan, 2% de nonachlore, 1% de chlordan, 0,2% d'hexachlorobutadiène et d'autres impuretés en quantités négligeables. Il a été incorporé dans la nourriture des animaux à la dose moyenne (pondérée par rapport au temps) de 38,9 ou 77,9 mg/kg pour les mâles et de 25,7 ou 51,3 mg/kg pour les femelles. Tous les animaux survivants ont été sacrifiés à 110-111 semaines. Chez les rats exposés à la plus forte dose, on a constaté une moindre prise de poids. Chez les femelles, le taux de mortalité était fonction de la dose. Aucune tumeur hépatique consécutive à l'administration d'heptachlore n'a été observée. On a relevé une relation statistiquement significative entre la dose et le nombre de lésions prolifératives à cellules folliculaires au niveau de

la thyroïde. Une évolution vers un épithélioma folliculaire associé à un adénome était significative chez les femelles. Cette tendance aux lésions folliculaires est restée significative lorsqu'on a regroupé tous les témoins au lieu d'utiliser des témoins appariés et quand on a corrigé les données sur la base d'une table de survie. La conclusion de l'étude est que l'heptachlore peut éventuellement déterminer des tumeurs thyroïdiennes chez le rat (NCI, 1977), encore que, d'après l'anatomopathologiste (du NIC), la nature, l'incidence et la gravité des lésions prolifératives de la thyroïde ne permettent pas de conclure définitivement à l'existence d'une action cancérogène de l'heptachlore chez le rat.

Epstein (1976) a rapporté une étude réalisée en 1965 par la FDA. Chez des souris mâles et femelles de race C3H à qui l'on avait administré de l'heptachlore ou de l'époxyde d'heptachlore pendant 24 mois, on a observé un doublement de l'incidence des hépatomes bénins et des cas d'hyperplasie nodulaire hépatique. L'incidence des cancers du foie a été identique chez les animaux exposés à l'heptachlore et chez les témoins, mais deux fois plus élevée que chez les animaux exposés à l'époxyde. Une nouvelle analyse histologique a révélé chez les mâles et les femelles traités par l'heptachlore ou son époxyde une surincidence significative des cancers du foie. En revanche, pour l'ensemble des tumeurs malignes de toute nature, l'incidence observée était environ deux fois plus élevée chez les témoins qu'à l'intérieur des deux groupes exposés.

Epstein (1976) a par ailleurs publié une mise au point au sujet d'une étude inédite réalisée en 1973 par l'International Research and Development Corporation (IRDC) au titre d'un contrat passé avec la Velsicol Chemical Corporation. Dans cette étude, on avait incorporé à la nourriture de souris Charles River CD-1, mâles et femelles, un mélange de 75% d'époxyde d'heptachlore et 25% d'heptachlore à la concentration de 1, 5 ou 10 mg/kg, et cela pendant 18 mois. Chez les groupes exposés, on a observé un rapport entre la concentration et l'incidence des tumeurs hépatiques. Une seconde étude histologique a fait apparaître une surincidence des cancers du foie chez les femelles exposées à 10 mg/kg et chez les mâles exposés à 5 ou 10 mg/kg.

Dans l'étude de 1977 rapportée plus haut, des groupes de souris B6C3F1 ont reçu pendant 80 semaines des aliments contenant de l'heptachlore technique à la concentration moyenne (pondérée par rapport au temps) de 6 ou de 14 mg/kg. Des cancers du foie ont été observés chez 34/47 mâles et 30/42 femelles à la plus forte concentration et chez 11/46 et 3/47 femelles à la plus faible concentration. La conclusion a été que l'heptachlore est cancérogène chez la souris, au niveau du foie.

Un comité de l'Académie nationale des Sciences (NAS) des Etats-Unis d'Amérique a eu à se pencher sur toutes les données concernant le pouvoir cancérigène de l'heptachlore dans le cadre d'une procédure de retrait d'homologation. L'heptachlore ne s'est pas révélé cancérigène pour le rat et son action cancérigène chez certaines souches de souris s'est limitée au foie. Le comité a formulé la conclusion suivante : "il n'existe pas de données suffisantes prouvant que ces composés soient cancérigènes pour l'homme mais, vu qu'ils le sont chez certaines souches de souris et que les substances chimiques ont une action cancérigène très similaire chez les animaux et chez l'homme, le comité a estimé que le chlordane, l'heptachlore et/ou leurs métabolites comportent un risque de cancérigénicité pour l'homme. Bien que l'ampleur du risque soit plus grande dès lors qu'on a observé des signes de cancérigénicité chez certaines souches de souris, le comité estime qu'il est impossible d'apprécier exactement cette ampleur étant donné les insuffisances des données disponibles et l'incertitude qu'il y a à extrapoler à l'homme les résultats des études de cancérigénicité sur les animaux de laboratoire" (NAS, 1977).

Le CIRC (1979) s'est prononcé sur le risque cancérigène associé à une exposition à l'heptachlore dans les termes suivants : "il existe suffisamment d'observations témoignant de l'action cancérigène de l'heptachlore chez la souris." En 1982, un autre groupe de travail du CIRC, après avoir examiné les données existantes sur l'heptachlore, est parvenu à la conclusion qu'il n'existait que des preuves limitées d'une action cancérigène de l'heptachlore chez les animaux d'expérience (CIRC, 1982). Telang et al. (1982) ont estimé que l'heptachlore présentait les propriétés de nombreux agents promoteurs.

#### 6.6 Etudes diverses

L'administration d'heptachlore pendant 3 générations à des rats, par incorporation dans leurs aliments à la concentration de 1 ou de 5 mg/kg, a entraîné des modifications de l'électroencéphalogramme (Formanek et al., 1976). On a montré que l'heptachlore inhibe la phosphorylation oxydative dans les mitochondries hépatiques du rat (Nelson, 1975), accroît l'activité de l'estérase sérique (EC 3.1) (Crevier et al., 1954) et exerce une action inductive sur les oxydases hépatiques à fonction mixte chez le rat (Krampl et al., 1973; Den Tonkelaar & Van Esch, 1974; Krampl & Hladka, 1977; Madhukar & Matsumura, 1979). Plus précisément en ce qui concerne le dernier point, l'heptachlore active à la fois l'aniline-hydroxylase (EC 1.14.14) et l'aminopyrine-déméthylase (EC 1.5.3) même quand il est administré pendant



2 semaines à une concentration ne dépassant pas 2 mg/kg de nourriture (Den Tonkelaar & Van Esch, 1974). Des travaux réalisés en URSS sur l'action de l'heptachlore au niveau des systèmes enzymatiques hépatiques ont été rapportés par Onikienko & Petrun (1962) ainsi que par Petrun (1962).

L'âge est un facteur qui modifierait les effets toxiques aigus de l'heptachlore. En effet, ce produit s'est montré moins toxique chez le rat nouveau-né que chez le rat adulte (DL<sub>50</sub> chez le nouveau-né : 531 mg/kg; DL<sub>50</sub> chez l'adulte : 71 mg/kg) (Harbison, 1973, 1975). Le phénobarbital renforce la toxicité aiguë de l'heptachlore chez le rat nouveau-né (Harbison, 1973).

L'heptachlore s'est montré moins toxique chez des rattes dont la nourriture contenait 10% de protéines sans supplément de gluten que chez ceux dont la nourriture contenait du gluten ainsi que des acides aminés ou de la caséine et 0,2% de DL-méthionine (Webb & Miranda, 1973). Quand la proportion des protéines était portée à 18% dans la nourriture des animaux, l'heptachlore était deux fois plus toxique que chez les animaux recevant des aliments sans supplément de gluten.

## 7. EFFETS SUR L'HOMME

### 7.1 Exposition du grand public

On n'a pas connaissance de cas d'intoxication accidentelle ou délibérée dans une tentative de suicide, et il n'existe aucun rapport faisant état d'effets nocifs de l'heptachlore sur la population générale.

### 7.2 Exposition professionnelle et études épidémiologiques

Après avoir étudié 25 cas antérieurement rapportés de dyscrasie sanguine ainsi qu'un petit nombre de nouveaux cas d'anémie aplastique, de leucémie ou de neuroblastomes chez des enfants à la recherche d'un lien possible avec une exposition au chlordane ou à l'heptachlore, Infante et al. (1978) ont conclu à l'existence de relations occasionnelles. Pourtant, une étude cas-témoins n'a révélé aucune association entre la dyscrasie sanguine et l'exposition professionnelle à l'heptachlore (Wang & Grufferman, 1981).

Wang & MacMahon (1979a,b) ont étudié une cohorte d'ouvriers travaillant à la fabrication du chlordane, de l'heptachlore ou de l'endrine ainsi qu'une autre cohorte réunissant environ 16 000 personnes chargées de l'épandage de pesticides, notamment pour la destruction des termites. Les deux études ont révélé une surmortalité pour l'ensemble des cancers mais seulement un petit excédent, non significatif, pour les cancers pulmonaires, cutanés ou vésiculaires.

En 1982, un groupe de travail du CIRC a estimé que les études ci-dessus ne suffisaient pas pour qu'on puisse évaluer la cancérogénicité de l'heptachlore pour l'homme (CIRC, 1982).

Shindell (1981) a étudié la mortalité chez 783 ouvriers employés à la fabrication du chlordane et de l'heptachlore. Les intéressés devaient avoir travaillé au moins 3 mois dans ce secteur de 1946 à 1976. Parmi les 124 décès enregistrés, aucune surmortalité par cancer n'a été relevée. Compte tenu de la durée d'emploi (5, 10, 15 ou 20 ans), l'indice comparatif de mortalité (IMC) ne témoignait d'aucune surmortalité.

Dans une étude rétrospective de cohorte portant sur le personnel de l'industrie des hydrocarbures chlorés employés comme pesticides, Ditraglia et al (1981) ont étudié les ouvriers d'une usine de fabrication d'heptachlore qui avaient déjà fait l'objet de l'étude de Wang et MacMahon (1979a). Pour tous les cas de mortalité par cancer, l'indice comparatif de mortalité était inférieur à 100. L'effectif étudié était faible de sorte que les auteurs ont préconisé le suivi de cette cohorte.

MacMahon & Wang (1982) ont procédé à une seconde étude de suivi sur la mortalité au sein d'une cohorte de pulvérisateurs de pesticides, utilisés notamment pour la destruction des termites. Sur un total de 540 décès dont on a pu déterminer la cause avec certitude, un léger excédent des cancers vésicaux a été constaté chez les ouvriers travaillant à la destruction des termites et des cancers cutanés ou pulmonaires chez les autres pulvérisateurs, mais cette surmortalité n'était pas statistiquement significative.

Dans une étude longitudinale portant sur la mortalité d'ouvriers qui avaient travaillé dans la fabrication d'heptachlore de 1952 à 1979, on a pu voir combien d'entre eux étaient morts sur un total de 207 et obtenir les dossiers de 90,8% de cette population. Trois décès étaient survenus, mais aucun des suites d'un cancer. Aucune pathologie inhabituelle n'a été observée chez les survivants (Shindell & Associates, 1981).

### 7.3 Traitement des intoxications

En cas d'exposition excessive, on consultera immédiatement un médecin.

#### a) Traitement avant la prise en charge par le médecin

La victime doit immédiatement cesser toute activité. Les vêtements souillés doivent être retirés et la peau lavée au niveau des zones atteintes, à l'eau savonneuse si possible et abondamment rincée. Si le produit a été avalé, on fera vomir l'intoxiqué, si du moins il n'a pas perdu conscience (OMS/FAO, 1975).

#### b) Traitement médical

En cas d'ingestion, on procédera à un lavage d'estomac avec 2-4 litres d'eau du robinet puis des purgatifs salins (30 g de sulfate de sodium dans 250 ml d'eau). Des barbituriques (de préférence phénobarbital ou pentobarbital) ou du diazépam doivent être administrés, par voie intramusculaire ou intraveineuse, à une dose suffisante pour calmer l'agitation ou les convulsions. L'emploi d'une tente à oxygène peut être nécessaire. On administrera du gluconate de calcium à 10% dans 10 ml en intraveineuse toutes les 4 h. Sont contre-indiqués les purgatifs huileux, l'épinéphrine (adrénaline) ainsi que les autres médicaments adrénérgiques et stimulants à action centrale de tous types (OMS/FAO, 1975).

## 8. EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT

### 8.1 Toxicité pour les organismes aquatiques

Les données sur la toxicité de l'heptachlore vis-à-vis des organismes aquatiques sont récapitulées au tableau 7. Le calcul montre que la concentration maximale d'heptachlore à laquelle peuvent être exposés les écosystèmes aquatiques est de 0,0038 µg/litre en moyenne sur 24 h pour les espèces d'eau saumâtre (avec un maximum instantané de 0,52 µg/litre) et de 0,0036 µg/litre en moyenne sur 24 h pour les espèces d'eau douce (avec un maximum instantané de 0,053 µg/litre) (US EPA, 1980).

En général, la toxicité aiguë de l'heptachlore varie avec la température et le degré de salinité. En effectuant des épreuves de 48 h sur des palémonidés (Palaemonetes vulgaris), Eisler (1969) a constaté une baisse de mortalité quand la salinité passait de 12 à 18 ‰/oo mais aucune baisse supplémentaire au-delà et jusqu'à 36 ‰/oo. Le taux de mortalité augmentait avec la température, dans l'intervalle 15-30°C. Bridges (1965) a montré que, chez Leponis microlophus, la CL<sub>50</sub> sur 24 h est une fonction linéaire décroissante de la température. A 7,2°C, la concentration nécessaire pour tuer en 24 h 50% des poissons exposés était de 92 µg/litre, baissant progressivement pour atteindre 22 µg/litre à 29°C. Aucune influence sensible du degré de salinité ni de la température n'a été observée dans les études sur le fundulus mummichog (Fundulus heteroclitus) (Eisler, 1970b).

L'exposition prolongée de poissons à l'heptachlore réduit généralement la survie à tous les stades (Andrews et al., 1966; Hansen & Parrish, 1977; Goodman et al., 1978) et réduit la croissance de façon proportionnée à la dose (Andrews et al., 1966). Une adaptation ou une résistance à l'heptachlore peuvent apparaître étant donné qu'on a constaté qu'une population de gambusia exposée aux eaux de ruissellement provenant de champs de coton traités par des pesticides était 4 fois plus résistante à l'heptachlore que les poissons récemment exposés (Boyd & Ferguson, 1964).

A la concentration de 6,8 mg/litre dans le milieu d'incubation, l'heptachlore détermine une inhibition de 50% de l'ATPase des mitochondries hépatiques et, à la concentration de 16,4 mg/litre, une inhibition de 50% de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase dans un homogenat de cerveau de crapet arlequin (Yap et al., 1975). Dans les études de Cuckomp et al. (1971), une concentration de 15,6 mg/litre a déterminé une inhibition de 58,6% de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase dans une préparation de cerveau de crapet arlequin; l'inhibition a été de 65,6% pour la Mg<sup>2+</sup> ATPase cérébrale et de 66,3% pour la Mg<sup>2+</sup> ATPase

Tébleau 7. Toxicité de l'heptachlore pour les organismes aquatiques<sup>2</sup>

Organisme	en courant d'eau/stat.	M/N	Qualité	Temp (°C)	pH	Sal ‰/oo	Point final	Paramètre	Concentration (µg/litre)	Références
Huître américaine ( <i>Crassostrea virginica</i> )	cour.	M	heptachlore technique (65%)	30-32	7,4- 7,8	24,5-27	involutions de la formation de la coquille	CE50 sur 96 h	1,5	Schimmel et al. (1976a)
Cladocères ( <i>Daphnia pulex</i> )	stat.	N		16	7,4- 7,8		immobilisation	CE50 sur 48 h	42	Sanders & Cope (1966)
Gammar, 2 mois ( <i>Gammarus lacustris</i> )	stat.	N	heptachlore technique	21	7,1			CL50 sur 96 h	29	Sanders (1969)
	stat.	N		21	7,1			CL50 sur 24 h	150	Sanders (1969)
Ephémère (mouche de mai)	stat.	N	heptachlore technique (7%)	15,5	7,1			CL50 sur 96 h	0,9 - 1,1	Sanders & Cope (1968)
Bernard-l'hermite ( <i>Pagurus longicarpus</i> )	stat.	N	heptachlore de référence standard	20	8	24		CL50 sur 96 h	55	Eisler (1969)
				20	8	24		CL50 sur 24 h	470	Eisler (1969)
Crevette rose ( <i>Penaeus durostris</i> )	cour.	M	heptachlore technique	27,5- 30		25,5- 29,5		CL50 sur 96 h 44 - 72 ms	0,11	Schimmel et (1976a)

Tableau 7. (suite)

Organisme	en courant d'eau/stat.	M/N	Qualité	Temp (°C)	pH	Sal ‰	Point Final	Paramètre Concentration (mg/litre)	Références
Vairon d'Amérique (Pimephales promelas)	stat.	N	heptachlore technique (72%)	25	7,1	20 <sup>b</sup>		Cl <sub>50</sub> sur 96 h	Henderson et al. (1959)
	stat.	N	heptachlore technique	25	8,2	400 <sup>b</sup>		Cl <sub>50</sub> sur 96 h	Henderson et al. (1959)
Crapet-arlequin (Lepomis macrochirus)	stat.	N	heptachlore technique (72%)	25	7,1	20 <sup>b</sup>		Cl <sub>50</sub> sur 96 h	Henderson et al. (1959)
Anguille d'Amérique (Anguilla rostrata)	stat.	N	heptachlore	20	8	24		Cl <sub>50</sub> sur 96 h	Eisler (1976a)
Leiostomus xanthurus	cont.	M	heptachlore technique (65%)	23-26		20-21		Cl <sub>50</sub> sur 96 h	Schimmel et al. (1976a)
Traite arc-en-ciel (Salmo gairdneri)	stat.	N	heptachlore technique (72%)	7,2				Cl <sub>50</sub> sur 96 h	Hacek et al. (1969)

a On peut se procurer auprès du RISTEP (Genève) un tableau plus complet indiquant les différentes conditions et durées d'exposition.

b Durété (mg/litre)

N = concentration nominale.

M = concentration mesurée.

musculaire. Dans les microsomes branchiaux de truite arc-en-ciel, une concentration de 37,5 mg/litre a déterminé une inhibition à 67% de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase et à 70% de la  $\text{Mg}^{2+}$  ATPase (Davis et al., 1972). Hiltibran (1974) a également signalé une réduction de l'utilisation de l'oxygène et des phosphates par les mitochondries hépatiques de crapet arlequin à la concentration de 37 mg par litre de milieu.

Les données sur la toxicité de l'époxyde d'heptachlore figurent au tableau 8. A la concentration de 16,2 mg/litre dans le milieu d'incubation, cet époxyde a déterminé chez le crapet arlequin une inhibition de 44,9% pour la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase cérébrale, de 16,7% pour la  $\text{Mg}^{2+}$  ATPase cérébrale et de 46,7% pour la  $\text{Mg}^{2+}$  ATPase musculaire (Cutkomp et al., 1971).

### 8.2 Toxicité pour les organismes terrestres

Les valeurs de la  $\text{DL}_{50}$  de l'heptachlore chez les oiseaux sont indiquées au tableau 9. On voit à quel point la toxicité est variable selon les espèces. En incorporant de l'heptachlore à la concentration de 10 ou de 50 mg/kg dans l'alimentation de cailles japonaises depuis leur éclosion, on n'a constaté aucun effet nocif manifeste sur la croissance au bout de 16 semaines ni sur la capacité reproductive de ces oiseaux à l'âge de 10 semaines (Shellenberger & Newell, 1965). L'injection dans chaque oeuf de 1,5 mg d'heptachlore a entraîné une baisse du taux d'éclosion à concurrence de 12% mais aucune anomalie chez les jeunes (Smith et al., 1970). On ne possède aucune donnée sur la toxicité de l'heptachlore pour les espèces non aviaires.

De l'époxyde d'heptachlore a été incorporé à la nourriture de groupes de poulets (4 mâles et 20 femelles) à la concentration de 0, 0,02, 0,1 ou 0,2 mg/kg pendant 25 semaines (Wolvin et al., 1969). La prise de poids n'en a pas été modifiée. Les taux de mortalité sont restés faibles dans tous les groupes avec toutefois une légère augmentation, mais de signification douteuse, en présence de 0,2 mg/kg. L'exposition n'a pas modifié la ponte hebdomadaire ni le poids moyen des oeufs. Le taux d'éclosion s'est montré légèrement plus faible pour les oeufs des groupes exposés à 0,1 ou à 0,2 mg/kg, mais la viabilité des poussins éclos n'a pas été altérée.

### 8.3 Toxicité pour les micro-organismes

Divers micro-organismes isolés dans des nappes de mazout sur le bord ou dans les eaux d'un estuaire, ont été exposés à de l'heptachlore, à des concentrations variables pouvant atteindre 100 g/litre tandis que leur principale source de

Tableau 8. Toxicité de l'époxyde d'heptachlore pour les organismes aquatiques

Organisme	Dimension/ âge	en courant d'eau/stat.	Qualité	Temp (°C)	pH	Sal ‰	Paramètre	Concentration (µg/litre)	Références
Crevette rose ( <i>Penaeus durostris</i> )	62-81 mm	cout.	99%	24,2- 26,5		20	CL50 sur 96 h	0,04	Schimmel et al. (1976a)
Cladocères ( <i>Daphnia magna</i> )	24 h	stat.	non précisé	18-20	7,9		CL50 sur 24 h	120	Pear & Boyd (1967)

1



Tableau 9. Toxicité de l'heptachlore pour les oiseaux

Espèce	Sexe	Paramètre	Concentration <sup>a</sup> (mg/kg)	Références
Col-vert, 2 mois	mâle	DL50 orale aiguë	≥ 2000	Tucker & Crabtree (1970)
Colin de Virginie		DL50 + orale	125	DeWitt & George (1960)
Colin de Virginie		CL50 alimentaire	450 - 700	Heath et al., données non publiées (1970)
Faisan de chasse		DL50 + orale	150 - 400	DeWitt & George (1960)
Faisan		CL50 alimentaire	250 - 275	Heath et al., données non publiées (1970)
Gaille japonaise		CL50 alimentaire	80 - 95	Heath et al., données non publiées (1970)
Poulet, 7-14 jours (New Hampshire)	fémele	DL50 orale aiguë	62,4	Sherman & Ross (1961)

<sup>a</sup> Les concentrations sont indiquées en mg/kg de poids corporel pour les doses administrées par voie orale et en mg/kg d'aliments pour les doses incorporées à la nourriture des oiseaux.

carbone était constituée de glucose : la croissance de deux espèces s'en est trouvée modifiée (Ahearn et al., 1977).

On a constaté que l'heptachlore était "extrêmement toxique" pour des cultures en plaques du champignon Rhizoctonia solani, même aux faibles concentrations (Richardson & Miller, 1960). L'introduction de 10  $\mu\text{mol}$  d'heptachlore dans une culture liquide de la levure Saccharomyces cerevisiae (souche haploïde, D273-10B) a complètement inhibé la croissance cellulaire en présence de sources d'énergie non fermentables et déterminé une inhibition de 13% en présence de sources d'énergie fermentables (Nelson & Williams, 1971). Il semble donc que la division cellulaire soit inhibée par une inhibition spécifique du métabolisme oxydatif. A 50  $\mu\text{g/litre}$ , l'heptachlore technique (heptachlore à 74%) a réduit la densité cellulaire dans une culture d'un dinoflagellé Exuviella baltica, d'où une baisse de concentration de la chlorophylle a (Magnani et al., 1978). Comme la teneur cellulaire en chlorophylle a n'était pas sensiblement différente dans les cultures traitées et les cultures non traitées, l'inhibition de la fixation de carbone-14 qu'on a observée dans les cellules traitées était probablement due à une perturbation de la fonction - et non de la synthèse - chlorophyllienne.

Une souche haploïde (D273-10B) de Saccharomyces cerevisiae a été exposée, au premier stade de la phase logarithmique de croissance, à 10  $\mu\text{mol}$  d'époxyde d'heptachlore (en solution dans le diméthyl sulfoxyde et ajouté au milieu de croissance) pendant 20 h (Nelson & Williams, 1971). Ce produit a déterminé une inhibition de 16% de la croissance quand la source d'énergie était du glucose (substrat fermentable) et de 79% quand il s'agissait de lactate (substrat non fermentable). Il semble donc que l'inhibition de la croissance de la levure, sous l'effet de l'époxyde d'heptachlore, soit due à une perturbation du métabolisme oxydatif.

#### 8.4 Bioaccumulation et bioamplification

Les données sur la bioconcentration sont récapitulées au tableau 10. On a évalué à 11 200 le facteur moyen pondéré de bioconcentration pour la portion comestible des organismes aquatiques d'eau douce et d'estuaire consommés par les Américains (US EPA, 1980). C'est chez des poissons à qui l'on administrait constamment de l'heptachlore qu'on a observé la plus grande quantité de résidus au bout de 56 jours (Andrews et al., 1966). L'effet létal de la bioamplification a été constaté chez des langoustes qui sont mortes après s'être nourries de tubificidés qui avaient été exposés à l'heptachlore à raison de 1,5  $\mu\text{g/litre}$  (Naqvi, 1973). En revanche, quand ces vers ont été placés dans de l'eau pure après leur

Tableau 10. Bioaccumulation de l'heptachlore<sup>a</sup>

Organisme	en courant d'eau/stat.	Qualité	Temp (°C)	Sal ‰/oo pH	Durée	Facteur concentration <sup>b</sup>	Organe	Références
Huître américaine ( <i>Crassostrea virginica</i> )	cour.	technique			10 jours	17 600	tissus	Wilson (1965)
Vairon d'Amérique adulte ( <i>Pimephales promelas</i> )	cour.	heptachlore	20	7,5	32 jours	9500	organisme entier	Veith et al. (1979)
Cyprinodon ( <i>Cyprinodon variegatus</i> )	cour.	heptachlore	28-32		28 jours	3600	organisme entier	Goodman et al. (1978)
Formes juvéniles, 20-40 mm de <i>Leiostomus xanthurus</i>	cour.	heptachlore	23,5- 26,5	18,5- 21,5	24 jours	1038 - 2816	tissu comestible	Schimmel et al. (1976b)
Formes juvéniles, 20-40 mm de <i>Leiostomus xanthurus</i>	cour.	heptachlore	23,5 26,5	18,5 21,5	24 jours	2154 - 5126	organisme complet	Schimmel et al. (1976b)

a On peut se procurer un tableau plus complet auprès du RISCOPT, Genève.

b Rapport de la concentration de l'heptachlore dans les tissus à sa concentration dans l'eau.

c Produit technique contenant 65% d'heptachlore, 22% de γ-chlordane, 2% d'α-chlordane, 2% de nonachlore et 9% de divers.

exposition (même dans le cas de la plus forte concentration d'heptachlore, soit 3,75 µg/litre) ils n'ont pas entraîné la mort des langoustes. Si les mollusques marins peuvent présenter une très forte concentration d'heptachlore, il est rare qu'on trouve des résidus dans les populations à l'état naturel (Modin, 1969).

Les données sur la bioaccumulation de l'époxyde d'heptachlore sont indiquées au tableau 11.

Po-Yung Lu et al. (1975) ont étudié le sort et la distribution de l'heptachlore marqué au  $^{14}\text{C}$  et de ses métabolites dans la chaîne alimentaire, dans deux écosystèmes constituant un modèle de laboratoire et, *in vitro*, dans des microsomes hépatiques de mouton. Ils ont constaté que le chlordène et l'heptachlore subissent rapidement une époxydation, ainsi qu'une hydroxylation en  $\text{C}_1$  en donnant naissance aux analogues hydroxylés correspondants. Cependant, l'époxyde d'heptachlore est extrêmement stable dans les systèmes biologiques. Les taux de conversion et le taux de dégradation de ces composés sont influencés par les oxydases microsomiennes, la photolyse et l'hydrolyse chimique. Le bilan relatif de l'époxydation et de l'hydroxylation détermine l'ampleur des résidus persistants dans l'environnement.

#### 8.5 Effets sur la population et les collectivités

Dans 4 exploitations agricoles où l'on a effectué une enquête après l'épandage d'heptachlore à raison de 2,24 kg de matière active par hectare, on a trouvé un certain nombre de cadavres d'animaux morts : 53 mammifères de 12 espèces, 222 oiseaux de 28 espèces, 22 reptiles d'au moins 8 espèces, de nombreux poissons de plus de 8 espèces différentes, de nombreuses grenouilles et écrevisses (Smith & Glasgow, 1963). La concentration tissulaire de l'heptachlore et de son époxyde variait beaucoup selon les animaux. Au cours d'une étude de deux ans sur les effets exercés sur les oiseaux sauvages d'un programme de destruction des fourmis selenopsis spp. (à l'occasion duquel on avait épandu de l'heptachlore à raison de 0,28, 0,56 ou 2,24 kg de matière active par hectare), on a noté aussitôt après l'épandage la disparition d'arthropodes et une modification du comportement et du taux de mortalité chez les oiseaux (Ferguson, 1964). Les oiseaux insectivores arboricoles ou terricoles étaient les plus touchés. La reconstitution des populations d'oiseaux et d'insectes est souvent assez complète. Dans une région étudiée faisant partie d'une superficie d'environ 10 millions d'hectares traités par l'heptachlore à raison de 2,24 kg de matière active par hectare, les taux de nidification pour 10 espèces d'oiseaux a été de 45,4% dans l'année suivant l'épandage contre 65% dans une zone non traitée (Smith & Glasgow, 1963). Des populations de

Tableau II. Bioaccumulation de l'époxide d'heptachlore

Organisme	en courant d'eau/stat.	Qualité	Temp (°C)	Sal ‰	pH	Millieu	Durée	Facteur de concentration	Organe	Références
Crevette rose 62-81 mm ( <u>Pagurus</u> <u>duoratum</u> )	cour.	93%	26,2- 26,5	20		marin	96 h	200 - 1700	corps entier	Schimmel et al. (1976b)
Vairon d'Amérique, adulte ( <u>Pimephales</u> <u>promelas</u> )	cour.		20		7,5	eau douce	32 jours	14 400	corps entier	Veith et al. (1979)

g Rapport de la concentration dans les tissus à la concentration dans l'eau.

cailles n'avaient pas encore retrouvé leur niveau antérieur 3 ans après un traitement à raison de 2,24 kg de matière active par hectare (Rosen, 1965). A la dose de 0,56 kg/ha, les effectifs ont temporairement diminué. Des colins de Virginie ont été libérés dans des zones qui venaient d'être traitées à l'heptachlore à raison de 2,24, 1,40, 0,28 ou 0,14 kg/ha. Aux deux doses les plus élevées, l'heptachlore a déterminé une mortalité importante chez des couples d'oiseaux adultes libérés successivement au cours des 15 premiers jours suivant l'épandage (61% sont morts en cas d'exposition à 2,24 kg de matière active par hectare, 53% à 1,40 kg/ha, 15% à 0,28 kg/ha et aucun à 0,14 kg/ha). Au bout des 15 premiers jours, le taux de mortalité a rapidement baissé, jusqu'à devenir apparemment nul à partir de 45 jours (Kreitzer & Spann, 1968). Au cours des deux mois suivant l'épandage aérien de granulés d'heptachlore dans une réserve forestière, plus de 300 oiseaux d'espèces variées ont été trouvés morts; 39 d'entre eux étaient des oiseaux baignés, alors qu'on en récupère normalement 3-4 seulement par an (Bartel, 1960). Une mortalité très importante a été enregistrée chez des oiseaux après l'épandage de granulés d'heptachlore à 10% à raison de 33,6 kg/ha destinés à détruire les charançons s'attaquant à la racine de la canne à sucre (Oberbau, 1971). L'importance des résidus d'heptachlore dans les carcasses d'oiseaux montre que leur mort était consécutive à une intoxication par ce produit.

Dans un écosystème aquatique, l'épandage d'heptachlore à la concentration de 1 mg/litre a entraîné une baisse de 94,4% de la productivité des communautés naturelles de phytoplancton dans les 4 h suivant le début de l'exposition (Butler, 1963).

#### 8.6 Effets sur l'environnement abiotique

On ne dispose d'aucune donnée au sujet des effets de l'heptachlore sur l'environnement abiotique.

#### 8.7 Evaluation

Dans certaines études relatives à la toxicité de l'heptachlore pour les organismes aquatiques, on a utilisé des concentrations dépassant la solubilité de ce produit dans l'eau (56 µg/litre à 25-29°C). On ignore donc à quelle dose les organismes étaient exposés. Dans les études où l'on s'est servi de produit technique, il se peut que les effets toxiques attribués à l'heptachlore soient en réalité imputables à d'autres insecticides cyclodiéniques présents dans les formulations ou qu'ils aient subi l'influence d'interactions synergétiques ou antagonistes entre ces divers produits.

Les données sur la toxicité de l'époxyde d'heptachlore sont très peu abondantes. Les rares données dont on dispose

indiquent bien qu'il est tout aussi toxique, et plus persistant, que l'heptachlore lui-même.

9. EVALUATIONS ANTERIEURES DE L'HEPTACHLORE  
PAR DES ORGANISMES INTERNATIONAUX

Le CIRC (1979) est arrivé à la conclusion que le pouvoir cancérigène de l'heptachlore technique était suffisamment bien démontré chez la souris et que celui de l'époxyde d'heptachlore avait donné lieu à quelques observations chez les animaux d'expérience. Plus tard, le CIRC (1982) a conclu que des observations limitées témoignaient de l'action cancérigène de l'heptachlore chez les animaux d'expérience et que les observations faites chez l'homme "ne permettaient pas d'évaluer la cancérigénicité de l'heptachlore ou de son époxyde pour l'homme".

La Réunion conjointe sur les résidus de pesticides a permis d'étudier à plusieurs reprises des données sur les résidus et la toxicité de l'heptachlore, plus précisément en 1965, 1966, 1967, 1968, 1969 et 1970 (FAO/OMS, 1965, 1967b, 1968, 1969, 1970, 1971). En 1970, on a estimé à 0-0,0005 mg/kg de poids corporel la dose journalière admissible (DJA) pour l'homme. Cette valeur a été fixée compte tenu des niveaux sans effet nocif apparent chez certains animaux, à savoir :

5 mg/kg d'aliments chez le rat, soit l'équivalent de 0,25 mg/kg de poids corporel par jour;

2,5 mg/kg d'aliments chez le chien, soit l'équivalent de 0,06 mg/kg de poids corporel par jour.

L'OMS a préconisé l'adoption d'une valeur indicative fixée à 0,1 µg d'heptachlore et d'époxyde d'heptachlore par litre d'eau de boisson (OMS, 1982).

En 1984, l'OMS a classé l'heptachlore parmi les produits modérément dangereux.

Dans sa série de fiches d'information sur les pesticides, l'OMS/FAO (1975) a publié une fiche sur l'heptachlore. Après un bref exposé portant sur les utilisations, les conditions d'exposition et la toxicité du composé, des conseils pratiques sont fournis sur l'étiquetage, la sécurité de manutention, le transport, le stockage, l'élimination, la décontamination, la sélection, la formation et la surveillance médicale du personnel, les premiers secours et le traitement médical.

Des normes réglementaires ont été fixées par des organismes nationaux de 12 pays (République fédérale d'Allemagne, Argentine, Brésil, Etats-Unis d'Amérique, Inde, Japon, Kenya, exique, Royaume-Uni, Suède, Tchécoslovaquie et URSS) ainsi que



par la CEE; elles figurent dans le fichier juridique du Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques (RISCPT, 1983) Dans sa série intitulée "Scientific Review of Soviet literature on toxicity and hazards of chemicals", le RISCPT (1982) a publié une mise au point sur l'heptachlore.

La CCE (1981) a également publié une mise au point sur l'heptachlore en 1981.

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

10.1 Toxicité de l'heptachlore

La toxicité aiguë de l'heptachlore est modérée (avec une DL<sub>50</sub> orale chez le rat qui varie de 40 à 162 mg/kg de poids corporel). Ce produit est rapidement absorbé par toutes les voies d'exposition et rapidement métabolisé. En cas d'exposition répétée, il peut s'accumuler dans l'organisme, principalement au niveau du tissu adipeux. Les symptômes toxiques sont associés à une hyperactivité du SNC et se manifestent sous la forme de tremblements et de convulsions. Chez l'animal d'expérience, une exposition prolongée à faible niveau entraîne l'induction d'enzymes microsomiennes hépatiques et, à un stade ultérieur, une hypertrophie du foie accompagnée d'altérations histologiques. A plus forte dose, l'heptachlore est hépatotoxique (section 6.3).

Dans les épreuves effectuées, l'heptachlore ne s'est pas révélé tératogène mais il peut, à forte dose, perturber la reproduction et compromettre la viabilité de la descendance.

De façon générale, les épreuves de mutagénicité à court terme sont négatives. Selon certaines observations, l'heptachlore agirait sur la communication intercellulaire, propriété que possèdent les agents promoteurs.

Quelques observations témoignent d'une action cancérogène de l'heptachlore et de son époxyde chez les animaux d'expérience. On ne connaît pas de cas d'effet nocif chez l'homme ou d'intoxication professionnelle.

10.2 Exposition à l'heptachlore

Pour le grand public, les produits alimentaires sont la principale source d'exposition à l'heptachlore, mais, dans la plupart des pays, la quantité ingérée de résidus est inférieure à la valeur conseillée pour la dose journalière admissible. Dans les régions où l'on se sert d'heptachlore, une exposition supplémentaire peut résulter de l'inhalation du produit et de la consommation d'eau de puits.

L'époxyde d'heptachlore peut se trouver à des concentrations relativement élevées dans le lait maternel, spécialement dans les régions où la population générale est fortement exposée.

L'exposition en milieu professionnel peut être considérable, spécialement par voie cutanée et par inhalation, quand ce produit est manipulé dans des installations ou des conditions qui ne répondent pas aux normes de sécurité.

### 10.3 Evaluation des effets globaux sur l'environnement

Dans le sol, l'heptachlore se dégrade mal et il est relativement peu mobile. L'heptachlore lui-même peut être éliminé du sol à la suite d'une lente évaporation, de son oxydation à l'état d'époxyde (produit de dégradation plus persistant et de toxicité comparable), de photoconversion en photo-heptachlore ou de transformation en des métabolites moins toxiques, sous l'action des bactéries présentes dans le sol. La vitesse d'élimination de l'heptachlore par ces divers mécanismes dépend du climat, de la nature du sol et des façons culturales (la rétention étant maximale dans un sol laissé en place). La migration de l'heptachlore est faible dans le sol, de sorte que la majeure partie des résidus se trouve dans la couche superficielle, sur quelques centimètres de profondeur. La propagation de ces résidus s'opère a priori essentiellement par transport de poussières dans l'air en mouvement.

Bien que rien ne témoigne d'une contamination importante de l'eau par l'heptachlore, on a trouvé des résidus de ce produit dans les poissons de diverses étendues ou cours d'eau. L'heptachlore n'est pas très soluble dans l'eau et il persiste dans les écosystèmes aquatiques par suite de son adsorption sur les sédiments. On a montré qu'il est toxique pour la faune aquatique, mais de façon très inégale selon les espèces. C'est particulièrement vrai pour les vertébrés marins puisque la CL<sub>50</sub> varie dans ce cas dans la proportion de 1 à 1000. Les crustacés marins sont particulièrement sensibles puisqu'une concentration de 0,03 µg d'heptachlore par litre peut être mortelle. Les jeunes, tant chez les poissons que chez les invertébrés, sont les plus sensibles à l'heptachlore, la concentration "sans danger" étant respectivement de 0,1 et de 0,01 µg/litre. L'évaluation de la toxicité de l'heptachlore pour la faune en général repose uniquement sur l'extrapolation des résultats obtenus chez la sauvagine et chez des espèces domestiques. Chez ces animaux, la toxicité est variable, avec une DL<sub>50</sub> allant de 6 à 531 mg/kg de poids corporel. En général, l'heptachlore est considéré comme neurotoxique.

La fixation de l'heptachlore est relativement rapide. En surface, il s'élimine rapidement et complètement chez les animaux, mais son principal produit d'accumulation, l'époxyde d'heptachlore, persiste beaucoup plus longtemps. La quantité relative d'époxyde dans les tissus augmente avec la durée d'exposition. On est mal renseigné sur la toxicité de ce métabolite mais il y a lieu de croire qu'elle est sensiblement la même que celle de l'heptachlore. Sa persistance prolongée dans l'environnement et sa tendance à s'accumuler dans les graisses en font un grave danger pour l'environnement.

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

Bien que rien ne permette de penser que l'heptachlore ait une action cancérogène chez l'homme, il n'est pas possible d'éliminer entièrement cette possibilité, principalement au vu des études de cancérogénicité chez la souris. Des recherches complémentaires seront nécessaires pour élucider ce point. Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances, on peut formuler les conclusions suivantes :

- a) Dans la mesure où des mesures d'hygiène professionnelle sont prises en vue de limiter l'exposition au minimum, par l'imposition d'une concentration maximale admissible ou par tout autre moyen, il y a tout lieu de croire que la manipulation de l'heptachlore ou les contacts avec ce produit sont sans danger pour le personnel.
- b) S'agissant du grand public, la présence de résidus d'heptachlore dans les aliments ne devrait pas entraîner d'effet nocif pour le consommateur, à condition que la ration soit maintenue au-dessous de la DJA fixée par la Réunion conjointe FAO/OMS.

Dans certaines régions du monde, l'exposition de la population générale à l'heptachlore peut être plus importante du fait de l'utilisation de ce produit dans les bâtiments pour la destruction des termites.

Dans les régions où l'on utilise l'heptachlore en abondance, un problème toujours préoccupant est celui de l'ingestion de résidus d'heptachlore par les nourrissons avec le lait maternel.

- c) Du point de vue de l'environnement, l'heptachlore peut poser des problèmes du fait que plusieurs espèces marines sont très sensibles à ce produit et que son métabolite, l'époxyde d'heptachlore, persiste dans le tissu adipeux et dans l'environnement.

BIBLIOGRAPHIE

---

- ABBOTT, D.C., GOULDING, R., & TATTON, J.O.G. (1968) Organochlorine pesticide residues in human fat in Great Britain. Br. med. J., 3: 146-149.
- ABBOTT, D.C., HOLMES, D.C., & TATTON, J.O.G. (1969) Organochlorine residues in the total diet in England and Wales, 1966-1967. II. Organochlorine pesticide residues in the total diet. J. Sci. Food Agric., 20: 245-249.
- AHEARN, D.C., CROW, S.A., & COOK, W.L. (1977) Microbial interactions with pesticides in estuarine surface slicks, Washington DC, US Environmental Protection Agency, 31 pp (Report No. EPA 600/3-77-050).
- ALBRIGHT, L.J., NORTHCOLE, T.G., OLOFFS, P.C., & SZETO, S.Y. (1975) Chlorinated hydrocarbon residues in fish, crabs, and shellfish of the lower Fraser River, its estuary, and selected locations in Georgia Strait, British Columbia, 1972-1973. Pestic. Monit. J., 9: 134-140.
- ANDREWS, A.K., VAN VALIN, C.C., & STEBBINGS, B.E. (1966) Some effects of heptachlor on bluegills (Lepomis macrochirus). Trans. Am. Fish. Soc., 95: 297-309.
- ANONYMOUS (1976) Comments from CAST (Council on Agricultural Sciences and Technology) - Chlordane and heptachlor, 2è éd. Vet. Toxicol., 18(4): 217-220.
- 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.
- ARTHUR, R.D., CAIN, J.D., & BARRENTINE, B.F. (1976) Atmospheric levels of pesticides in the Mississippi Delta. Bull. environ. Contam. Toxicol., 15: 129-134.
- ASTOLFI, E., GARCIA FERNANDEZ, J.C., DEJUAREZ, M.B., & PLACENTINO, H. (1973) Chlorinated pesticides found in the fat of children in the Argentine Republic. Pesticides and the environment. In: 8th Inter-American Conference on Toxicology & Occupational Medicine, Miami, July 1973, New York, Intercontinental Medical Book Corporation, 233 pp.
- BARTEL, K.E. (1960) Japanese beetle control and effects on birds. Turtex News, 38(11): 280-284.

BENESH, V. & SHRAM, R. (1969) Mutagenic activity of some pesticides in Drosophila melanogaster. Ind. Med., 38: 442-444.

BIT (1980) Occupational exposure limits for airborne toxic substances. 2è éd., Genève, Bureau International du Travail (Série Sécurité, hygiène et médecine du travail N°37).

BOYD, C.E. & FERGUSON, D.E. (1964) Susceptibility and resistance of mosquito fish to several insecticides. J. econ. Entomol., 57: 430-431.

BRIDGES, W.R. (1965) Effects of time and temperature on the toxicity of heptachlor and kepone to reder sunfish. In: Tarzwell, C.M., réd. Biological problems in water pollution, 3rd seminar 1962, Atlanta, Georgia, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Services, pp. 247-249 (No. 999-WP-25).

BROOKS, G.T. (1974) Chlorinated insecticides. Biological and environmental aspects, Cleveland, Ohio, CRC Press, Vol. 2.

BUGG, J.C., Jr, HIGGINS, J.E., & ROBERTSON, E.A., Jr (1967) 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.

BURNS, B.G., PEACH, M.E., & STILES, D.A. (1975) Organochlorine pesticide residues in a farming area, Nova Scotia, 1972-1973. Pestic. Monit. J., 9: 34-38.

BUTLER, P.A. (1963) Commercial fisheries investigations. In: Pesticide-wildlife studies: a review of fish and wildlife service investigations during 1961-1962, Washington DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Services, pp. 11-25 (Circular No. 167).

CABRAL, J.R., TESTA, M.C., & TERRACINI, B. (1972) Lack of long-term effects of the administration of heptachlor to suckling rats. Tumori, 58(1): 49-53.

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.

CAREY, A.E., GOWEN, J.A., TAI, H., MITCHELL, W.G., & WIERSMA, G.B. (1978) Pesticide residue levels in soils and crops, 1971. National Soils Monitoring Program (III). Pestic. Monit. J., 12: 117-136.

CCE (1981) Organochlorine pesticides. Report of a working group of experts, Oxford, Pergamon Press.

CEREY, K. & RUTTKAY-NEDECKA, J. (1971) The influence of heptachlor on rat fertility and growth. Z. Versuchstierkd., 13: 243-244.

CEREY, K., IZAKOVIC, V., & RUTTKAY-NEDECKA, J. (1973) Effect of heptachlor on dominant lethality and bone marrow in rats. Mutat. Res. Sect. Environ. Mutag. Relat. Subj., 21(1): 26.

CEREY, K., SYKOLAYOVA, J., & ROSIVAL, L. (1977) Influence of pesticides on the length of the oestrous cycle of Wistar laboratory rats. Z. Versuchstierkd., 19: 98.

CIRC (1974) Some organochlorine pesticides, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (Monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques, N°5).

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

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

CHEKAL, V.N. (1965) [Justification de la concentration maximale admissible de l'heptachlore dans les réservoirs d'eau.] Gig. i Sanit., 1: 13-17 (en russe).

CLAUSEN, J., BRAESTRUP, L., & BERG, O. (1974) The content of polychlorinated hydrocarbons in arctic mammals. Bull. environ. Contam. Toxicol., 12: 529-534.

CREVLIER, M., BALL, W.L., & KAY, K. (1954) Observations on toxicity of aldrin: II-Serum esterase changes in rats following administration of aldrin and other chlorinated hydrocarbon insecticides. AMA Arch. ind. Hyg. occup. Med., 9: 306-314.

CURLEY, A., COPELAND, M., & KIMBROUGH, R.D. (1969) Chlorinated hydrocarbon insecticides in organs of stillborn and blood of newborn babies. Arch. environ. Health, 19: 628-632.

- CUTKOMP, L.K., YAP, H.H., CHENG, E.Y., & KOCH, R.B. (1971) ATPase activity in fish tissue homogenates and inhibitory effects of DDT and related compounds. Chem. Biol. Interactions, 3: 439-447.
- DAVIS, P.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.
- DE CAMPOS, M. & OLSZYNA-MARZYS, A.E. (1979) Contamination of human milk with chlorinated pesticides in Guatemala and in El Salvador. Arch. environ. Contam. Toxicol., 8: 43-58.
- DE JONCKHEERE, W., STEURBANT, W., VERSTRAETEN, R., & KIPS, R.H. (1978) Residues of organochlorine pesticides in human fat in Belgium. Toxicol. Res., 2: 93-98.
- 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.
- DEWITT, J.B. & GEORGE, J.L. (1960) Pesticide-Wildlife review - 1959, Washington DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Services, Bureau of Sport Fishing and Wildlife, 36 pp (Circular No. 84).
- 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, 4(Suppl.): 140-146.
- DOWNEY, W.K., FLYNN, M.P., & AHERNE, S.A. (1975) Organochlorine content of milk, dairy products and animal feed ingredients: Ireland 1971-1972. J. dairy Res., 42: 21-29.
- DUGGAN, R.E. (1967) Chlorinated pesticide residues in fluid milk and other dairy products in the United States. Pestic. Monit. J., 1: 2-8.
- DUGGAN, R.E. & CORNELIUSSEN, P.E. (1972) Dietary intake of pesticide chemicals in the United States (III), June 1968 - April 1970. Pestic. Monit. J., 5: 331-341.
- DVORAK, M. & HALACKA, K. (1975) Ultrastructure of liver cells in pig at normal conditions and after administration of small doses of heptachlor. Folia Morphol. (Prague), 23(1): 71-76.



EISLER, R. (1969) Acute toxicities of insecticides to marine decapod crustaceans. Crustaceana, 16: 307-310.

EISLER, R. (1970a) Acute toxicities of organochlorine and organophosphorous insecticides to estuarine fishes, Washington DC, US Department of the Interior, Bureau of Sport Fishing and Wildlife pp. 3-12 (Technical Paper No. 46).

EISLER, R. (1970b) Factors affecting pesticide-induced toxicity in an estuarine fish, Washington DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Services, Bureau of Sport Fishing and Wildlife, pp. 3-20 (Technical Paper No. 45).

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (1978) Present state of environmental pollution by pesticides for agricultural use and counter measures, Tokyo, Japon, pp. 303-306 (An Environmental White Paper).

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

EUROCOP-COST (1976) A comprehensive list of polluting substances which have been identified in various fresh waters, effluent discharges, aquatic animals and plants, and bottom sediments. Luxembourg, Commission des Communautés européennes. In: Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques (1979), pp. 46-47.

FAO/OMS (1963) Heptachlore. In: 1962 Evaluation of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, pp. 36-41.

FAO/OMS (1965) Heptachlore. In: 1964 Evaluation of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FAO/OMS (1967a) Résidus de pesticide dans les produits alimentaires. dans: Rapport commun du Groupe de travail FAO des Résidus de Pesticide et du Comité OMS d'experts des Résidus de Pesticide, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 20 pages (Série de Rapports techniques, N°370).

FAO/OMS (1967b) Heptachlore. In: 1966 Evaluation of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FAO/OMS (1968) Heptachlore. In: 1967 Evaluation of some

pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FAO/OMS (1969) Heptachlore. In: 1968 Evaluation of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FAO/OMS (1970) Heptachlore. In: 1969 Evaluation of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FAO/OMS (1971) Heptachlore. In: 1970 Evaluation of some pesticide residues in food, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FERGUSON, D.E. (1964) Some ecological effects of heptachlor on birds. J. Wildl. Manage., 28: 158-163.

FORMANEK, J., VANICKOVA, M., PLEVOVA, J., & HOLOUBEKOVA, E. (1976) The effect of some industrial toxic agents on EEG frequency spectra in rats. Adverse Eff. environ. Chem. Psychotropic Drugs, 2: 257-268.

FRANK, R., BRAUN, H.E., HOLDRINET, M., SIRONS, G.J., SMITH, E.H., & DIXON, D.W. (1979a) Organochlorine insecticide and industrial pollutants in the milk supply of southern Ontario, Canada, 1977. J. Food Prot., 42: 31-37.

FRANK, R., BRAUN, H.E., & MCWADE, J.W. (1979b) Chlorinated hydrocarbon residues in the milk supply of Ontario Canada. Pestic. Monit. J., 4: 31-41.

FREAR, D.E.H. & BOYD, J.E. (1967) Use of Daphnia magna for the microbioassay of pesticides. I. Development of standardized techniques for rearing Daphnia and preparation of dose-mortality curves for pesticides. J. econ. Entomol., 60: 1228-1236.

GABICA, J., WATSON, M., & BENSON, W.W. (1974) Rapid gas chromatographic method for screening of pesticides. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 57(1): 173-175.

GARCIA FERNANDEZ, J.C., ASTOLFI, E., DE JUARZE, M.B., & PIACENTINO, H. (1975) Chlorinated pesticides found in the fat of children in the Argentine Republic. Riv. tossicol. Sper. clin., 5: 283-304.

GLEASON, M.N., GOSSELIN, R.E., HODGE, H.C., & SMITH, R.P., éd. (1969) Clinical toxicology of commercial products -

acute poisoning, 3è éd., Baltimore, Maryland, Williams & Wilkins, Section II, Ingredients Index.

- 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.

GOODMAN, L.R., HANSEN, D.J., COUCH, J.A., & FORESTER, J. (1978) Effects of heptachlor and toxaphene on laboratory-reared embryos and fry of the sheepshead minnow. In: Proceedings of the 30th Annual Conference, Southeastern Association of Game and Fish Commissioners, pp. 192-202.

GRIFFIN, D.E. & HILL, W.E. (1978) In vitro breakage of plasmid DNA by mutagens and pesticides. Mutat. Res., 52: 161-169.

HANNON, M.R., GREICHUS, Y.A., APPLGATE, R.L., & FOX, A.C. (1970) Ecological distribution of pesticides in Lake Poinsett, South Dakota. Trans. Am. Fish Soc., 99: 496.

HANSEN, D.J. & PARRISH, P.R. (1977) Suitability of sheepshead minnows (Cyprinodon variegatus) for life-cycle toxicity tests. In: Meyer, F.L. & Hamelink, J.L., éd. Toxicology and hazard evaluation, Philadelphie, Pennsylvania, American Society of Testing Materials, Vol. 634, pp. 117-126 (ASTM STP).

HARBISON, R.D. (1973) DDT heptachlor chlordane and parathion toxicity in adult new-born and phenobarbital treated new-born rat. Toxicol. appl. Pharmacol., 25: 472-473.

HARBISON, R.D. (1975) Comparative toxicity of some selected pesticides in neonatal and adult rats. Toxicol. appl. Pharmacol., 32: 443-446.

HARDEE, D.D., GUTENMANN, W.H., KEENAN, G.I., GYRISCO, G.G., LISK, D.J., FOX, F.H., TRIMBERGER, G.W., & HOLLAND, R.F. (1964) Residues of heptachlor and telodrin in milk from cows fed at part per billion insecticide levels. J. econ. Entomol., 56: 404.

- HARRIS, C.R. & MILES, J.R.W. (1975) Pesticide residues in the Great Lakes region of Canada. In: Guntha, R.A. & Gunthan, J.D., éd. Residue reviews. Residues of pesticides and other contaminants in the total environment, New York, Springer Verlag, Vol. 57.

HARRIS, C.R. & SANS, W.W. (1971) Insecticide residues in soils on 16 farms in southwestern Ontario, 1964, 1966 and 1969. Pestic. Monit. J., 5: 259-267.

HAYES, W.J. (1963) Clinical handbook on economic poisons. Emergency information for treating poisonings, Atlanta, Georgia, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service (PHS Publication No. 476).

HEESCHEN, W. (1972) Analyses for residues in milk and milk products. In: Coulston, F. & Korte, F., réd. Environmental quality and safety, New York, Academic Press, pp. 229-234.

HEESCHEN, W., BLUTHGEN, A., & TOLLE, A. (1976) [Résidus d'hydrocarbures chlorés dans le lait et ses dérivés : situation et évaluation.] Zbl. Bakt. Hyg., 162: 188-197 (en allemand avec résumé en anglais).

HENDERSON, C., PICKERING, Q.H., & TARZWELL, C.M. (1959) 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) Organochlor insecticide residues in fish. Pestic. Monit. J., 3(3): 145-171.

HERGENRATHER, J., HLADY, G., WALLACE, B., & SAVAGE, E. (1981) Pollutants in breast milk of vegetarians. New Engl. J. Med., 304(13): 792.

HILTIBRAN, R.C. (1974) Oxygen and phosphate metabolism of bluegill liver mitochondria in the presence of some insecticides. Trans. Illinois State Acad. Sci., 67: 228-237.

HODGE, H.C. & STERNER, J.H. (1956) Combine and tabulation of toxicity classes. In: Spector, W.B., réd. Handbook of toxicology, Philadelphie, W.B. Saunders Company, Vol. 10.

HORWITZ, W. réd. (1970) Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists, 11<sup>e</sup> éd., Washington DC, Association of Official Analytical Chemists, pp. 107-109.

HORWITZ, W. réd. (1975) Official methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists, 12<sup>e</sup> éd., Washington DC, Association of Official Analytical Chemists.

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. (1965) Effects of 1-hydroxychlordene when incorporated into the diets of rats for 224 days, Urbana, University of Illinois, Department of Zoology (Rapport établi pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

INRS (1983) Valeurs limitées 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 (1973) Heptachlor epoxide, two generation reproduction and teratology study in Beagle dogs, Mattawan, Michigan, International Research and Development Corporation (Report No. 163-048) (Etude patronnée par la Velsicol Chemical Corporation).

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

JENSEN, G.E. & CLAUSEN, J. (1979) Organochlorine compounds in adipose tissue of Greenlanders and southern Danes. J. Toxicol. environ. Health, 5: 617-629.

JENSEN, S., RENBERG, L., & REUTERGARDH, L. (1977) Residue analysis of sediments and sewage sludge for organochlorines in the presence of elemental sulfur. Anal. Chem., 49: 316-318.

JOHNSON, R.D. & MANSKE, D.D. (1976) Pesticide residues in total diet samples (IX). Pestic. Monit. J., 9: 157-169.

KAN, C.A. & TUINSTRA, L.G.M. (1976) Accumulation and excretion of certain organochlorine insecticides in broiler breeder hens. J. agric. food Chem., 24: 775-778.

RATHPAL, T.S., SHIVAMKA, V.J., & JAIN, M.K. (1983) Heptachlor residues in soil and their movement in maize plants and soil. Intern. J. trop. Agric., 1(1): 59-64.

KLEIN, W., KORTE, F., WEISGERBER, I., KAUL, R., MUELLER, W., & DJIRSARAI, A. (1968) [Métabolisme de l'endrine, de l'heptachlore et de la télodrine.] Odal. Pldt. Mater. Veg. (Den Haag), 15: 225-238 (en allemand).

KRAMPL, V. & HLADKA, A. (1977) The importance of hepatic

enzyme induction in the evaluation of the effect of low doses of chlorinated insecticides. Prac. Lek., 29: 129-133.

KRAMPL, V., VANGOVA, M., & VLADAR, M. (1973) Induction of hepatic microsomal enzymes after administration of combination of heptachlor and phenobarbital. Bull. environ. Contam. Toxicol., 9(3): 156-162.

KRAYBILL, H.F. (1977) 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, Seminar, Ann Arbor, Michigan, 26-28 January, 1977, XIV 249, Ann Arbor, Michigan, Ann Arbor Science Publishers, Inc., pp. 109-123.

KREITZER, J.F. & SPANN, J.W. (1968) Mortality among bobwhites confined to a heptachlor contaminated environment. J. Wildl. Manage., 32: 874-878.

KULAKOV, A.E. & EFIMENKO, L.P. (1974) Bone marrow cell lesions in rats chronically affected by heptachlor. In: Proceedings of the 5th Scientific Conference, Saratov, Institut médical, pp. 212-214.

KUTZ, F.W., STRASSMAN, S.C., & YOBS, A.R. (1977) Survey of pesticide residues and their metabolites in humans. In: Watson, D.L. & Brown, A.W.A., red. Pesticide Management and Insecticide Resistance, XVth International Congress of Entomology, Washington DC, 20-27, August, 1976, Londres, New York, Academic Press, pp. 523-539.

LARSEN, A.A., ROBINSON, J.M., SCHMITT, N., & HOLE, L.W. (1971) Pesticide residues in mothers' milk and human fat from intensive use of soil insecticides. HSMA Health Rep., 86: 477-481.

LEHMAN, A.J. (1952) A report to the Association of Food and Drug Officials on Current Developments Section, III: subacute and chronic toxicity. Assoc. Food. Drug Off. US Q. Bull., 16: 47-53.

LIU, D., CHAWLA, V.K., & CHAU, A.S.Y. (1975) Chlorinated hydrocarbon pesticides in chemical sewage sludges. Trace Subst. environ. Health, 9: 189-196.

MACEK, K.J., HUTCHINSON, C., & COPE, O.B. (1969) The effect of temperature on 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, Boston, Harvard School of Public Health, Department of Epidemiology.

MADARENA, G., DAZZI, G., CAMPANINI, G., & MAGGI, E. (1980) Organochlorine pesticide residues in meat of various species. Meat Sci., 4: 157-166.

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 dinoflagellate Exuviella baltica Lohman. Bull. environ. Contam. Toxicol., 20: 1-7.

MARKARYAN, D.S. (1966) Cytogenetic effect of some chlorinated insecticides on mouse bone-marrow cell nuclei. Sov. Genet., 2: 80-82.

MARSHALL, T.C., DOROUGH, H.W., & SWIM, H.E. (1976) Screening of pesticides for mutagenic potential using Salmonella typhimurium mutants. J. agric. food Chem., 24: 560-563.

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. (1969) Acute oral toxicity study on 4 chlordanes in albino rats, Illinois, Industrial Bio-Test Laboratories (Rapport rédigé pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

MATSUMURA, F. & NELSON, J.O. (1971) Identification of the major metabolite product of heptachlor epoxide in rat feces. Bull. environ. Contam. Toxicol., 5: 489-492.

MELNIKOV, N.N. (1971) Chemistry of pesticides. Residue Rev., 36: 243-244.

MILLER, H.J., CUCOS, S., WASSERMANN, D., & WASSERMANN, M. (1979) Organochlorine insecticides and polychlorinated biphenyls in human milk. Environ. Toxicol. environ. Sci., 4: 379-386.

MIRANDA, C.L., WEBB, R.E., & RITCHEY, S.J. (1973) Effect of dietary protein quality, phenobarbital and SKD 525-A on heptachlor metabolism in the rat. Pestic. Biochem. Physiol., 3: 456-461.

MISRA, S.S., AWASTHI, M.D., & DEWAN, R.S. (1977) Residues of some contact soil insecticides in potatoes. J. food Sci. Technol. (Mysore), 14: 11-13.

MIZYUKOVA, I.G. & KURCHATOV, G.V. (1970) Metabolism of heptachlor. Farmakol. i Toksikol., 4: 496-499.

MODIN, J.C. (1969) Residues in fish, wildlife, and estuaries. Chlorinated hydrocarbon pesticides in California bays and estuaries. Pestic. Monit. J., 3: 1-7.

MORIYA, M., OHTA, T., WATANABE, K., MIYAZAWA, T., KATO, K., & SHIRASU, Y. (1983) Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat. Res., 116: 185-216.

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

NAS (1977) An evaluation of the carcinogenicity of chlordane and heptachlor, Washington DC, National Academy of Sciences.

NASH, R.G. & HARRIS, W.G. (1973) Chlorinated hydrocarbon insecticide residues in crops and soil. J. environ. Qual., 2: 269-273.

NCI (1977) Bioassay of heptachlor for possible carcinogenicity, Bethesda, Maryland, National Cancer Institute (Cas No. 76-44-8) (Technical Report Series No. 9).

NELSON, B.D. (1975) Action of cyclodiene pesticides on oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria. Biochem. Pharmacol., 24: 1485-1490.

NELSON, B.D. & WILLIAMS, C. (1971) Action of cyclodiene pesticides on oxidative metabolism in the yeast Saccharomyces cerevisiae. J. agric. food Chem., 19: 339-341.

NIOSH (1978) Registry of toxic effects of chemical substances, Maryland, US Department of Health, Education and Welfare, pp. 751.

OBERHEU, J.C. (1971) Effects on fish and wildlife of



heptachlor applied to eradicate the sugarcane root weevil in Apoka, Florida. In: Proceedings of the 24th Annual Conference, Southeastern Association of Fish and Game Commissioners, 27-30 September, 1970, pp. 194-200.

OMS (1982) Directives pour la qualité de l'eau de boisson - recommandations, Genève, Organisation mondiale de la Santé, Vol. 1 (EFP/82.39).

OMS (1983) Summary of 1980-1981 Monitoring Data received from the Collaborating Centres of the Joint FAO/WHO Food Contamination Monitoring Programme, Genève, Organisation mondiale de la Santé, p. 19 (EFP/83.57).

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

OMS/FAO (1975) L'heptachlore : Fiche d'information sur les pesticides No. 19, Genève, Organisation mondiale de la Santé (VBC/DS/75.19).

ONIKIENKO, F.A. & PETRUN, N.M. (1962) Changes in the activity of enzyme systems of the carbohydrate-phosphorus metabolism as an early indication of heptachlor poisoning. In: Hygiene and toxicology of new pesticides and clinical picture of intoxications, Moscow, Medzig, Vol. 2, pp. 288-291.

OSETROV, V.I. (1960) Labour hygiene in using heptachlor in agriculture. Vrach. delo, 3: 297-300.

PARLAR, H., MANSOUR, M., & BOUMANN, R. (1978) Photoreactions of hydroxychlordeane in solution, as solids and on the surface of leaves. J. agric. food Chem., 26(6): 1321-1324.

PEIRANO, W.B. (1980) Heptachlor - maximum acceptable limit in drinking water, Washington DC, US Environmental Protection Agency (Document rédigé, dans le cadre de la Série des Critères d'hygiène de l'environnement, pour le compte de l'Organisation mondiale de la Santé).

PELIKAN, Z., HALACKA, K., POLSTER, M., & CERNY, E. (1968) Intoxication à long terme chez les rats par l'heptachlore à petites doses. Arch. Belg. Méd. soc. Hyg. Méd. trav. Méd. leg., 26: 529-538.

PETRUN, N.M. (1962) Changes in the tissue respiration of animals at different stages of heptachlor poisoning. In: Hygiene and toxicology of new pesticides and the clinical

picture of intoxications, Moscou, Medzig, Vol. 2, pp. 284-288.

PO-YUNG Lu, METCALF, R.L., HINWE, A.S., & WILLIAMS, J.W. (1975) Evaluation of environmental distribution and fate of hexachlorocyclopentadiene, chlordene, heptachlor, and heptachlor epoxide in a laboratory model ecosystem. J. agric. food Chem., 23: 967-973.

RADOMSKI, J.L. & DAVIDOW, B. (1953) The metabolite of heptachlor, its estimation, storage and toxicity. J. Pharmacol. exp. Ther., 107: 266-272.

RICHARDSON, L.T. & MILLER, D.M. (1960) Fungitoxicity of chlorinated hydrocarbon insecticides in relation to water solubility and vapour pressure. Can. J. Bot., 38: 163-175.

RISOPT (1982) Scientific reviews of Soviet literature on toxicity and hazards of chemicals, Heptachlor, Moscou, Centre des projets internationaux (GKNT, N°3).

RISOPT (1983) Fichier juridique, Vols. 1 et 2, Genève, Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour l'Environnement.

RITCEY, W.R., SAVARY, G., & MCCULLY, K.A. (1972) Organochlorine insecticide residues in human milk, evaporated milk and some milk substitutes in Canada. Can. J. public Health, 63: 125-132.

RITCEY, W.R., SAVARY, G., & MCCULLY, K.A. (1973) Organochlorine insecticide residues in human adipose tissue of Canadians. Can. J. public Health, 64: 380-386.

ROSENE, W., Jr (1965) Effects of field applications of heptachlor on bobwhite quail and other wild animals. J. Wildl. Manage., 29: 554-580.

RUTKAY-NEDECKA, J., CEREY, K., & ROSEVAL, J. (1972) Evaluation of the chronic toxic effect of heptachlor. Kongr. Chem. Pol'nohospod., 2: C27.

SAFE DRINKING WATER COMMITTEE (1977) Drinking water and health, Washington DC, National Academy of Sciences, Advisory Center on Toxicology Assembly of Life Science, Part II, pp. VI/73-VI/96 (National Research Council Publication).

SANDERS, H.O. (1969) Toxicity of pesticides to the crustacean Gammarus locustris, Washington DC, US Department of

the Interior, Fish and Wildlife Services, Bureau of Sport Fishing and Wildlife, pp. 3-18 (Technical Paper No. 25).

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

SANDERS, H.O. & COPE, O.B. (1968) The relative toxicities of several pesticides to naiads of three species of stoneflies. Limnol. Oceanogr., 13: 112-117.

SANDHU, S.S., WARREN, W.J., & NELSON, P. (1978) Pesticidal residue in rural potable water. J. Am. Water Works Assoc., 70: 41-45.

SAVAGE, E.P. (1976) National study to determine levels of chlorinated hydrocarbon insecticides in human milk: 1975-76, Washington DC, US Environmental Protection Agency (Report Iss. EPA/540/9-78/005, Order No. PB284393).

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.

SEILER, J.P. (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short-term test. Mutat. Res., 46: 305-310.

SHACKELFORD, W.M. & KEITH, L.H. (1976) Frequency of organic compounds identified in water, Athens, Georgia, US Environmental Protection Agency, p. 69 (EPA-600/4-76-062).

SHAIN, S.A., SHAEFFER, J.C., & BOESEL, R.W. (1977) The effect of chronic ingestion of selected pesticides upon rat ventral prostate homeostasis. Toxicol. appl. Pharmacol., 40: 115-30.

SHELLENBERGER, T.E. & NEWELL, G.W. (1965) Toxicological evaluation of agricultural chemicals with japanese quail Coturnix coturnix japonica. Lab. Anim. Care, 15: 119-130.

SHELLENBERGER, T.S., LEI, J., UDALE, B., & NEWELL, G.W. (1966) Comparative toxicity of DDT, dieldrin and heptachlor

to Japanese and bobwhite quail. Toxicol. appl. Pharmacol., 8: 353-354.

SHERMA, J. & SHAFIK, T.M. (1975) Multiclass, multiresidue analytical method for determining pesticide residues in air. Arch. environ. Contam. Toxicol., 3: 55-71.

SHERMAN, M. & ROSS, E. (1961) Acute and sub-acute toxicity of insecticides to chicks. Toxicol. appl. Pharmacol., 3: 521-533.

SHINDELL & ASSOCIATES (1981) Epidemiologic study of the employees of Velsicol Chemical Corporation plant, Memphis, Tennessee, January 1952-December 1979, Milwaukee, Wisconsin (Rapport rédigé pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

SHIRASU, Y., MORIYA, M., KATO, K., FURTIHASHI, A., & KADA, T. (1976) Mutagenicity screening in pesticides in the microbial system. Mutat. Res., 40: 19-30.

SIYALI, D.S. (1972) Hexachlorobenzene and other organochloride pesticides in human blood. Med. J. Aust., 2: 1063-1066.

SMITH, R.D. & GLASGOW, L.L. (1963) Effects of heptachlor on wildlife in Louisiana. In: Proceedings of the Annual Conference, Southeastern Association of Fish and Game Commissioners, Hot Springs, Arkansas, Vol. 17, pp. 140-154.

SMITH, S.I., WEBER, C.W., & REID, B.C. (1970) The effect of injection of chlorinated hydrocarbon pesticides on hatchability of eggs. Toxicol. appl. Pharmacol., 16: 179-185.

STANLEY, C.W., BARNEY, J.E., II, HELTON, M.R., & YCBS, A.R. (1971) Measurement of atmospheric levels of pesticides. Environ. Sci. Technol., 5: 430-435.

STEMMER, K.L. & HAMDI, E. (1964) Electron microscopic changes in the liver cells after prolonged feeding of DDT and heptachlor (Rapport du Kettering Laboratory, University of Cincinnati).

STEMMER, K.L. & JOLLEY, W.P. (1964) Regression of hepatic lesion of heptachlor and its epoxide (Rapport du Kettering Laboratory University of Cincinnati).

STICKLEY, B.D. (1972) Studies on the persistence of aldrin, dieldrin, heptachlor, lindane, and crude BHC formulations in

four Queensland soils. In: Technical communications, Brisbane, Australia, Bureau of Sugar Experiment Stations, No. 1, pp. 1-38.

SUZUKI, H.K., ATALLAH, Y.H., & WHITACRE, D.M. (1978) Heptachlor. Anal. Methods Pestic. Plant Growth Regul., 10: 73-74.

SUZUKI, T., ISHIKAWA, K., SATO, N., & SAKAI, K.I. (1979) Determination of chlorinated pesticide residues in foods: II. Potassium permanganate oxidation for clean-up of some vegetable extracts. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 62: 685-688.

TAYLOR, A.W., GLOTFELTY, D.E., GLASS, B.L., FREEMAN, H.P., & EDWARDS, W.M. (1976) Volatilization of dieldrin and heptachlor from a maize field. J. agric. food Chem., 24: 625-631.

TAYLOR, A.W., GLOTFELTY, D.E., TURNER, B.C., SILVER, R.E. FREEMAN, H.P., & WEISS, A. (1977) Volatilization of dieldrin and heptachlor residues from field vegetation. J. agric. food Chem., 25: 542-548.

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, L.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.

TOWNSEND, L.R. & SPECHT, H.B. (1975) Organophosphorous and organochlorine pesticide residues in soils and uptake by tobacco plants. Can. J. Plant Sci., 55(3): 835-842.

TUCKER, R.K. & CRABTREE, D.G. (1970) Handbook of toxicity of pesticides to wildlife, Washington DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Services, Bureau of Sport Fishing and Wildlife, 131 pp (Resource Publication No. 84).

TZAPKO, V.V., ROGOVSKY, G.F., & KURINOV, V.N. (1967) On the possibility of hexachlorane and heptachlor penetrating into subsoil water. In: Hygiene of settlements, Kiev, Zdorovie Publishers, pp. 93-95.

US EPA (1976) Heptachlor and heptachlor epoxide: tolerance

for residues, Washington DC, US Code of Federal Regulations, p. 312 (Title 40, part 180.104).

US EPA (1980) Ambient water quality criteria for heptachlor, Washington DC, US Environmental Protection Agency (EPA-440/5-80-052, PB 81-117632).

VAN HAVER, W., VANDEZANDE, A., GORDTS, L. (1978) Organochlorine pesticides in human fatty tissues. Arch. Belg. Méd. soc. Hyg. Méd. trav. Méd. leg., 36: 147-155.

VEITH, G.D., DEFOE, D.L., & BERGSTEDT, B.V. (1979) Measuring and estimating the bioconcentration factor of chemicals in fish. J. Fish. Res. Board Can., 36: 1040-1048.

VREMAN, K., TUINSTRA, L.G.M.T., VAN DEN HOEK, J., BAKKER, J., ROOS, A.H., DE VISSER, H., & WESTERHUIS, J.H. (1976) Aldrin, heptachlor and beta-hexachlorocyclohexane to dairy cows at three oral dosages: 1. Residues in milk and body fat of cows early and late in lactation. Neth. J. agric. Sci., 24: 197-207.

VREMAN, K., TUINSTRA, L.G.M.T., BAKKER, J., VAN DEN HOEK, J., ROOS, A.H., DE VISSER, H., & WESTERHUIS, J.H. (1977) Aldrin, heptachlor and beta-hexachlorocyclohexane to dairy cows at three oral dosages: 2. Residues post partum in milk and body fat of cows fed on pesticides in the dry period. Neth. J. agric. Sci., 25: 303-312.

VROCHINSKY, K.K., GEMETCHENKO, M.M., & MEREZHKO, A.I. (1980) Hydrobiological migration of pesticides, Moscow, Moscow University Press, pp. 8-14, 33-37, 59-63, 87-94, 119-120.

WAGSTAFF, D.J., MCDOWELL, J.R., & PAULIN, H.J. (1977) Effects of heptachlor on broiler chickens. Toxicol. appl. Pharmacol., 41(1): 203.

WAGSTAFF, D.J., MCDOWELL, J.R., & PAULIN, H.J. (1980) Heptachlor residue accumulation and depletion in broiler chickens. Am. J. vet. Res., 41(5): 765-768.

WANG, H.H. & MACMAHON, B. (1979a) Mortality of workers employed in the manufacture of chlordane and heptachlor. J. occup. Med., 21: 745-748.

WANG, H.H. & MACMAHON, B. (1979b) Mortality of pesticide applicators. J. occup. Med., 21: 741-744.

WANG, H.H. & GRUFFERMAN, S. (1981) Aplastic anemia and

occupational pesticide exposure: a case-control study. J. occup. Med., 23: 364-366.

WARD, P.M. (1977) Confirming heptachlor and heptachlor epoxide in food samples by gas-liquid chromatography of their photoderivatives. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 60(3): 673-678.

WAZETER, F.X., BUTLER, R.M., GELL, R.G., & REHKEMPER, J. (1969) Teratology study in the Dutch rabbit, Mattawan, Michigan, International Research and Development Corporation (Rapport rédigé pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

WEBB, R.E. & MIRANDA, C.L. (1973) Effect of the quality of dietary protein in heptachlor toxicity. Food Cosmet. Toxicol., 11: 63-67.

WHETSTONE, R.R. (1964) Chlorocarbons and chlorohydrocarbons: chlorinated derivatives of cyclopentadiene. In: Kirk, R.E. & Othmer, D.F., réd. Encyclopedia of chemical technology, 2<sup>e</sup> éd., New York, John Wiley & Sons, Vol. 5, pp. 240.

WHITE, D.H. (1976) Nationwide residues of organochlorines in Starlings, 1974. Pestic. Monit. J., 10: 10-17.

WIERSMA, G.B., MITCHELL, W.G., & STANFORD, C.L. (1972a) Pesticide residues in onions and soil - 1969. Pestic. Monit. J., 5: 345-347.

WIERSMA, G.B., TAI, H., & SAND, P.F. (1972b) Pesticide residues in soil from eight cities, 1969. Pestic. Monit. J., 6: 126-129.

WIERSMA, G.B., TAI, H., & SAND, P.F. (1972c) Pesticide residue levels in soils, FY 1969 - National Soils Monitoring Program. Pestic. Monit. J., 6: 194-201.

WILLIAMS, D.T., BENOIT, F.M., MCNEIL, E.E., & OTSON, R. (1978) Organochlorine pesticide levels in Ottawa drinking water, 1976. Pestic. Monit. J., 12: 163.

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

WILSON, A.J. (1965) Chemical assays. In: Annual report for the fiscal year ending June 30, 1965, Gulfbreeze, Floride,

Bureau of Commercial Fisheries, Biology Laboratory, 247 pp (Circular 6-7).

WITHERUP, S., STEMMER, K.L., TAYLOR, P., & HULL, L. (1976a) The effects exerted on the fertility of rats and upon the viability of their offspring by the introduction of heptachlor and its epoxide into their daily diet, Cincinnati, The Kettering Laboratory (Rapport rédigé pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

WITHERUP, S., STEMMER, K.L., TAYLOR, P., & HULL, L. (1976b) The effects exerted upon the fertility of rats and upon the viability of their offspring by the introduction of heptachlor into their daily diets, Cincinnati, Ohio, The Kettering Laboratory (Rapport rédigé pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

WOLVIN, A.R., JENKINS, D.H., & FANCHER, O.E. (1969) Toxicity, residue, and reproduction study on heptachlor epoxide in chickens, Industrial Bio-test Laboratories (Rapport rédigé pour le compte de la Velsicol Chemical Corporation).

WORTHING, C.R. (1979) The pesticide manual, 6è éd., Croydon, British Crop Protection Council, BCPC Publications.

YAP, H.H., DESAIAH, D., CUTKOMP, L.K., & KOCH, R.B. (1975) In vitro inhibition of fish brain ATPase activity by cyclodiene insecticides and related compounds. Bull. environ. Contam. Toxicol., 14: 163-167.

ZAVON, M.R., TYE, R., & LATTARRE, L. (1969) Chlorinated hydrocarbon insecticide content of the neonate. Ann. New York Acad. Sci., 160: 196-200.