

Insecticides organochlorés aux Antilles :

**identification des dangers et
valeurs toxicologiques de référence (VTR)**

Etat des connaissances

Nathalie Bonvallot, Frédéric Dor

Sommaire

1. Introduction	5
1.1. Contexte	5
1.2. Utilité d'une étude sanitaire	5
1.3. Objectifs du document	6
1.4. Informations analysées	6
2. Identification des dangers	7
2.1. Sélection des substances	7
2.2. Propriétés physicochimiques	7
3. Caractérisation des dangers	7
3.1. Analyse de la cohérence des données animales et humaines	8
3.1.1. Cohérence des effets	8
3.1.1.1. Toxicité aiguë	8
3.1.1.2. Toxicité chronique	8
3.1.2. Cohérence de la toxicocinétique	11
3.1.2.1. Chlordécone	11
3.1.2.2. Mirex	11
3.1.2.3. Dieldrine	12
3.1.2.4. Isomères du HCH	12
3.1.3. Cohérence de la toxicodynamie	12
3.1.3.1. Effets sur le système nerveux central	12
3.1.3.2. Effets sur le foie	13
3.1.3.3. Effets sur la reproduction	13
3.1.3.4. Effets cancérogènes	13
3.1.4. Bilan de la cohérence animal/homme	14
3.2. Analyse et choix des VTR	14
3.2.1. Chlordécone	14
3.2.1.1. Effets non cancérogènes	14
3.2.1.2. Effets cancérogènes	15
3.2.2. Mirex	15
3.2.2.1. Effets non cancérogènes	15
3.2.2.2. Effets cancérogènes	15
3.2.3. Dieldrine	15
3.2.3.1. Effets non cancérogènes	15
3.2.3.2. Effets cancérogènes	16

3.2.4. Isomères du HCH	16
3.2.4.1. Effets non cancérogènes	16
3.2.4.2. Effets cancérogènes	17
3.2.5. Bilan de l'analyse des VTR	18
4. Conclusion	18
5. Recommandations	18
Bibliographie	21
Annexes	23
Annexe 1 - Sources de données	23
Annexe 2 - Identité chimique et propriétés physicochimiques	24
Annexe 3 - Contribution à la pollution environnementale	26
Annexe 4 - Valeurs guides et réglementaires	29
Annexe 5 - Toxicité	31
Annexe 6 - Valeurs toxicologiques de référence	41
Annexe 7 - Classification des substances cancérogènes	48
Annexe 8 - Bibliographie des annexes	49

1. Introduction

1.1. Contexte

Les pesticides sont des substances et produits destinés à assurer la destruction (ou prévenir l'action) des animaux, végétaux, microorganismes ou virus nuisibles. Ils sont largement utilisés sur les cultures agricoles. Les principales catégories de pesticides, classées en fonction du type d'organisme ciblé, sont :

- les herbicides : destruction des mauvaises herbes,
- les insecticides et les acaricides : destruction des insectes et des acariens,
- les fongicides : destruction des microorganismes,
- les nématicides : destruction des nématodes.

L'usage des pesticides permet de limiter les dégâts dus aux ravageurs sur les cultures, qui sont, en région tropicale, actifs tout au long de l'année. Aux Antilles, certains organochlorés ont été utilisés en tant qu'insecticides pour traiter les cultures de bananes et d'ananas depuis les années 50 et jusqu'à leur interdiction. Ainsi, les isomères de l'hexachlorocyclohexane (en mélange alpha, bêta, gamma-HCH ou le gamma-HCH seul, appelé également lindane), l'aldrine, la dieldrine, et le chlordécone ont été principalement utilisés contre le charançon du bananier. Le mirex (ou perchlordécone) a été utilisé contre les fourmis manioc.

Ces composés ont, depuis longtemps, une toxicité démontrée sur l'ensemble des organismes vivants (poissons, rongeurs et hommes). Ces propriétés ont conduit à leur remplacement progressif par des substances moins persistantes. En France, le lindane a été retiré du marché et interdit d'emploi en 1998, la dieldrine et l'aldrine ont été retirées du marché respectivement en 1989 et 1994, le mirex depuis 1990. Le chlordécone, dont la commercialisation a été suspendue puis définitivement interdite en 1990 en métropole, a bénéficié dans les départements d'outre mer (DOM) de dérogations successives jusqu'en 1993.

Le potentiel d'exposition de la population correspond aux circonstances pour lesquelles la population antillaise peut se trouver au contact des substances organochlorées. Une analyse indiquant que ces contacts sont plausibles conduit à chercher à déterminer les risques encourus par la population. Pour définir si de telles conditions existent, et le cas échéant, quelles sont les voies qui participent à l'exposition des individus, il faut avoir connaissance :

- des propriétés physicochimiques desdites substances, qui conditionnent leur devenir dans l'environnement, donc leur présence éventuelle dans les différents milieux (air, eau, sol...) ;
- des milieux de l'environnement avec lesquels la population est susceptible d'être en contact.

Ces insecticides organochlorés ont des structures variées, mais possèdent tous un ou plusieurs atomes de chlore. Chimiquement très stables, ils persistent longtemps dans le sol, participant à une contamination continue des autres compartiments de l'environnement ainsi que de la chaîne trophique.

Actuellement, des analyses d'eau, de sol et de légumes racines (dachines et patates douces) en Guadeloupe et en Martinique mettent en évidence une contamination de ces milieux par les substances organochlorées. En Martinique, les mesures environnementales de pesticides réalisées entre 1998 et 2001 font principalement état de contaminations des sols par le chlordécone, le bêta-HCH, la dieldrine et le mirex, de contaminations de l'eau d'alimentation par le chlordécone et le bêta-HCH, ainsi que de contaminations des légumes racines par le chlordécone [Bellec et Godard, 2002]. Le chlordécone a été principalement retrouvé dans l'eau en Guadeloupe.

L'exposition deviendra effective si la population se trouve en contact avec les milieux contaminés par les substances toxiques. Compte tenu des éléments précédents et du mode de vie de la population antillaise, on peut s'attendre à une exposition qui reste à quantifier. En attendant, des mesures immédiates pour réduire l'exposition ont été prises en Martinique, fixées par l'arrêté préfectoral 03-0725 du 20 mars 2003 imposant des analyses préventives de sols avant mise en culture de légumes racines.

1.2. Utilité d'une étude sanitaire

Pour définir des orientations de gestion fondées sur les éléments de santé publique, la Cire Antilles-Guyane a envisagé la réalisation d'une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) liés à l'exposition de la population antillaise aux organochlorés via les différents milieux environnementaux

contaminés. Son principal objectif serait d'identifier l'impact sanitaire lié aux contaminations environnementales des pesticides organochlorés (type d'effet le plus susceptible d'être observé sur les populations exposées et ampleur du problème) afin de mettre en place, si nécessaire, un dispositif de surveillance adapté ou d'exploiter ceux déjà existants. Cette étude s'intègre par ailleurs dans une démarche globale, des travaux de recherche étant aujourd'hui en cours en Martinique et en Guadeloupe (exploitation des données du registre des cancers et études de l'impact reprotoxique du chlordécone sur les populations).

L'évaluation quantitative des risques sanitaires est une démarche visant à structurer les éléments de connaissance en les associant aux incertitudes correspondantes. Elle a pour but de présenter aux différentes parties, de manière explicite, les éléments d'analyse sur lesquels la prise de décision pourra s'appuyer. Cette démarche constitue donc un outil pertinent d'analyse au service d'une gestion éclairée de santé publique. Elle est structurée, selon la définition européenne, par les quatre étapes suivantes :

- **L'identification des dangers** : elle consiste à recenser les substances émises ou présentes dans les différents milieux de l'environnement, sur lesquelles l'analyse sera effectuée.
- **La caractérisation des dangers** : elle consiste à déterminer la nature et la gravité des effets néfastes que les substances retenues sont intrinsèquement capables de provoquer chez l'animal et chez l'homme, et à recenser les valeurs toxicologiques de référence (VTR) tout en rassemblant les données disponibles qui ont conduit à leur construction.
- **L'estimation des expositions** : elle consiste à estimer l'exposition de la population, c'est-à-dire la quantité de substance qui arrive au contact de l'organisme.
- **La caractérisation des risques** : étape ultime de l'évaluation des risques, elle consiste à intégrer l'ensemble des informations réunies précédemment. Lorsque cela est possible, et tenant compte des incertitudes inhérentes à la démarche, elle correspond soit à l'estimation de l'incidence d'un ou plusieurs effets sanitaires susceptibles de se produire dans la population, soit à la confirmation ou l'infirmité de la possibilité d'observer un effet sanitaire dans la population en raison de l'exposition étudiée.

L'objectif de cette EQRS est d'apprécier l'existence d'un risque dans la population antillaise lié à l'exposition continue et prolongée aux substances organochlorées. L'appréciation de ces risques sanitaires, pour chaque substance, doit permettre de mettre en place, le cas échéant, des mesures de prévention proportionnées. Cela passe par l'étude de la force, la cohérence et la spécificité des connaissances disponibles sur l'ensemble des effets sanitaires étudiés dans la littérature scientifique.

Parallèlement à ce travail, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) analyse la possibilité de fixer des limites maximales de résidus pour le chlordécone, pour permettre, le cas échéant, de mettre en place un dispositif de gestion réglementaire plus adapté à la situation actuelle. Rappelons qu'aujourd'hui, les légumes racines ne peuvent être mis en vente dès lors que des organochlorés sont quantifiés.

1.3. Objectifs du document

En décembre 2002, la Cire Antilles-Guyane a demandé au Département santé environnement de l'InVS de réaliser une recherche sur les dangers des organochlorés principalement retrouvés dans l'environnement aux Antilles. Cette recherche, en plus de répondre sur la force, la cohérence et la spécificité des effets décrits dans la littérature, permet de conduire les premières étapes de l'évaluation des risques : sélectionner les substances concernées, identifier les effets sanitaires à étudier et procéder à une analyse critique des valeurs toxicologiques de référence.

1.4. Informations analysées

Pour mener à bien cette démarche exploratoire, il a été décidé de s'appuyer sur les connaissances scientifiques ayant déjà fait l'objet d'une analyse rigoureuse, rapportée dans des documents de synthèse. Les bases de données et les revues générales présentées ci-dessous ont couvert la majeure partie des recherches effectuées sur les six organochlorés étudiés (chlordécone, mirex, dieldrine, alpha, bêta- et gamma-HCH).

- <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> : base de données toxicologiques en ligne.
- <http://www.inchem.org/pages/ehc.html> : Environmental Health Criteria (EHC), International Programme on Chemical safety (IPCS), WHO.

- <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html> : Toxicological Profiles, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).
- <http://ntp-server.niehs.nih.gov> : NTP Toxicology and Carcinogenesis Reports, National Toxicology Program.

Les profils toxicologiques de l'ATSDR, très complets, ont permis d'identifier la plupart des connaissances existantes jusqu'à récemment. Une recherche bibliographique complémentaire succincte (lecture des abstracts) sur pubmed et topline a permis d'enrichir ces connaissances par les données bibliographiques disponibles depuis la parution des profils de l'ATSDR. Les articles ont été sélectionnés par le nom des substances et la recherche a ensuite été affinée selon les mots clés relatifs aux effets sanitaires chez l'homme et aux études toxicologiques chez l'animal (« health effects », « epidemiological studies », « toxicology »).

2. Identification des dangers

2.1. Sélection des substances

Les analyses effectuées aux Antilles montrent d'une manière générale que les résultats d'analyses de quatre substances organochlorées sont le plus souvent supérieurs aux limites de détection des méthodes analytiques. Il s'agit principalement du chlordécone, du perchlordécone (mirex), de la dieldrine et du bêta-HCH. Le bêta-HCH est un isomère de l'héxachlorocyclohexane dont la toxicité est assez proche des isomères alpha et gamma. Le mélange de ces trois isomères compose de plus un produit insecticide utilisé dans le passé (HCH technique). Il a donc été décidé d'étudier, en plus du chlordécone, du mirex et de la dieldrine, les trois isomères alpha, bêta et gamma de l'HCH.

2.2. Propriétés physicochimiques

Les propriétés physicochimiques des organochlorés étudiés sont similaires. Ce sont toutes des substances de poids moléculaire élevé (de 290 à 545 g/mol) possédant 6 à 12 substitutions par des atomes de chlore, responsables d'une stabilité chimique très élevée. Leur fort coefficient de sorption au carbone organique (K_{oc}) leur confère une excellente affinité pour les sols riches en matières organiques. Cette propriété est décrite par le logarithme du K_{oc} , qui varie de 3,3 pour le chlordécone à 6,67 pour la dieldrine. Ainsi, ces substances ont tendance à persister longtemps dans les sols (plus de 10 ans) qui constituent un milieu d'accumulation privilégié. Peu soluble à pratiquement insoluble dans l'eau (leur solubilité varie de 0,1 à 8 mg/L à 20°C), ce compartiment n'est théoriquement pas un milieu d'accumulation privilégié. Toutefois, les conditions climatiques particulières existant aux Antilles ne permettent pas d'avoir une idée précise quant à leur solubilité réelle dans ces conditions. Par ailleurs, l'érosion des sols engendrée par le ruissellement (important à la saison humide) peut participer à une arrivée massive dans le compartiment aqueux de matières particulaires contaminées par les organochlorés. Leur faible pression de vapeur (3.10^{-7} à 5.10^{-3} mm Hg) est responsable d'une faible volatilité. De plus, ces substances ne sont actuellement plus utilisées par l'homme. Pour cela, les 6 organochlorés étudiés ne participent que de façon négligeable à la contamination de l'air. Enfin, ces substances ont toutes un fort pouvoir bio-accumulatif et une lipophilie marquée, illustrés par un logarithme du coefficient de répartition octanol/eau ($\text{Log}K_{ow}$) supérieur à 3,5 (de 4,14 à 6,2). Ils auront donc tendance à s'accumuler dans les tissus riches en graisses des organismes vivants (tissu adipeux, foie, système nerveux central) et à contaminer la chaîne alimentaire.

Au total, la caractérisation des dangers portera sur les substances organochlorées suivantes : chlordécone, mirex, dieldrine, alpha-HCH, bêta-HCH et gamma-HCH ; pour des expositions chroniques orales.

3. Caractérisation des dangers

Chez l'homme, les données concernant les effets sanitaires liés à une exposition aux substances étudiées (chlordécone, mirex, dieldrine, isomères de l'héxachlorocyclohexane) proviennent généralement d'études de cas d'intoxications accidentelles (exposition aiguë) et d'études épidémiologiques en milieu professionnel (exposition chronique). Les études en population générale sont rares et s'attachent surtout à identifier l'exposition de la population (absence de mise en évidence de relations causales entre une exposition et un effet).

Dans ces études humaines, les niveaux d'exposition ne sont jamais caractérisés directement, ce qui rend leur utilisation impossible pour la construction d'une VTR où la quantification des relations dose-effet et/ou dose-réponse est nécessaire. De plus, les études à long terme sont réalisées chez des individus souvent exposés à de multiples pesticides (travailleurs) et il est difficile d'attribuer un effet sanitaire à une substance particulière. Dans ce cas, pour construire des valeurs toxicologiques de référence, il est nécessaire de disposer de données toxicologiques animales, où les animaux sont exposés spécifiquement aux substances considérées, pour une voie d'exposition donnée et pour une durée d'exposition donnée. Les doses testées, relativement fortes par rapport aux niveaux environnementaux auxquels l'homme est exposé, permettent d'identifier plus aisément des effets caractéristiques liés à ces substances car les signes de toxicité sont manifestes.

L'objectif de ce chapitre est de discuter de la cohérence de l'ensemble des connaissances relatives aux effets sur la santé que les substances sélectionnées sont capables de provoquer chez l'animal et chez l'homme tant sur les effets aigus que chroniques, à la toxicocinétique et à la toxicodynamie, pour des conditions d'expositions orales prolongées. L'analyse de ces cohérences permettra, à terme, de discuter sur la pertinence de l'utilisation de ces données dans un objectif d'évaluation quantitative des risques sanitaires (pertinence d'une transposition de l'animal à l'homme).

Par souci de clarté, pour chacune des substances, est reporté en annexe l'ensemble des informations nécessaires à la caractérisation des dangers. Il s'agit de la description des propriétés physicochimiques de la substance considérée et son devenir dans l'environnement (conditionné par lesdites propriétés), des propriétés toxicocinétiques sur les organismes humains et animaux (absorption, distribution, métabolisme, élimination), de la toxicité de ces substances (effets sanitaires chez l'homme et chez l'animal), et des valeurs toxicologiques de référence (VTR) recensées dans les bases de données. Par ailleurs, pour information, les diverses valeurs guides ou normatives existant pour ces substances dans les milieux de l'environnement ont été ajoutées.

3.1. Analyse de la cohérence des données animales et humaines

3.1.1. Cohérence des effets

3.1.1.1. Toxicité aiguë

Les insecticides organochlorés produisent chez l'homme une stimulation du système nerveux central (SNC), entraînant des agitations, angoisses, désorientations, ataxie et parfois des convulsions. Cette neurotoxicité est souvent responsable de la mort lors d'intoxications massives. A fortes doses et par absorption orale, ils produisent également des nausées et une diarrhée. La période de latence entre la prise du toxique et l'apparition des symptômes varie de quelques minutes à plusieurs heures. Des intoxications au lindane ont provoqué une rhabdomyolyse qui peut être la conséquence de convulsions, ou, très rarement, de troubles sanguins (anémies ou leucopénies d'origine centrale).

Chez l'animal, la toxicité aiguë, après une exposition unique, s'illustre, comme chez l'homme, par une stimulation du système nerveux central, entraînant des agitations et des convulsions pouvant évoluer en coma et à la mort. Sont également recensés, pour des expositions aiguës uniques ou répétées (jusqu'à 14 jours), des effets hépatiques ainsi que des effets sur le développement embryofœtal, pour des doses relativement fortes (de 15 mg/kg pour la dieldrine à 25-30 mg/kg pour les HCH et 125 mg/kg pour le chlordécone). Les études toxicologiques sur le chlordécone mettent également en évidence des effets immunologiques et rénaux (également mis en évidence avec la dieldrine).

Ces différents effets (sur le développement embryofœtal, immunologiques ou rénaux) n'ont pas été mis en évidence chez l'homme. Toutefois, chez l'homme, des expositions de cette importance, illustrées généralement par les cas d'intoxications massives, sont rares et ne se produisent pas forcément sur des populations sensibles ou particulières (comme par exemple la femme enceinte). Certains de ces effets, et particulièrement les effets sur le développement, ne peuvent donc pas être écartés au regard de l'absence de données.

3.1.1.2. Toxicité chronique

La toxicité liée à des expositions à plus long terme (subchroniques ou chroniques) et à des niveaux plus faibles se traduit par un certain nombre d'effets sanitaires, non retrouvés pour l'ensemble des six organochlorés étudiés (chlordécone, mirex, dieldrine, isomères alpha, bêta, gamma du HCH). Par ailleurs, la qualité des données de la littérature est hétérogène en fonction de la substance étudiée.

- Chlordécone

Peu d'études épidémiologiques ont investigué les effets du chlordécone sur la santé humaine. L'ensemble des observations a été fait en milieu professionnel (fabrication du chlordécone) chez des travailleurs exposés principalement par voie respiratoire et cutanée, sans pouvoir écarter la voie orale en raison d'un contexte d'hygiène défavorable. Les effets neurotoxiques qui ont été rapportés (tremblements, anxiété, nervosité) font penser que les expositions étaient plutôt élevées (effets similaires aux cas d'intoxications aiguës), mais aucune de ces expositions externes n'a été caractérisée. Les mesures d'indicateurs biologiques montrent que des tremblements ont été observés pour des travailleurs présentant une concentration sanguine de chlordécone supérieure à 2 mg/L. Ont également été mis en évidence des effets hépatotoxiques (hépatomégalie, augmentation de l'activité enzymatique des microsomes, prolifération du réticulum endoplasmique lisse) sans que ces effets soient reliés à une quelconque concentration, ainsi que des effets sur la spermatogenèse pour des concentrations sanguines de chlordécone supérieure à 1 mg/L (oligospermie et diminution de la mobilité des spermatozoïdes).

Chez les rongeurs (rat et souris), les LOAEL (doses minimales pour lesquelles un effet est observé dans les expérimentations animales, « lowest observed adverse effect level » en anglais) varient de 0,05 à environ 10 mg/kg/j. Le chlordécone entraîne chez les animaux exposés certains changements au niveau du foie, pouvant être considérés comme adaptatifs. Ils ont été mis en évidence histologiquement (gonflement des cytoplasmes) pour les doses les plus faibles, à 0,05 mg/kg/j et certains d'entre eux sont également retrouvés chez l'homme (modification de certaines enzymes hépatiques). Une toxicité sur les organes reproducteurs mâles et femelles a été mise en évidence entre 0,83 et 1,3 mg/kg/j, et notamment une diminution de la mobilité et de la viabilité des spermatozoïdes chez le mâle. Pour des doses du même ordre de grandeur, le chlordécone est neurotoxique et néphrotoxique chez le rongeur (tremblements de 0,4 à 1,25 mg/kg/j et protéinurie à 0,25 mg/kg/j). Toutefois, si les effets neurologiques ont été mis en évidence dans une cohorte de travailleurs, aucun effet rénal n'a été rapporté. Il semblerait que le chien soit moins sensible que le rongeur à une éventuelle néphrotoxicité (pas d'effet pour une dose de 0,625 mg/kg/j).

Concernant les effets cancérigènes, aucune étude n'a été concluante chez l'homme [ATSDR, 1995]. Chez le rongeur (rat et souris), le chlordécone est cancérigène, par induction de carcinomes hépatiques. L'IARC a classé (puis réévalué) cette substance en 1979 (puis en 1987) dans le groupe 2B (cancérigène possible chez l'homme).

Bien que les effets liés à une exposition aiguë soient de même nature chez le rongeur et chez l'homme, la cohérence des effets n'est pas entièrement retrouvée pour des expositions chroniques puisque l'effet sur le rein retrouvé chez le rongeur n'a pas été identifié chez l'homme. Toutefois, certains effets sur le foie (légers) et sur la reproduction (altération de la production des spermatozoïdes chez l'homme) sont identifiés pour les deux espèces.

- Mirex

Il n'existe aucune donnée épidémiologique spécifique au mirex.

Les données chez le rongeur montrent plusieurs types de toxicité relativement similaires au chlordécone. C'est le cas des effets hépatiques, qui sont bien caractérisés. Les LOAEL sont de l'ordre de 0,7 mg/kg/j (pour une exposition de 2 ans). Une toxicité rénale a également été mise en évidence pour des doses bien plus élevées (de 2 à 20,7 mg/kg/j pour une exposition de 2 ans). Une reprotoxicité similaire à celle du chlordécone, mais avec une altération de la fertilité chez la femelle, est décrite pour des expositions chez le rongeur de 0,25 à 2 mg/kg/j, du même ordre de grandeur que pour le chlordécone. La neurotoxicité n'est pas observée de façon évidente.

Enfin, le mirex a été trouvé cancérigène dans quelques études chez le rat et la souris (hépatomes et nodules néoplasiques dans le foie notamment). L'IARC a classé le mirex dans le groupe 2B (cancérigène possible chez l'homme) en 1987.

L'absence de données humaines ne permet pas de discuter d'une éventuelle cohérence avec les données animales.

- Dieldrine

Les principaux effets de la dieldrine chez l'homme concernent des effets neurologiques (augmentation significative des troubles mentaux). D'autres effets sur le foie (augmentations légères de certaines enzymes hépatiques dans le sang), le rein et le sang (anémie hémolytique) ont parfois été mis en évidence.

Chez les rongeurs, la dieldrine est la molécule qui possède les indices de toxicité les plus faibles. Des effets neurologiques ont été identifiés pour une exposition de 0,016 mg/kg/j pendant 2 ans. Par ailleurs, chez l'animal, le foie est considéré comme un organe cible de la toxicité chronique de la dieldrine. Une hépatomégalie a été observée pour des doses très faibles, de l'ordre de 0,005 mg/kg/j pendant 2 ans. Une diminution de la fertilité a également été observée dans certaines études animales à des doses de 0,63 et 0,125 mg/kg/j administrées par voie orale chez le mâle ou la femelle. Une diminution de la survie post natale après une exposition de la mère (exposition du fœtus indirecte, in utero) a été observée dans une étude pour 0,65 mg/kg/j pendant 74 jours.

Les résultats des études épidémiologiques ayant investigué la mortalité par cancer chez l'homme sont équivoques. De plus, les travailleurs étaient exposés à un ensemble de molécules (aldrine, dieldrine, dibromochloropropane et certains organophosphorés). Il est donc impossible d'incriminer la dieldrine seule dans la formation des cancers. Deux études épidémiologiques danoises ont mis en évidence une association entre le risque de cancer du sein dans des cohortes de femmes et l'exposition à la dieldrine [Høyer *et al.* 1998, 2000]. L'une des études [Høyer *et al.* 2000] a montré que des concentrations sanguines de dieldrine supérieures à 57,6 ng/g (quartile supérieur de la distribution) avaient une influence nocive significative sur la survie et le cancer du sein par rapport aux concentrations sanguines inférieures à 12 ng/g (quartile inférieur de la distribution) (RR=2,78, IC95 % : 1,38-5,59, p trend<0.01).

La dieldrine est cancérogène chez la souris au niveau du foie (carcinomes hépatiques). Il semblerait que cet effet soit spécifique à la souris. L'IARC a classé cette molécule dans le groupe 3 (inclassable), considérant que les données de cancérogenèse chez la souris ne sont pas pertinentes chez l'homme. Cependant, l'US EPA l'a classée en B2 (probablement cancérogène pour l'homme), sur la base des études positives chez la souris et de sa structure moléculaire et conformationnelle proche de molécules classées dans le groupe B2 (aldrine, chlordane et heptachlore).

Concernant les effets non cancérogènes, les résultats des observations humaines et animales convergent. En revanche, si la dieldrine est cancérogène chez l'animal et l'homme, les localisations des tumeurs sont différentes.

- Isomères du HCH

Les données épidémiologiques concernent principalement des expositions au gamma-HCH ou au HCH technique (mélange d'isomères dans les proportions 14-15 % d'isomère gamma, 65-70 % d'isomère alpha, 7-10 % d'isomère bêta et 10 % d'autres isomères). Les principaux effets identifiés sont hépatiques (augmentation de la concentration sanguine de certaines enzymes hépatiques pouvant traduire une altération des hépatocytes), immunologiques (augmentation de la concentration des immunoglobulines M), endocriniens (des altérations des niveaux d'hormones sexuelles ont été identifiées sans que les capacités de reproduction aient été investiguées).

Chez le rongeur, le système nerveux central est une des cibles bien identifiées de la toxicité des isomères du HCH. Toutefois, les LOAEL les plus bas identifiés dans la littérature pour cet effet restent de l'ordre de 10 mg/kg/j (pour des convulsions). Par ailleurs, l'exposition aux isomères du HCH en mélange ou séparés conduit à une toxicité hépatique plus ou moins sévère. Les LOAEL chroniques les plus bas respectifs de l'alpha-HCH, du bêta-HCH et du gamma-HCH ont été mis en évidence chez le rat à 3,5-4 mg/kg/j pendant 2 ans (dégénérescences graisseuses et des nécroses), 0,18-0,2 mg/kg/j pendant 3 mois (hyalinisation des cellules centrilobulaires) et 1,8 mg/kg/j pendant 1 mois (augmentation de la peroxydation lipidique et du niveau des cytochromes P-450).

Par ailleurs, des effets rénaux et hématologiques ont été mis en évidence pour le gamma-HCH et le HCH technique, non rapportés chez l'homme et pour des doses plus fortes (2 à 20 mg/kg/j pour une augmentation du poids du rein et une inflammation ainsi qu'une glycosurie, et 22-25 mg/kg/j pour une diminution du nombre de leucocytes, érythrocytes et de la concentration en hémoglobine). De même, les études animales sur la reproduction montrent des effets histologiques au niveau des testicules et de l'utérus chez le rat et le lapin pour l'ensemble des HCH pour des expositions minimales de l'ordre de 0,8 à 1 mg/kg/j sur 3 mois. La réponse immunologique (production d'anticorps) semble être diminuée (immunosuppression) chez plusieurs espèces animales (rat, souris, lapin) après une exposition subchronique au gamma-HCH. Les effets apparaissent pour des doses plus faibles et un LOAEL de 0,012 mg/kg/j a été identifié.

Pour les cancers, chez l'homme, l'exposition à diverses molécules organochlorées, dont le lindane, comme facteurs de risque des lymphomes non hodgkinien, des cancers de la prostate et des cancers du sein, est particulièrement étudiée mais les résultats sont toujours équivoques [ATSDR, 1999]. Ces études ne permettent généralement pas de conclure sur l'incrimination de telle ou telle molécule organochlorée ni sur la réalité d'une relation causale entre l'exposition aux organochlorés et certains

cancers hormonodépendants [Daston *et al.* 1997 ; Cocco, 2002 ; Calle *et al.* 2002]. Chez l'animal, seuls ou en mélange, ils sont cancérigènes par voie orale chez la souris (induction de carcinomes hépatiques). Ainsi, l'IARC a classé les HCH en mélange dans le groupe 2B, comme cancérigènes possibles chez l'homme. L'US EPA a classé le alpha-HCH dans le groupe B2 (probablement cancérigène pour l'homme) et le bêta-HCH dans le groupe C (cancérigène possible pour l'homme) à partir des résultats des données toxicologiques animales et de l'insuffisance des données humaines.

L'analyse de la survenue des effets non cancérigènes montre une cohérence sur les atteintes hépatiques et immunitaires mais une absence de cohérence sur d'autres altérations notamment rénales et hématologiques. Les isomères du HCH sont tous, à des degrés divers, cancérigènes chez l'animal et chez l'homme, mais les localisations des tumeurs sont différentes.

3.1.2. Cohérence de la toxicocinétique

La toxicocinétique étudie le comportement de l'organisme sur la substance. En d'autres termes, elle étudie l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de la substance en fonction du temps, et tient compte des différences de quantité de composés parents ou de métabolites actifs arrivant à la cible. Les insecticides organochlorés sont des molécules très lipophiles pouvant être absorbées, chez l'homme ou chez l'animal, par toutes les voies. Leur métabolisme et leur distribution sont différents selon leur famille chimique et selon l'espèce considérée. Tous les organochlorés s'accumulent dans les tissus riches en graisses des organismes vivants (tissu adipeux, foie, système nerveux central) et sont lentement éliminés lorsque toute exposition cesse. Ils passent dans le lait, franchissent la barrière placentaire et peuvent être, par cette route, retrouvés chez le fœtus et le nourrisson allaité. La concentration d'organochlorés dans le sang semble être en équilibre avec la quantité stockée dans les autres tissus. La détermination de leur concentration plasmatique permet ainsi d'apprécier leur charge corporelle.

Ces constatations nécessitent d'étudier la cohérence, pour les organochlorés sélectionnés, des données de toxicocinétique, chez l'animal et l'homme, relatives notamment à leur métabolisme et à leur distribution dans les organismes.

3.1.2.1. Le chlordécone

Le chlordécone se distribue largement dans l'organisme. Les études *in vitro* et *in vivo* montrent qu'il se lie préférentiellement à l'albumine et aux lipoprotéines de haut poids moléculaire (HDL), chez l'animal comme chez l'homme. Cette distribution particulière est responsable de son accumulation privilégiée dans le foie (ratio concentration hépatique/ sanguine =15). Le chlordécone est métabolisé en chlordécol (dérivé alcool) par une enzyme hépatique, la chlordécone réductase, spécifique de certaines espèces. Ce métabolisme est aujourd'hui retrouvé chez l'homme, le porc et la gerbille mais pas chez le rat, le hamster et le cochon d'inde. Le chlordécone n'est pas retrouvé dans le plasma. La présence de chlordécol dans la bile, mais pas dans le plasma, suggère que ce composé est formé et conjugué dans le foie et directement excrété dans la bile. Il est ensuite glucuronoconjugué (conjugaison avec l'acide glucuronique endogène) dans de faibles proportions (9 %) alors que 72 % sont retrouvés sous forme non conjuguée dans la bile [ATSDR, 1995]. Toujours chez l'homme, la demi-vie sanguine est de 165 jours (\pm 27 jours). Dans les graisses, la clairance est estimée à 125 jours. Il n'existe pas aujourd'hui de modèles physiologiques pharmacologiques permettant de transposer les données animales à l'homme.

Ces constatations vont dans le sens d'une faible cohérence entre les données toxicocinétiques du chlordécone chez certaines espèces, dont le rat fait partie, par rapport à l'homme. En effet, elles suggèrent que l'homme pourrait être moins sensible que le rat à la toxicité de cette molécule, du fait d'une transformation hépatique en un métabolite dont la toxicité ne semble pas être décuplée.

3.1.2.2. Mirex

Le mirex se distribue dans l'ensemble de l'organisme, et particulièrement dans les tissus adipeux. Il semble que le mirex ne soit pas métabolisé dans les organismes vivants étudiés (principalement homme et rongeurs). Par marquage radioactif, le mirex est retrouvé tel quel dans le plasma, les tissus adipeux et les fèces. La transformation du mirex en chlordécone *in vivo* a été étudiée mais jamais montrée. Il n'existe pas, pour le mirex, de modèles physiologiques pharmacocinétiques proposés. L'absence de métabolisme suggère que seul le mirex est responsable de la toxicité observée.

Les rares données disponibles réduisent les possibilités d'analyse de la cohérence de la toxicocinétique. L'absence de métabolisation tant chez l'animal que chez l'homme est cependant à souligner.

3.1.2.3. Dieldrine

Contrairement au chlordécone, la dieldrine se lie préférentiellement aux lipoprotéines de faible poids moléculaire (VLDL et LDL). De ce fait, elle se distribue dans l'ensemble de l'organisme (après passage par la veine porte), puis se redistribue principalement au bout de quelques heures dans les tissus adipeux. Il n'existe pas de données sur le métabolisme humain de la dieldrine. Chez le rat, deux voies de transformation sont proposées. La première, faisant intervenir une oxydation par les cytochromes (système des mono-oxygénases hépatiques), conduit à la 9-hydroxydieldrine ; la seconde, après ouverture de l'époxyde par une époxyde hydratase, conduit à la 6,7-trans-dihydroxydihydroaldrine, qui a également été isolée chez le lapin, la souris et le singe. La 9-hydroxydieldrine est glucuronoconjuguée et éliminée par la bile. Chez le rat, un dernier métabolite, la pentachlorocétone, formée par réarrangement moléculaire, a été retrouvée dans les urines. Le métabolisme semble être similaire pour l'ensemble des espèces animales étudiées, mais les taux de métabolisation sont variables d'une espèce à l'autre. Il n'existe pas actuellement de modèle pharmacocinétique physiologique pour la dieldrine.

L'absence de données chez l'homme empêche de statuer sur la cohérence des métabolismes entre l'animal et l'homme.

3.1.2.4. Isomères du HCH

L'ensemble des isomères du HCH se distribue dans tout l'organisme avec une accumulation particulière dans le foie, le cerveau, les tissus adipeux et le lait maternel. Chez la femelle gestante, le gamma-HCH traverse la barrière placentaire et est retrouvé en grande partie dans le fœtus. Les ratios de concentrations des isomères alpha, bêta et gamma en fonction des organes où ils s'accumulent sont différents (par exemple, le gamma-HCH est retrouvé en plus grande proportion dans les tissus adipeux, le bêta-HCH traverse moins facilement la barrière méningée...).

Chez l'homme, les métabolites urinaires du gamma-HCH sont principalement les chlorophénols (pour plus de 50 %). Des études in vitro sur le foie humain ont montré que des réactions de déchloration, déhydrochloration et déshydrogénation avaient lieu dans les microsomes, conduisant à l'héxa- et au pentachlorocyclohexène, aux pentachlorobenzène, 2,4,6-trichlorophénol et 2,3,4,6-tétrachlorophénol. Chez le rat, les chlorophénols (tri et tétra) sont également retrouvés comme métabolites des alpha-, bêta- et gamma-HCH et le pentachlorocyclohexène comme métabolite du gamma-HCH.

Ce métabolisme, qui consiste en une détoxification du HCH, fait intervenir les systèmes enzymatiques des mono-oxygénases des cytochromes P450. De ce fait, l'exposition simultanée avec des inducteurs enzymatiques puissants (comme par exemple l'arochlor 1254, étudié en exposition simultanée avec le lindane chez le rat) entraîne une modification du métabolisme (les concentrations de métabolites urinaires du lindane sont dans ce cas multipliées par quatre) dans le sens d'une détoxification plus rapide.

Ainsi, les métabolites identiques retrouvés chez l'homme comme chez le rat indiquent une bonne cohérence interespèces dans le métabolisme des hexachlorocyclohexanes.

3.1.3. Cohérence de la toxicodynamie

La toxicodynamie est le comportement de la substance mère ou de ses métabolites sur l'organisme (à la cible). En d'autres termes, il s'agit du mécanisme d'action cellulaire et/ou biochimique responsable de la toxicité des substances.

D'une manière générale, les mécanismes d'action conduisant à la toxicité des organochlorés ne sont pas tous élucidés. Pour chaque effet, des hypothèses sont proposées pour un ensemble d'organochlorés ou pour une molécule spécifique. Ainsi, ce chapitre est organisé en fonction du type d'effet étudié. Ne seront présentés que les effets pour lesquels un mécanisme d'action a été proposé.

3.1.3.1. Effets sur le système nerveux central

Les organochlorés inhibent la Mg^{2+} -ATPase du système nerveux central (SNC) et la Na^+/K^+ -ATPase, enzymes respectivement associées aux phosphorylations oxydatives et au maintien des concentrations cellulaires faibles en calcium, et au transport des cations au travers des membranes cellulaires. Ce mécanisme d'action serait responsable de leur neurotoxicité. Par ailleurs, certaines études expérimentales indiquent que le lindane et le chlordécone agiraient au niveau des récepteurs du GABA (acide gamma-aminobutyrique), empêchant l'action inhibitrice de ce neurotransmetteur sur les neurones (le GABA est un neurotransmetteur dont le rôle est complexe. Il aurait une action anxiolytique, myorelaxante et anticonvulsivante).

Les mécanismes d'action ne sont pas totalement élucidés mais l'observation d'effets neurologiques chez l'homme comme chez l'animal suggère une cohérence interespèces dans la toxicodynamie.

3.1.3.2. Effets sur le foie

Etant tous des inducteurs enzymatiques plus ou moins puissants, ils entraînent une prolifération microsomale essentiellement hépatique avec stimulation du système des mono-oxygénases (cytochromes P450). Ils amplifient donc leur propre métabolisme. Ce mécanisme d'action est en partie responsable de la toxicité sur le foie, commune à tous les organochlorés étudiés, plus clairement montrée dans les expérimentations animales que chez l'homme (le foie est souvent un des principaux organes cibles de la toxicité chronique des organochlorés chez les rongeurs). Les systèmes enzymatiques des cytochromes P-450 sont retrouvés dans tous les organismes et l'induction enzymatique peut donc se produire aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

L'analyse de ces données semble aller dans le sens d'une cohérence entre l'animal et l'homme.

3.1.3.3. Effets sur la reproduction

La question d'une éventuelle altération des fonctions endocriniennes par les molécules organochlorées est actuellement soulevée. La mise en évidence de propriétés estrogéniques ou anti-estrogéniques pour le chlordécone, le lindane ou la dieldrine, rend possible leur implication dans différents effets sanitaires liés à une perturbation de l'équilibre hormonal chez l'homme ou chez la femme [Cocco 2002]. Le lindane et la dieldrine se lient, *in vitro*, aux récepteurs androgéniques du rat, inhibant ainsi la liaison de la [3H]5 α -dihydroxytestostérone (DHT). Le chlordécone se lie préférentiellement aux récepteurs de la progestérone. Par ailleurs, l'incubation de cellules cancéreuses humaines (MCF-7) en présence de bêta-HCH produit des effets similaires à ceux engendrés par l'estradiol (augmentation de la concentration des récepteurs à la progestérone dans le cytosol, redistribution des récepteurs aux estrogènes du cytosol au noyau), mais d'intensité plus faible [Coosen et Velsen, 1989].

Certains effets sur la reproduction seraient dus à des mécanismes indirects (pas de liaison aux récepteurs hormonaux). Par exemple, l'activation des enzymes hépatiques par le mirex et le chlordécone chez le rongeur peut entraîner une augmentation du métabolisme de l'œstradiol (hydroxylation).

Il est difficile de conclure sur la cohérence de toxicodynamie au vu de ces seules informations. Les études chez l'homme qui ont mis en évidence ce type d'effets, et particulièrement pour le chlordécone, n'ont pas proposé de mécanisme d'action spécifique.

3.1.3.4. Effets cancérigènes

Peu de tests de génotoxicité ont été réalisés sur la dieldrine, le chlordécone et le mirex. Pour le chlordécone et la dieldrine, les tests de mutation génique ne sont pas concluants. Aucun test de génotoxicité n'a été réalisé avec le mirex. Il semblerait cependant que ces substances aient un mécanisme d'action épigénétique, agissant comme promoteurs. L'action promotrice sur le développement de tumeurs hépatiques pourrait être liée à l'induction de la protéine kinase C qui joue un rôle majeur dans la transduction des signaux cellulaires. En effet, les perturbations de la régulation, facilitées par les altérations tissulaires et cellulaires hépatiques, peuvent altérer la communication cellulaire, ce qui se traduit par une perturbation du transfert des médiateurs contrôlant le cycle de vie des cellules initiées. Celles-ci prolifèrent sous l'action d'hormones de croissance et échappent à la communication intercellulaire.

Les isomères du HCH pourraient avoir un potentiel génotoxique (augmentation de la fréquence de polyploïdie, induction de mutations dominantes létales ou clastogénicité *in vitro*). Ce potentiel pourrait être lié à la présence d'un métabolite toxique, le pentachlorocyclohexène.

Aucun mécanisme de cancérogenèse n'est proposé chez l'homme, ce qui ne permet pas de conclure sur une éventuelle cohérence de toxicodynamie entre l'animal et l'homme.

3.1.4. Bilan de la cohérence animal/homme

Le tableau suivant permet de visualiser l'ensemble des cohérences analysées pour les organochlorés concernés.

	Cohérence des effets		Cohérence toxicocinétique	Cohérence toxicodynamique
	Cancer	Non cancer		
Chlordécone	-	+/-	+/-	+/-
Mirex	-	-	-	-
Dieldrine	-	+	?	+/-
HCH (isomères)	-	+/-	?	+/-

Seule les données disponibles sur le chlordécone sont assez riches pour permettre de considérer une bonne cohérence entre ce qui est observé chez l'animal et chez l'homme. Ainsi, on pourra accorder une certaine confiance aux éventuelles transpositions à envisager. En revanche, pour les trois autres composés, cette cohérence est nettement moins probante, voire absente, conduisant, au cas où des transpositions seraient à envisager, de les réaliser sous la double hypothèse que les effets sont les mêmes quelle que soit l'espèce considérée, et que l'homme est l'espèce la plus sensible (hypothèse conservatrice).

3.2. Analyse et choix des VTR

La littérature rapporte que les données animales sont la source principale de données toxicologiques pertinentes pour une évaluation des risques sanitaires. En effet, les études humaines, peu nombreuses, mettent très rarement en évidence des liens clairs entre les expositions spécifiques aux six organochlorés étudiés et d'éventuels effets bien identifiés (le chlordécone serait la seule substance pour laquelle on aurait mis en évidence une altération de la production de spermatozoïdes chez les travailleurs y étant spécifiquement exposés), et ne mettent pas en évidence de relations dose-réponse. Ainsi, l'objectif de ce chapitre est de discuter la construction des valeurs toxicologiques présentées en annexe 6 pour faire un choix, dans la mesure du possible, sur les VTR les plus pertinentes à utiliser dans le cadre de cette EQRS.

Les valeurs toxicologiques de référence notées VTR ont été recherchées, pour l'ensemble des substances étudiées, dans les six bases de données décrites en annexe 6 (ATSDR, US EPA, OEHHA, RIVM, Health Canada et OMS). Au final, Health Canada ne propose aucune VTR pour l'ensemble des substances étudiées. Le choix des VTR utiles à l'EQRS dépend principalement de l'objectif de celle-ci. Plusieurs critères interviennent, tenant compte principalement de la qualité des données sur lesquelles est construite la VTR et la confiance que l'on peut avoir dans cette VTR, notamment sur les cohérences analysées précédemment. Généralement, plusieurs critères sont retenus par les évaluateurs de risque, classés ci-dessous par priorité :

- 1) - La transparence dans la construction de la VTR,
 - la qualité des données,
 - l'adéquation des voies et durées d'exposition entre les études servant à la construction de la VTR et le contexte d'exposition de la population.
- 2) - La date d'élaboration ou de révision de la VTR,
 - la préférence des données humaines sur animales (à qualité égale),
 - la cohérence entre les données animales et humaines.
- 3) Enfin, pour ces deux séries de critères égales, la valeur la plus conservatrice pour la santé humaine peut être utilisée pour respecter le principe de prudence.

3.2.1. Chlordécone

3.2.1.1. Effets non cancérigènes

L'unique VTR à seuil proposée, de 5.10^{-4} mg/kg/j (ATSDR, 1995), a été construite à partir de l'effet critique observé chez le rongeur (effet rénal). Le facteur d'incertitude tenant compte de la transposition inter et intra espèces est maximal (100). L'utilisation de l'effet apparaissant aux plus faibles doses chez le rat (espèce sensible) est une approche conservatrice, respectant le principe de prudence.

L'analyse de cette VTR respecte les critères de sélection établis ; elle peut donc être retenue.

3.2.1.2. Effets cancérogènes

L'IARC a classé le chlordécone comme cancérogène possible pour l'homme (groupe 2B). D'après les informations sur la toxicodynamie et les résultats des tests de génotoxicité, il semblerait que le chlordécone ne soit pas génotoxique. Toutefois, il existe une VTR sans seuil proposée par l'OEHHA, illustrée par un excès de risque unitaire (ERU) de $1,6 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ (1992). L'analyse du contexte révèle que cette VTR a été fixée dans le cadre de l'application d'une loi californienne sur l'eau de boisson, dans le but de protéger la santé de la population et qui visait spécifiquement un certain nombre de substances cancérogènes et toxiques sur la reproduction et le développement. L'objectif était de fixer des « niveaux sans risque significatif » (« no significant risk level » ou NSRL) dans l'eau de boisson pouvant être utilisés comme des normes. Ont été considérées, l'ensemble des substances classées cancérogènes (possible, probable et certain) ainsi que celles pour lesquelles les études de toxicité sur la reproduction s'étaient révélées positives. Cet ERU a donc servi à la construction d'un NSRL de $0,04 \mu\text{g}/\text{jour}$ dans l'eau de boisson, considérant un risque non significatif de 10^{-5} . Cependant, les effets cancérogènes observés chez l'animal sont différents de ceux mis en évidence chez l'homme.

Cette absence de cohérence rend fragile le choix de cette VTR, qu'il est préférable de récuser.

3.2.2. Mirex

3.2.2.1. Effets non cancérogènes

L'US EPA propose une VTR pour les effets non cancérogènes du mirex de $2 \cdot 10^{-4} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ (1992) provenant de l'analyse des données animales et considérant les effets apparaissant aux plus faibles doses testées (hyperplasie parathyroïdienne, néphropathie et hyperplasie médullaire, amas graisseux dans le foie, cytomégalie et nécrose hépatiques). L'US EPA a appliqué au NOAEL retenu ($0,07 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$) un facteur d'incertitude de 300, composé de la valeur maximale conseillée pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité humaine, et supplémenté d'un facteur 3 lié au manque de données toxicologiques. Le niveau de confiance accordé à cette VTR est important. L'étude toxicologique a été réalisée dans de bonnes conditions (nombre d'animaux suffisant, observations nombreuses). Bien qu'il n'y ait pas de données toxicologiques sur plusieurs générations (pris en compte lors de l'application des facteurs d'incertitude), la base de données est riche et de bonne qualité.

L'ATSDR propose une VTR, légèrement supérieure à celle de l'US EPA, de $8 \cdot 10^{-4} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ (1995). Cette VTR est issue de la même étude toxicologique. Le NOAEL utilisé de $0,075 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ est identique à celui retenu par l'US EPA. La faible différence provient de l'utilisation par l'ATSDR de la moyenne des NOAEL reportés pour les mâles et les femelles (respectivement $0,07$ et $0,08 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$), alors que l'US EPA utilise le plus faible NOAEL observé chez les mâles. Toutefois, la différence est négligeable et n'influence pas le résultat final. La différence observée sur la valeur numérique de la VTR est liée à l'utilisation d'un facteur d'incertitude en moins par l'ATSDR qui considère que les données toxicologiques sont suffisantes.

Les VTR répondant chacune à l'ensemble des critères élaborés *a priori*, le choix se porte sur la valeur la plus conservatrice, soit $2 \cdot 10^{-4} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$.

3.2.2.2. Effets cancérogènes

L'IARC a classé le mirex comme cancérogène possible pour l'homme (groupe 2B). Il existe une VTR sans seuil proposée par l'OEHHA, illustrée par un excès de risque unitaire (ERU) de $1,8 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ (1992). L'analyse du contexte révèle que cette VTR a été fixée dans le même cadre réglementaire que celle du chlordécone, afin de fixer un « niveau sans risque significatif » (« no significant risk level » ou NSRL) dans l'eau de boisson. Cet ERU a donc servi à la construction d'un NSRL de $0,04 \mu\text{g}/\text{jour}$ dans l'eau de boisson, considérant un risque non significatif de 10^{-5} .

Compte tenu de la similarité de structure entre le chlordécone et le mirex, et de leur toxicité proche, il est également préférable de ne pas retenir cette VTR pour quantifier les risques encourus.

3.2.3. Dieldrine

3.2.3.1. Effets non cancérogènes

Les VTR de l'US EPA et de l'ATSDR, de $5 \cdot 10^{-5} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ (1990, 2000), sont fondées sur des données animales. Une analyse bibliographique a montré que le foie était l'organe cible le plus sensible lors

d'expositions chroniques à la dieldrine chez plusieurs espèces animales. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué au NOAEL de 0,005 mg/kg/j identifié (valeurs maximales pour la transposition interspèce et la variabilité humaine). D'autres données toxicologiques viennent conforter cette VTR (une étude réalisée chez le chien par ingestion de nourriture pendant 2 ans a identifié un NOEL à 0,005 mg/kg/j et un LOAEL à 0,05 mg/kg/j pour une augmentation du poids du foie, une augmentation de la phosphatase alcaline (PAL) plasmatique, et une diminution de la teneur protéique sérique ; une étude humaine chez des volontaires ayant absorbé par ingestion 0,003 mg/kg/j de dieldrine pendant 18 mois n'a pas montré d'effets sanitaires (Hunter & Robinson, 1967)). Toutefois, l'US EPA accorde un niveau de confiance moyen à la construction de cette VTR car l'étude toxicologique utilisée est ancienne (1969) et ne présente pas l'ensemble des relations dose-effet.

Le **JMPR (OMS)** propose une VTR de **1.10⁻⁴ mg/kg/j (1966)**, toujours à partir de données animales mettant en évidence une hépatotoxicité modérée. L'étude, différente de la précédente, n'a identifié qu'un LOAEL. Un facteur d'incertitude de 250 a été appliqué (transposition de l'animal à l'homme, variabilité humaine et utilisation d'un LOAEL). La valeur du facteur d'incertitude appliqué pour l'utilisation d'un LOAEL de 2,5 n'est pas explicitée (on utilise fréquemment pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL une valeur de 3 ou de 10 si la base de données toxicologiques est incomplète et que l'on veut être conservateur). Le **RIVM** a utilisé les données du JMPR pour proposer une VTR de **1.10⁻⁴ mg/kg/j (2001)**. Toutefois, le RIVM considère que cette VTR s'applique aux expositions chroniques à l'aldrine et à la dieldrine. En effet, l'aldrine se transforme rapidement après absorption, dans l'organisme, en dieldrine. Il peut donc être pertinent de cumuler les expositions à l'aldrine et à la dieldrine pour caractériser les risques d'effets hépatiques.

Parmi l'ensemble de ces VTR, seule celle proposée par l'ATSDR répond à l'ensemble des critères élaborés et dispose notamment d'une transparence dans sa construction. C'est donc cette VTR qui est retenue.

3.2.3.2. Effets cancérogènes

L'IARC considère que la dieldrine est inclassable quant à sa cancérogénicité (groupe 3). En revanche, l'US EPA a classé la dieldrine dans le groupe B2 (probablement cancérogène pour l'homme). Les études ayant investigué la cancérogénicité de la dieldrine chez l'homme s'intéressent particulièrement aux cancers du foie et du sein. Les résultats sont très contrastés et les expositions peu caractérisées.

Chez l'animal, les études toxicologiques mettent en évidence une augmentation statistiquement significative des cancers hépatiques (notamment les carcinomes hépatiques) chez plusieurs souches de souris. Les études chez d'autres espèces animales ne sont pas concluantes, ce qui pourrait indiquer une sensibilité particulière pour la souris, ainsi qu'un mécanisme d'action non génotoxique (pas d'atteinte de l'ADN mais promotion par expansion clonale des cellules hépatiques spontanément initiées, mécanisme d'action lié aux communications intercellulaires). Dans ce cas, les valeurs toxicologiques de référence construites pour les effets non cancérogènes, supposant l'existence d'un seuil, pourraient être applicables également aux effets cancérogènes puisqu'elles ont été construites à partir des effets apparaissant aux plus faibles doses testées chez l'animal.

Toutefois, l'**US EPA** a construit une VTR sans seuil pour les effets cancérogènes de la dieldrine et propose un excès de risque unitaire (ERU) de **1,6.10⁻² (µg/kg/j)⁻¹ (1993)**. La valeur obtenue correspond à la probabilité supplémentaire, par rapport à un individu non exposé, qu'un individu développe un cancer s'il est exposé par voie orale pendant sa vie entière à 1 µg/kg/j de dieldrine.

Malgré une absence de consensus sur le mécanisme d'action de la dieldrine et notamment concernant la présence ou l'absence de seuil pour l'apparition de cancers, la VTR construite par l'US EPA répond aux critères élaborés et peut donc être retenue.

3.2.4. Isomères du HCH

3.2.4.1. Effets non cancérogènes

Alpha-HCH

L'ATSDR propose une VTR de **8.10⁻³ mg/kg/j (1999)**, fondée sur des données animales et considérant une légère toxicité hépatique apparaissant pour de faibles doses. Le facteur d'incertitude de 100 illustre le peu d'informations toxicocinétiques et dynamiques disponibles.

Le **RIVM** propose une VTR de **1.10⁻³ mg/kg/j (1991)**, réévaluée en 2001, fondée sur une étude toxicologique animale différente de la précédente. Les effets considérés comprennent, en plus des effets

hépatiques, une leucocytopenie. Le facteur d'incertitude maximal a été appliqué pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité humaine.

L'analyse de ces deux VTR montre que celle proposée par l'ATSDR répond mieux aux critères élaborés, notamment en ce qui concerne les explications fournies pour sa construction. C'est cette valeur qui est retenue.

Béta-HCH

L'ATSDR ne propose qu'une VTR pour une exposition intermédiaire (15 à 365 jours) de **6.10⁻⁴ mg/kg/j (1999)**, fondée sur des données animales. Seul un LOAEL est identifié pour de légères altérations microscopiques hépatiques. Les facteurs d'incertitude tenant compte de la transposition animal/homme et de la variabilité humaine sont maximaux. Un facteur supplémentaire de 3 est utilisé en raison de l'absence de NOAEL.

La VTR chronique du RIVM, de **2.10⁻⁵ mg/kg/j (1991)**, réévaluée en 2001, est également fondée sur des données animales. Toutefois, les auteurs ne précisent pas le protocole expérimental de ces études. Il s'agit d'études sur la reproduction et l'effet mis en évidence était une infertilité. Le facteur d'incertitude de 1000 illustre la grande incertitude inhérente à cette VTR.

Aucune des deux VTR ne peut être retenue, celle de l'ATSDR n'étant pas construite pour répondre à une exposition chronique et celle du RIVM manquant de transparence.

Gamma-HCH

L'ATSDR ne propose qu'une VTR intermédiaire de **1.10⁻⁵ mg/kg/j (1999)**, fondée sur une étude animale où des souris ont été exposées au gamma-HCH à 97 % (effets immunologiques). Cette étude peut être considérée comme chronique dans la mesure où les animaux ont été exposés pendant environ 1/10 de leur vie. Le facteur d'incertitude de 1000 illustre l'incertitude inhérente à cette VTR.

Les VTR chroniques de l'OEHHA et du RIVM, respectivement de **1.10⁻⁵ mg/kg/j (1999)** et **4.10⁻⁵ mg/kg/j (2001)** sont fondées sur la même étude toxicologique et la même méthode que l'ATSDR. Les valeurs numériques diffèrent légèrement du fait de l'utilisation par le RIVM d'un facteur d'incertitude de 3 au lieu de 10 pour l'utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL.

La VTR chronique de l'US EPA, de **3.10⁻⁴ mg/kg/j (1988)**, s'appuie sur une étude animale antérieure pour laquelle, à l'époque, l'effet critique était hépatique et rénal. Cette VTR n'a pas été révisée depuis 1988. Le facteur d'incertitude de 1000 illustre l'incertitude inhérente à cette VTR.

Le JMPR a construit une VTR temporaire de **1.10⁻³ mg/kg/j (1997)**. Le protocole de l'étude toxicologique n'est pas explicité. Les effets observés dans cette étude étaient principalement des effets hépatiques. Le JMPR n'a pas souhaité fonder la construction d'une VTR sur les effets immunotoxiques car l'étude présentée pour ces effets a utilisé du gamma-HCH à 97 %. Le JMPR considère que ce gamma-HCH n'est pas suffisamment pur et a suggéré d'attendre les résultats de nouvelles études d'immunotoxicité chez la souris.

Seules les VTR de l'OEHHA et du RIVM, de **1.10⁻⁵** et **4.10⁻⁵ mg/kg/j** remplissent les conditions énoncées dans les critères de sélection retenus. La construction de cette VTR est explicite et utilise des données récentes. Le choix peut donc se porter sur la plus conservatrice, celle de **1.10⁻⁵ mg/kg/j**.

3.2.4.2. Effets cancérigènes

Alpha-HCH

L'US EPA a classé le alpha-HCH dans le groupe B2 (probablement cancérigène pour l'homme) et l'IARC l'a classé dans la catégorie 2B (cancérigène possible pour l'homme). Il semblerait que le mécanisme d'action de l'alpha-HCH soit de nature génotoxique. C'est pourquoi les VTR présentées sont construites à partir de l'hypothèse d'absence de seuil de toxicité.

L'excès de risque unitaire proposé par l'US EPA, de **6,3.10⁻³ (µg/kg/j)⁻¹ (1993)** est construit à l'aide d'un modèle multi-étapes linéarisé, modèle habituellement utilisé. La valeur obtenue correspond à la probabilité supplémentaire, par rapport à un individu non exposé, qu'un individu développe une tumeur hépatique s'il est exposé par voie orale pendant sa vie entière à **1 µg/kg/j** de alpha-HCH.

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de **2,7.10⁻³ (µg/kg/j)⁻¹** mais sa construction n'est pas mentionnée dans la base de données.

Seule la VTR de l'US EPA de **6,3.10⁻³ (µg/kg/j)⁻¹** peut être retenue étant donné que les données fournies par l'OEHHA sur la construction de l'excès de risque unitaire sont manquantes.

Béta-HCH

L'US EPA a classé le béta-HCH dans le groupe C (cancérogène possible pour l'homme). L'IARC l'a classé dans la catégorie 2B (cancérogène possible pour l'homme). Comme pour le alpha-HCH, les VTR présentées sont construites à partir de l'hypothèse d'absence de seuil de toxicité car il est probable que le mécanisme d'action de la cancérogenèse soit génotoxique.

L'excès de risque unitaire proposé par l'US EPA, de $1,8 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g/kg/j})^{-1}$ (1993) est construit à l'aide d'un modèle multi-étapes linéarisé, modèle habituellement utilisé. La valeur obtenue correspond à la probabilité supplémentaire, par rapport à un individu non exposé, qu'un individu développe une tumeur hépatique s'il est exposé par voie orale pendant sa vie entière à $1 \mu\text{g/kg/j}$ de béta-HCH.

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $1,5 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g/kg/j})^{-1}$ mais sa construction n'est pas mentionnée dans la base de données.

Seule la VTR de l'US EPA peut être retenue étant donné que les données fournies par l'OEHHA sur la construction de l'excès de risque unitaire sont manquantes.

Gamma-HCH

L'IARC a classé le gamma-HCH dans la catégorie 2B (cancérogène possible pour l'homme). L'US EPA ne l'a pas classé et ne construit donc pas de VTR pour les effets cancérogènes du gamma-HCH.

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g/kg/j})^{-1}$ (2002). Cet ERU dérive de la modélisation des données expérimentales d'une étude animale de cancérogenèse à l'aide du modèle multi-étapes linéarisé. La valeur obtenue, qui peut être retenue, correspond à la probabilité supplémentaire, par rapport à un individu non exposé, qu'un individu développe une tumeur hépatique s'il est exposé par voie orale pendant sa vie entière à $1 \mu\text{g/kg/j}$ de gamma-HCH.

3.2.5. Bilan de l'analyse des VTR

Les tableaux 2 et 3 récapitulent l'ensemble des informations rassemblées et des choix effectués à l'issue de l'analyse des données concernant les VTR des différentes substances.

4. Conclusion

L'analyse toxicologique menée ici montre toute la difficulté d'opérer des choix tant la transposition des données animales à l'espèce humaine repose sur des hypothèses fragiles. Cependant, les critères d'analyse, sur la cohérence des données et ceux utilisés pour le choix des VTR, ont permis de dégager les conclusions suivantes pour chacun des organochlorés concernés :

- pour le chlordécone, les données toxicologiques sont incomplètes et une caractérisation des risques encourus est envisageable seulement pour la survenue des effets non cancérogènes ;
- pour le mirex, les données toxicologiques sont incomplètes et une caractérisation des risques encourus est envisageable seulement pour la survenue d'effets non cancérogènes ;
- pour la dieldrine, les données toxicologiques sont incomplètes et une caractérisation des risques est possible pour les seuls effets non cancérogènes ;
- pour les isomères du HCH, les données toxicologiques sont complètes et une caractérisation des risques encourus est envisageable soit pour la survenue des effets cancérogènes soit pour la survenue d'effets non cancérogènes.

5. Recommandations

L'analyse toxicologique développée dans ce document révèle l'existence d'un certain nombre de lacunes dans les connaissances et donc de difficultés d'utilisation et d'interprétation des données disponibles. Plus concrètement, aujourd'hui, l'utilisation de données animales pour établir des VTR est une solution incontournable. Il ne faut cependant pas occulter l'importance des incertitudes qui entourent ces VTR et donc les résultats quantifiés des risques encourus par les populations concernées. C'est pourquoi la caractérisation des dangers consiste à analyser les transpositions animales à humaines

en s'appuyant notamment sur l'étude de la cohérence des données disponibles dans les diverses espèces (sur les effets, la toxicocinétique et les mécanismes d'action).

Il ressort de cette analyse toxicologique l'identification de plusieurs axes de réflexions à engager dès que possible.

- Le premier porte sur la possibilité de construire une VTR spécifique aux effets reprotoxiques du chlordécone (altération de la fertilité masculine). En effet, l'existence d'évidences scientifiques chez l'homme et d'une cohérence entre les données humaines et animales pour ces effets lors d'une exposition au chlordécone et la connaissance d'un mécanisme d'action perturbant les fonctions endocriniennes placent cette substance au cœur des préoccupations sanitaires actuelles.
- Le second concerne une analyse approfondie des données de cancérogenèse utilisées pour la construction des VTR sans seuil, proposées pour les effets cancérogènes du chlordécone et de la dieldrine (et dans une moindre mesure du mirex, dont le potentiel d'exposition est plus faible) au vu des connaissances actuelles. Les données toxicologiques relatives au chlordécone et à la dieldrine suggèrent plutôt un mécanisme d'action non génotoxique. S'il est habituellement convenu que les effets cancérogènes épigénétiques ont un seuil de toxicité en l'absence de données prouvant le contraire, il n'existe pas de consensus international pour ces deux VTR et les organismes émettent des hypothèses différentes. Par ailleurs, les mécanismes d'action conduisant aux cancers sont différents en fonction du type de cancer observé (les cancers du foie sont particulièrement bien décrits chez l'animal exposé au chlordécone et à la dieldrine mais ne sont pas observés chez l'homme. Parallèlement, certains cancers hormonodépendants comme le cancer du sein ont été étudiés chez l'homme exposé à la dieldrine mais les résultats sont équivoques). L'utilisation de ces VTR pour calculer un impact sanitaire n'est donc pas fondée scientifiquement et serait plutôt hasardeuse en l'état des connaissances actuelles.
- Enfin, afin de mieux identifier la nature de l'incertitude sur les VTR à seuil, il conviendrait d'étudier précisément les relations dose-effet, à partir des données animales et humaines disponibles. La connaissance de ces relations permettrait de préciser, en fonction des niveaux d'exposition de la population, les types d'effets que l'on pourrait s'attendre à observer dans la population étudiée. En effet, pour l'ensemble des substances, les VTR retenues dans la démarche d'EQRS (tableau 2) sont toutes construites à partir des effets critiques chez l'animal (il s'agit des premiers effets nocifs qui sont observés pour les plus faibles doses testées), protégeant ainsi de tous les autres effets observés pour de plus fortes doses, tout en posant les hypothèses que les effets observés chez l'animal le seront aussi chez l'homme et que l'homme est plus sensible que l'animal. L'incertitude est en partie liée à la transposition de relations dose-effet et d'indices de toxicité de l'animal à l'homme ainsi que de la qualité des données. Les multiples facteurs d'incertitude appliqués aux indices de toxicité expérimentaux sont généralement élevés (valeurs maximales de 10 régulièrement appliquées engendrant un facteur global pouvant atteindre 1000), ce qui traduit les limites des connaissances de toxicodynamie et de toxicocinétique relatives aux substances étudiées, ainsi que la pauvreté ou la mauvaise qualité des données toxicologiques disponibles. L'application de tels facteurs accroît de façon significative l'incertitude qui entoure les VTR tout en augmentant leur caractère conservateur.

Tableau 2. VTR chroniques pouvant être retenues pour une EQRS classique visant à identifier la présence ou l'absence d'un risque dans une population

	Type de VTR (organisme)	Voie exposition	Durée exposition	Espèce/souche	Effets considérés	NOAEL ou LOAEL (mg/kg/j)	UF	Modèle extrapolation	VTR à seuil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$)	VTR sans seuil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) ⁻¹	Date révision	Etude toxicologique
Chlordécone	MRL (ATSDR)	Orale	24 mois	Rat Wistar	Rénaux	0,05	6	-	0,5		6	Larson <i>et al.</i> 1979
Mirex	RfD (USEPA)	Orale	24 mois	Rat F344N	Hépatiques	0,07	300	-	0,2		1992	NTP 1990
Dieldrine	RfD, MRL (USEPA, ATSDR)	Orale	chronique	Rat	Hépatiques	0,005	100	-	0,05		1990, 2000-	Walker <i>et al.</i> 1969
Alpha-HCH	MRL (ATSDR)	Orale	9-14 mois	Rat	Hépatiques	0,8	100		8		1999	Fitzhugh <i>et al.</i> 1950
	ERU (USEPA)	Orale	6 mois	Souris dd mâles	Nodules hépatiques et carcinomes hépatocellulaires			Modèle LMS		0,0063	1993	Ito <i>et al.</i> 1973
Béta-HCH	TDI (RIVM)	Orale	Sub-chronique	Rat	Infertilité	0,02	1000	-	0,02		2001	Slooff & Matthiessen 1988
	ERU (USEPA)	Orale	24 mois	Souris CF1 mâles	Nodules hépatiques et carcinomes hépatocellulaires			Modèle LMS		0,0018	1993	Thorpe & Walker, 1973
Gamma-HCH	RfD (OEHHA)	Orale	6 mois	Souris	Immunologiques	0,012	1000	-	0,01		1999	Meera <i>et al.</i> 1992
	ERU (OEHHA)	Orale	24 mois	Souris CF1 mâles	Tumeurs hépatiques			Modèle LMS		0,0011	2002	Thorpe & Walker, 1973

Tableau 3. VTR chroniques pour lesquelles une analyse approfondie serait à mener en vue d'une utilisation dans une EQRS permettant d'identifier des moyens de gestion sanitaires adéquats

	Type de VTR (organisme)	Voie exposition	Durée exposition	Espèce/souche	Effets considérés	VTR sans seuil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) ⁻¹		Etude toxicologique	
						Modèle extrapolation	Date révision		
→ Analyse de la possibilité de construire une VTR spécifique aux effets reprotoxiques pour une meilleure prise en charge sanitaire (meilleure crédibilité sanitaire)									
Chlordécone	ERU (OEHHA)	Orale	24 mois	Souris B6C3F1 mâles	Tumeurs hépatiques	LMS	0,016	1992	NCI, 1976
Mirex	ERU (OEHHA)	Orale	24 mois	Souris B6C3F1 et B6AKF1	Tumeurs hépatiques	LMS, moyenne géométrique de 4 SF*	0,018	1992	Innes, 1968 ; Innes <i>et al.</i> 1969
Dieldrine	ERU (US EPA)	Orale	24 mois	Rats et souris, plusieurs souches	Carcinomes hépatiques	LMS, moyenne géométrique de 13 SF*	0,016	1993	Davis 1965, Walket <i>et al.</i> 1972, Thorpe et Walker 1973, NCI 1978, Meierhenry <i>et al.</i> 1983

* SF : slope factor, pente de la droite « nombre d'animaux présentant des tumeurs = f(dose) », pour des faibles doses.

Bibliographie

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Mirex & Chlordécone, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Août 1995. 344p.
- ATSDR. Toxicological Profile for Alpha-, Beta-, Gamma-, and Delta-hexachlorocyclohexane, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. July 1999. 274p.
- ATSDR. Toxicological Profile for Aldrin/Dieldrin, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. September 2002. 303p.
- Bellec S, Godard E. Contamination par les produits phytosanitaires organochlorés en Martinique : caractérisation de l'exposition des populations. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Direction de la santé et du développement social de la Martinique. Mars 2002. 38p.
- Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, Savitz DA, Thun MJ. Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin*, 2002;52(5):301-309.
- Cocco P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad Saude Publica* 2002; 18(2):379-402.
- Coosen R. and Velsen FLV. Effects of the beta isomer of Hexachlorocyclohexane on Estrogen Sensitive Human Mammary Tumor Cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1989; 101:310-318.
- Corrigan FM, Wienburg CL, Shore RF, Daniel SE, Mann D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J Toxicol Environ Health A*. 2000; 59(4):229-234.
- Daston GP, Gooch JW, Breslin WJ, Shuey DL, Nikiforov AI, Fico TA, Gorsuch JW. Environmental estrogens and reproductive health: a discussion of the human and environmental data. *Reprod. Toxicol*. 1997; 11(4):465-481.
- Falck F Jr, Ricci A Jr, Wolff MS, Godbold J, Deckers P. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health*. 1992; 47(2):143-146.
- Figa-Talamanca I, Mearelli I, Valente P. Mortality in a cohort of pesticide applicators in an urban setting. *Int J Epidemiol*. 1993; 22(4):674-676.
- Fleming L, Mann J, Bean J, Briggie TH, Sanchez-Ramos J. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol*. 1994; 36(1):100-103.
- Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R, Berkowitz G, Bradlow HL, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinciguerra V, Niguidula N, Ireland K, Santella RM. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11(8):686-697.
- Hoffmann W. Organochlorine compounds : risk of non-Hodgkin's lymphoma and breast cancer? *Arch Environ Health*. 1996; 51(3):189-192.
- Høyer AP, Engholm G. Serum lipids and breast cancer risk: a cohort study of 5,207 Danish women. *Cancer Causes Control*. 1992; 3(5):403-408.
- Høyer AP, Jorgensen T, Rank F, Grandjean P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status : a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer*. 2001; 1(1):8.
- Høyer AP, Gerdes AM, Jorgensen T, Rank F, Hartvig HB. Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-controls study. *Breast Cancer Res Treat*. 2002; 71(1):59-65.
- Laden F, Hankinson SE, Woll MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hunter DJ. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer : an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer*. 2001; 91(4):568-574.
- Mussalo-Rauhamaa H, Hasanen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P. Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer*. 1990; 66(10):2124-2128.
- Shukla VK, Rastogi AN, Adukia TK, Raizada RB, Reddy DC, Singh S. Organochlorine pesticides in carcinoma of the gallbladder : a case-control study. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10(2):153-156.

- Snedeker SM. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environ Health Perspect.* 2001; 109 suppl1:35-47.
- Taylor JR, Selhorst JB, Houff SA, Martinez AJ. Chlordécone intoxication in man: I Clinical observations. *Neurology.* 1978; 28(7):626-630.
- Whorton D, Millby TH, Krauss RM, Stubbs HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med.* 1979; 21:161-166.
- Whorton MD. Male occupational reproductive hazards. In: *Occupational Medicine* (C Zenz, OB Dickerson & EP Horvath Jr, ed.). 3rd Ed. Saint Louis: Mosby-Year Book. 1994:870-874.

Annexes

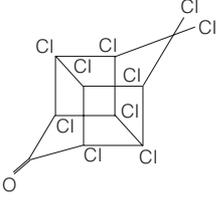
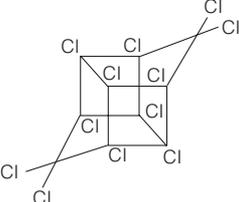
Annexe 1 - Sources de données

Les bases de données et les revues générales présentées ci-dessous ont couvert l'ensemble des recherches effectuées sur les six substances étudiées (chlordécone, mirex, dieldrine, alpha-, bêta- et gamma-HCH).

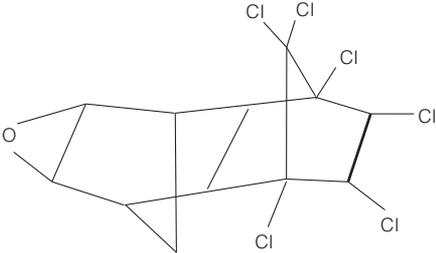
- <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> : base de données toxicologiques en ligne.
- <http://risk.lsd.ornl.gov/> : RAIS (Risk Assessment Information System), chemical-specific factors, 2003.
- <http://www.inchem.org/pages/ehc.html> : Environmental Health Criteria (EHC) n°43: chlordecone, International Programme on Chemical safety (IPCS), WHO 1984. 57p.
- <http://www.inchem.org/> : Environmental Health Criteria (EHC) n° 44: mirex, International Programme on Chemical safety (IPCS), WHO 1984. 57p.
- <http://www.inchem.org/> : Environmental Health Criteria (EHC) n°91: 91. Aldrin and Dieldrin, International Programme on Chemical safety (IPCS), WHO 1989. 335p.
- <http://www.inchem.org/> : Environmental Health Criteria (EHC) n°123. Alpha- and Beta-hexachlorocyclohexane, International Programme on Chemical safety (IPCS), WHO 1992. 170p.
- <http://www.inchem.org/> : Environmental Health Criteria (EHC) n°124. Lindane, International Programme on Chemical safety (IPCS), WHO 1991. 208p.
- <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html> : Toxicological Profile for Mirex & Chlordécone, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Août 1995. 344p.
- <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html> : Toxicological Profile for Aldrin/Dieldrin, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). September 2002. 303p.
- <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html> : Toxicological Profile for Alpha-, Beta-, Gamma-, and Delta-hexachlorocyclohexane, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). July 1999. 274p.
- <http://ntp-server.niehs.nih.gov/> : NTP Carcinogenesis Reports (TR00) for chlordécone.
- <http://ntp-server.niehs.nih.gov/> : NTP Toxicology and Carcinogenesis Reports (TR313) for mirex.
- <http://ntp-server.niehs.nih.gov/> : NTP Carcinogenesis Reports (TR021) for aldrine and dieldrine: Bioassays of Aldrin and Dieldrin for Possible Carcinogenicity.
- <http://ntp-server.niehs.nih.gov/> : NTP Carcinogenesis Reports (TR022): Bioassay of Dieldrin for Possible Carcinogenicity
- <http://ntp-server.niehs.nih.gov/> : NTP Carcinogenesis Reports (TR014) for lindane: Bioassays of lindane (58-89-9) for Possible Carcinogenicity.
- <http://www.atsdr.cdc.gov/mrls.html> : liste des VTR de l'ATSDR.
- <http://www.epa.gov/iris/subst/index.html> : liste des VTR de l'US EPA.
- <http://www.oehha.ca.gov/> : Public Health Goals (PHG) de l'OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment).
- <http://www.oehha.ca.gov/> : Toxicity Criteria database de l'OEHHA.
- <http://www.inchem.org/pages/jmpr.html> : Joint Meeting on Pesticides Residues (WHO).

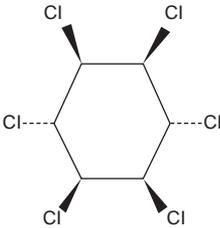
Les valeurs toxicologiques de référence notées VTR ont été recherchées, pour l'ensemble des substances étudiées, dans 6 bases de données (**ATSDR** Agency for Toxic Substances and Disease Registry ; **US EPA** US Environmental Protection Agency ; **OEHHA** Office of Environmental Health Hazard Assessment, Environmental Protection Agency California ; **RIVM** Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu ; **Health Canada** et **OMS** Organisation mondiale de la santé), compte tenu de la notoriété de ces organismes.

Annexe 2 - Identité chimique et propriétés physicochimiques

Nom	Chlordécone (kepone, merex, GC1189)	Nom	Mirex (dechlorane, CG1283)
N°CASR*	143-50-0	N°CASR	2385-85-5
Formule chimique	C ₁₀ Cl ₁₀ O	Formule chimique	C ₁₀ Cl ₁₂
Structure		Structure	
Poids moléculaire	490,68	Poids moléculaire	545,59
Forme organoleptique	Solide cristallin, marron clair à blanc, inodore	Forme organoleptique	Solide cristallin blanc inodore
Analyse et détection	Chromatographie en phase gazeuse / détection par capture d'électron (GC/ECD)	Analyse et détection	Chromatographie en phase gazeuse / détection par capture d'électron (GC/ECD)
Facteur de conversion	1ppm = 0,046 mg/m ³	Facteur de conversion	1ppm = 0,041 mg/m ³
Point de fusion	350°C	Point de fusion	485°C
Solubilité dans l'eau	3 mg/L (peu à pratiquement insoluble)	Solubilité dans l'eau	0,2-0,6 mg/L (presque insoluble à insoluble)
Solubilité dans les solvants	Forme anhydre soluble dans les solvants organiques (hexane et benzène)	Solubilité dans les solvants	Soluble dans certains solvants organiques (chloroforme, benzène)
Log Kow	4,50	Log Kow	5,28
Log Koc	3,38 - 3,415	Log Koc	3,763
Tension de vapeur (25°C)	< 3.10 ⁻⁷ mm Hg	Tension de vapeur (25°C)	3.10 ⁻⁷ mm Hg
Constante loi de Henry (20°C)	2,5.10 ⁻⁸ atm.m ³ /mole	Constante loi de Henry (20°C)	839,37 Pa.m ³ /mole

*CASR : Chemical Abstract System Registry

Nom	Dieldrine (Alvit, Heod, Octalox, ENT16225)
N°CASR*	60-57-1
Formule chimique	$C_{12}H_8Cl_6O$
Structure	
Poids moléculaire	380,91
Forme organoleptique	Solide cristallin blanc (pur) ou brun, odeur modérée
Analyse et détection	Chromatographie en phase gazeuse / capture d'électrons (GC/ECD)
Facteur de conversion	1 ppm = 15,61 mg/m ³ à 25°C ; 1 atm
Point de fusion	176-177°C
Solubilité dans l'eau	0,110 mg/L à 20°C
Solubilité dans les solvants	Modérément soluble dans la plupart des paraffines, hydrocarbures aromatiques, hydrocarbures halogénés, éthers, esters, cétones et alcools
Log Kow	6,2
Log Koc	6,67
Tension de vapeur (25°C)	$5,89 \cdot 10^{-6}$
Constante loi de Henry (20°C)	$5,2 \cdot 10^{-6}$ atm.m ³ /mol

Nom	α - Hexachloro cyclohexane	β -Hexachloro cyclohexane	γ - Hexachloro cyclohexane
N°CASR*	319-84-6	319-85-7	58-89-9
Formule chimique	$C_6H_6Cl_6$		
Structure			
Poids moléculaire	290,83		
Forme organoleptique	Solide cristallin, marron à blanc, odeur de phosgène	Solide cristallin	Solide cristallin blanc, légère odeur de moisi
Analyse et détection	Chromatographie en phase gazeuse / détection par capture d'électron (GC/ECD)		
Facteur de conversion	Non précisés (trop de différence entre les sources)		
Point de fusion	112,5°C	309-315°C	112,8°C
Solubilité dans l'eau	8 mg/L		
Solubilité dans les solvants	Les HCH sont solubles dans les solvants type acétone, cyclohexane ou solvants aromatiques chlorés		
Log Kow	4,14		
Log Koc	3,57		
Tension de vapeur (25°C)	$3,52 \cdot 10^{-5}$ mm Hg	$5 \cdot 10^{-3}$ mm Hg à 20°C	$9,4 \cdot 10^{-6}$ mm Hg à 20°C
Constante loi de Henry (20°C)	$4,99 \cdot 10^{-4}$ atm.m ³ /mole	$1,8 \cdot 10^{-5}$ atm.m ³ /mole	$2,1 \cdot 10^{-4}$ atm.m ³ /mole

Annexe 3 - Contribution à la pollution environnementale

Le chlordécone, le mirex, la dieldrine et les HCH ont été relargués dans l'environnement dans le passé lors de leur fabrication et de leurs utilisations (dont leur utilisation comme insecticide). Ils sont stables et persistants dans l'environnement en raison d'une dégradation mineure. Il semblerait que le chlordécone soit également un produit de dégradation du mirex (C₁₀Cl₁₁) dans l'environnement par photolyse (perte d'un atome de chlore), et la dieldrine un produit de dégradation de l'aldrine. Le chlordécone et la dieldrine pourraient donc être également présents dans l'environnement en raison de l'utilisation passée d'autres substances telles le mirex ou l'aldrine [ATSDR 1995, 2002].

• Pollution atmosphérique

Il est peu probable de retrouver du chlordécone dans l'air car les sources majeures de pollution sont liées à son utilisation ou à sa fabrication (aux Etats-Unis, des concentrations de 0,18 ng/m³ à 54,8 µg/m³ ont été retrouvées dans l'air à proximité d'une usine de fabrication en 1974). Le chlordécone étant interdit, il n'existe plus de telles sources. De plus, le chlordécone étant très peu volatil, la volatilisation à partir de milieux contaminés comme le sol ou l'eau peut être considérée comme négligeable (entre 0,024 % et 0,036 %). Il en est de même pour le mirex et les HCH. Il existe peu d'informations sur les concentrations de mirex ou de HCH retrouvées dans l'atmosphère. Le mirex a été détecté à de très faibles concentrations de l'ordre de 0,35 pg/m³, avec un maximum à 22 pg/m³ dans l'atmosphère dans la région de grands lacs en Amérique du Nord. Aux Etats-Unis, les isomères du HCH ont été détectés dans l'air à des faibles niveaux de concentrations (au maximum de l'ordre du ng/m³). Par exemple, pour le gamma-HCH, en 1979-1980, des concentrations de 0,01 à 1,6 ng/m³ avec une moyenne de 0,23 ng/m³ ont été mesurées au Texas. Au Canada (Ontario) en 1988, la moyenne était similaire. Les concentrations les plus importantes ont été reportées plutôt en été. La dieldrine étant plus volatile, elle peut être plus facilement retrouvée dans le compartiment atmosphérique par volatilisation à partir de sols contaminés (préférentiellement si les sols sont humides) ou d'eau contaminée. Peu de données existent quant à sa présence dans l'atmosphère. La dieldrine a été retrouvée à des concentrations de l'ordre de 1 pg/m³ dans les régions de l'Arctique, où aucune source de contamination n'existait. Aux Etats-Unis, une enquête sur la présence de dieldrine dans l'atmosphère de 16 états met en évidence une concentration moyenne de l'ordre de 1,6 ng/m³ pour les 13,5 % d'échantillons positifs.

• Pollution de l'eau

L'eau n'est pas un milieu privilégié pour le chlordécone et le mirex qui ont plutôt tendance à se concentrer dans les sols et les sédiments. Toutefois, l'eau superficielle peut être contaminée à partir du ruissellement et de l'érosion de sols contaminés. La contamination sera alors associée aux matières particulaires présentes dans l'eau. On peut également observer un transfert vers les eaux profondes si le sol est très argileux ou très pauvre en matière organique ou encore si les sols ont été fortement contaminés. Le mirex a également été détecté dans les eaux de pluie à des concentrations inférieures à 0,5 ng/L. Dans une étude environnementale réalisée en Caroline du Sud, le mirex a été retrouvé dans l'eau potable de 2 régions agricoles : 12,5 % d'échantillons positifs avec une concentration moyenne de 2 ng/L (et jusqu'à 30 ng/L) dans une première région, et 72,7 % d'échantillons positifs avec une concentration moyenne à 83 ng/L (et jusqu'à 437 ng/L) dans une région plus rurale. Pour le chlordécone et le mirex, il n'existe pas de valeurs de constat d'impact françaises (VCI) dans l'eau, ni de valeurs cibles ou d'interventions hollandaises et allemandes.

L'eau superficielle peut être contaminée par la dieldrine à partir du ruissellement et de l'érosion des sols contaminés. Aux Etats-Unis, des concentrations de 4 à 10 ng/L ont été retrouvées dans l'eau potable lors d'une enquête nationale [US EPA 1980a]. En Australie, on a retrouvé jusqu'à 50 ng/L (maximum) de dieldrine dans des réservoirs d'eau potable [McDougall *et al.* 1994]. La contamination des eaux profondes est plutôt faible mais peut se produire, notamment si les sols ont été fortement contaminés. Les valeurs de constat d'impact françaises pour les eaux superficielles ou profondes sont respectivement pour un usage sensible ou non sensible de 0,03 et 2 µg/L. Pour les eaux profondes, les Pays-Bas proposent une valeur cible de 0,1 ng/L.

Il existe peu de données de contamination aux HCH, et la plupart se réfèrent au gamma-HCH. Par exemple, aux Etats-Unis, sur plus de 4 000 échantillons d'eau de surface collectés dans les années 1980, le gamma-HCH a été retrouvé dans 27 % des échantillons à raison d'une concentration moyenne de 0,02 µg/L. Les données de contamination de l'eau potable en Martinique indiquent des niveaux moyens de bêta-HCH de l'ordre de 0,03 µg/L. La contamination des eaux profondes est plutôt faible mais peut se produire, notamment si les sols ont été fortement contaminés. Les valeurs de constat d'impact françaises pour les eaux superficielles ou profondes concernant le HCH total sont respectivement pour un usage sensible ou non sensible de 0,1 et 2 µg/L. Pour les eaux profondes, les Pays-Bas proposent des valeurs cibles de respectivement 33 - 8 et 9 ng/L pour l'alpha-, le bêta- et le gamma-HCH.

• Pollution des sols

Les sols ont été contaminés par le chlordécone lors de l'application du pesticide notamment sur les cultures de bananes. Substance rémanente dans l'environnement et ayant une très bonne affinité pour les sols et les sédiments (à l'équilibre, 10^4 à 10^5 fois plus dans les sols que dans l'eau), elle persiste encore actuellement dans les sols riches en matières organiques. Les sols peuvent également être contaminés par le chlordécone suite à l'application antérieure de mirex, qui se dégrade lentement en chlordécone. A l'abri de la lumière et hors conditions anaérobies, le chlordécone persiste dans les sols pendant de longues années. Sa demi-vie dans les sols est d'environ 10 ans.

L'US EPA estime qu'un champ traité par 4,2 kg de chlordécone (matière active)/ha entraîne une concentration résiduelle dans les sols de 100 mg/kg dans les trois premiers centimètres, après l'application.

Pour information, pour le chlordécone, il n'existe pas de valeurs de VCI dans les sols, ni de valeurs cibles ou d'interventions hollandaises et allemandes. Il existe peu d'informations sur les concentrations de chlordécone dans les sols, à l'exception d'une région de Virginie (USA) où des teneurs de 10 000 à 20 000 mg/kg MS (matière sèche) et de 2 à 6 mg/kg MS de chlordécone ont été respectivement retrouvées sur, et à proximité (1 km) d'un site de fabrication de cet insecticide (1966-1974). Des concentrations de 0,44 à 0,74 mg/kg MS ont été retrouvées dans les sédiments de la James River (à proximité du site), à une profondeur de 55-58 cm (vitesse de sédimentation > 19 cm/an).

Les sols ont pu être contaminés dans le passé par le mirex lors de l'application du pesticide. Substance rémanente dans l'environnement, elle persiste encore actuellement dans les sols riches en matières organiques car elle possède une très bonne affinité pour les sols et les sédiments. La demi-vie du mirex dans les sols est estimée à 12 ans [Carlson *et al.* 1976]. Après une application de 0,04 g de mirex/ha (sous forme de « granulés »), les résidus de mirex dans les sols sont de l'ordre de 0,1 à 10 µg/kg, sur une profondeur de 1,5 cm.

Pour information, il n'existe pas de VCI pour les sols, ni de valeurs cibles ou d'interventions hollandaises et allemandes relatives au mirex. Il existe peu d'informations sur les concentrations de mirex dans les sols. Les concentrations les plus importantes ont été retrouvées dans les sédiments du lac Ontario (1700 µg/kg).

Les sols ont été contaminés lors de l'application de dieldrine sur les cultures. Substance rémanente dans l'environnement, elle persiste encore actuellement malgré son interdiction dans les années 1990. Sa faible solubilité dans l'eau est responsable d'une contamination plus souvent associée aux matières particulaires qu'à l'eau elle-même, ainsi que d'une très bonne affinité pour les sols et les sédiments. La dieldrine stagne dans les sols de façon plus ou moins importante en fonction des conditions de températures et d'humidité. Dans les régions tropicales, le temps nécessaire à la disparition de 90 % de la dieldrine dans les sols (t_{90} %) est de 1 mois alors que la demi-vie (t_{50} %) est de 5 ans dans les sols tempérés. Elle est rapidement adsorbée dans les sols riches en matières organiques, très peu dans les sols argileux. La pénétration se fait rarement en dessous des 20 premiers centimètres. Des analyses de sols agricoles américains ont révélé des concentrations de dieldrine pouvant atteindre 4250 ng/g MS. Les Pays-Bas proposent une valeur cible dans les sols de $5 \cdot 10^{-4}$ mg/kg MS.

Les sols ont été contaminés lors de l'application du HCH sur les cultures, sous forme de mélange d'isomères ou de gamma-HCH seul. Les isomères du HCH stagnent dans les sols de façon plus ou moins importante en fonction des conditions de température et d'humidité. Ils possèdent globalement une bonne affinité pour les sols et les sédiments. Le bêta-HCH est l'isomère le plus persistant du HCH, suivi de l'alpha-HCH puis du lindane qui subit sous l'action des UV une dégradation rapide en pentachlorocyclohexène et tétrachlorocyclohexène. Il n'y a pas d'isomérisation du lindane dans l'environnement.

Les valeurs de constat d'impact françaises pour les sols concernant le HCH total sont respectivement pour un usage sensible ou non sensible de 10 et 400 mg/kg MS. Les Pays-Bas proposent des valeurs cibles dans les sols de respectivement $3 \cdot 10^{-3}$, $9 \cdot 10^{-3}$ et $5 \cdot 10^{-5}$ mg/kg MS.

• Transport

Le transport atmosphérique du chlordécone peut être envisagé s'il existe des sources de pollution atmosphérique, ce qui n'est plus le cas. Du fait d'une tension de vapeur faible et d'un K_{oc} élevé, le chlordécone est rapidement adsorbé sur la matière particulaire. Si le chlordécone est présent dans l'eau, il sera fixé sur les sédiments riches en matières organiques et restera relativement immobile dans des conditions de pH et de salinité normales (pH 6-8 ; salinité 0,06-19,5 ‰). Le chlordécone se répartit donc préférentiellement dans les sols et dans les sédiments riches en matières organiques. Il peut toutefois être transporté sur de longues distances par les réseaux d'eaux superficielles, via le ruissellement et l'érosion.

Il existe peu d'information sur le transfert du chlordécone dans les plantes. Une étude précise que ce transfert semble être faible, mais aucun coefficient n'a été calculé.

Le transport atmosphérique du mirex est faible en raison d'une faible pression de vapeur. Il a toutefois été envisagé, notamment lors de son utilisation par le passé, puisque le mirex a été détecté dans des régions où il n'était pas utilisé. Du fait d'un K_{oc} élevé, le mirex est rapidement adsorbé sur la matière particulaire (jusqu'à 90 %), et a donc une répartition préférentielle dans les sols. Ainsi, le transport du mirex des sols vers les eaux peut se faire par ruissellement et érosion. Le mirex est relativement immobile dans les sols riches en matières organiques. Son transfert vers les eaux souterraines est donc assez faible. Le mirex est également retrouvé dans les plantes terrestres. Des résidus de 10 à 1710 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ppb) ont été détectés dans les graines de soja, les haricots, ou le sorgho. Aucune information n'est cependant disponible sur les coefficients de transfert sol/plantes.

Les différentes voies d'échange de la dieldrine dans l'environnement se font par volatilisation (de l'eau à l'atmosphère), par les retombées atmosphériques (lavement par les pluies ou retombées des particules atmosphériques), par le ruissellement (des sols aux eaux superficielles), plus légèrement par lixiviation (des sols à l'eau profonde). L'échange atmosphérique est lent ; la demi-vie de volatilisation à partir du sol a été estimée à 868 jours.

Les différentes voies d'échange majoritaires du HCH dans l'environnement se font par volatilisation (de l'eau à l'atmosphère), par les retombées atmosphériques (lavement par les pluies ou retombées des particules atmosphériques) et par le ruissellement (des sols aux eaux superficielles). La demi-vie de volatilisation à partir du sol a été estimée à 191 jours pour le lindane.

• **Accumulation dans la chaîne alimentaire**

Le chlordécone a un potentiel de bioaccumulation très important dans les poissons et autres organismes aquatiques. Autour du site de la James River, les concentrations de chlordécone ont été mesurées en 1977, 2 ans après la fermeture du site, dans les organismes aquatiques. Le tableau 4 présente les résultats de l'étude.

Tableau 4. Concentrations de chlordécone dans les organismes aquatiques autour du site de la James River mesurées en 1977

Organisme	Concentration en chlordécone en mg/kg (ppm)
Phytoplancton	1,30
Zooplancton	4,80
Poissons d'eau douce	2,50
Poissons migrateurs	0,40
Faune benthique (mollusques)	1,50

Il existe peu d'informations sur l'accumulation du chlordécone tout au long de la chaîne alimentaire. Les mesures réalisées en Martinique et en Guadeloupe dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires (végétaux, graisses animales) permettront d'avoir une meilleure idée de la contamination de la chaîne alimentaire par le chlordécone.

Le mirex a un potentiel de bioaccumulation très important dans les poissons et autres organismes aquatiques. Des résidus de mirex ont également été retrouvés dans la graisse de bœuf (au sud des Etats-Unis, uniquement dans des régions où le mirex avait été utilisé) à des concentrations de 1 à 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (moyenne à 26 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

La dieldrine a un fort potentiel de bioaccumulation comme le montre son $\log K_{ow}$. L'accumulation dans la chaîne alimentaire est importante surtout dans les poissons, escargots, algues, crabes... Elle se concentre essentiellement dans les mollusques et les poissons. Des facteurs de bioconcentration (BCF) ont été estimés dans diverses espèces aquatiques ainsi que dans les végétaux. Les facteurs de transferts et de bioconcentration dans le lait de vache, la viande et les végétaux sont moindres (BCF = 0,011 ; 0,008 ; 0,098 respectivement).

Le potentiel de bioaccumulation des isomères du HCH est important. La bioconcentration est rapide chez les microorganismes, les invertébrés ou les poissons. Chez les poissons, le facteur de bioaccumulation est de 310 pour le HCH total. Toutefois pour le lindane, la biotransformation et l'élimination sont rapides lorsque l'exposition est interrompue. Le bêta-HCH se concentre davantage et s'élimine moins rapidement que les autres isomères. Son facteur de bioconcentration est d'environ 525 chez l'homme. Le lindane a également été retrouvé dans certaines plantes terrestres comme le riz, et dans le tissu adipeux d'animaux de la ferme (poulets, bœufs, porcs).

Annexe 4 - Valeurs guides et réglementaires

• Valeurs limites d'exposition en milieu du travail

Il n'existe aucune valeur limite d'exposition en milieu professionnel française (VME/VLE) pour le chlordécone. Le NIOSH fournit une recommandation, considérant le chlordécone comme une substance cancérigène : REL-TWA = 1 µg/m³ sur 10h (Recommended Exposure Limit – Time Weighted Average).

Il n'existe aucune valeur limite d'exposition en milieu professionnel pour le mirex (source HSDB, INRS, NIOSH).

Plusieurs pays et organismes proposent une valeur limite d'exposition chronique journalière, par voie respiratoire, en milieu professionnel identique de **0,25 mg/m³** (VME France ; TLV ACGIH, PEL-TWA OSHA et REL-TWA NIOSH).

En France, le ministère du Travail a fixé une valeur indicative moyenne d'exposition de 0,5 mg/m³ pour le gamma-HCH. Cette valeur est identique à celle retenue (pour le gamma-HCH) par les autres pays européens. Par ailleurs, des VLE (court terme) de 0,5 mg/m³ et 5 mg/m³ ont été retenues respectivement en Angleterre et en Allemagne.

Aux Etats-Unis, la valeur moyenne d'exposition fixée est la même qu'en Europe, à savoir 0,5 mg/m³ pour le gamma-HCH (OSHA-PEL, ACGIH TLV-TWA, NIOSH REL-TWA).

Aucune valeur n'a été fixée pour l'alpha- et le bêta-HCH, dans aucun pays.

• Valeurs guides et recommandations

Le gouvernement fédéral américain a établi une réglementation en vue de protéger des éventuels effets liés à une exposition au chlordécone :

- niveau moyen dans les ambiances de travail = 50 ppt – 8h

- concentrations maximales dans les poissons, crabes, mollusques et crustacés = 400 ppt

L'OEHHA a établi un « niveau de risque acceptable » (no significant risk level, NSRL) pour l'eau de boisson de 0,04 µg/jour, à partir d'une étude du NCI (1976) chez le rat et la souris considérant les tumeurs du foie. Cette valeur est fondée sur une évaluation de risque sanitaire, en prenant comme référence un homme de 70 kg. L'ERU utilisé est de 16 (mg/kg/j)⁻¹, et correspond à une dose de 6,25.10⁻⁴ µg/kg/j pour un risque de 10⁻⁵. Un autre rapport américain (cf bibliographie, anonyme, recherche toxline) a évalué un ERU à 48 (mg/kg/j)⁻¹, soit une dose de 2,08.10⁻⁴ µg/kg/j pour un risque de 10⁻⁵. L'étude source et l'auteur ne sont pas cités dans la référence et le résumé.

Il existe une valeur guide pour le mirex dans l'eau de boisson en Floride de 0,1 µg/L.

Le JMPR (FAO/WHO) a établi des recommandations sous forme de **limites maximales de résidus dans les aliments** pour la somme de l'aldrine et de la dieldrine (LMR du JMPR 1970 et 1975). Elles sont rassemblées dans le tableau 5.

Tableau 5. Limites maximales de résidus recommandés par la commission du codex alimentarius (FAO/WHO 1986)

Aliments	Aldrine et dieldrine (mg/kg)
Pommes de terre	0,1
Graisse de viande	0,2 ^a
Carottes, laitue, graisse de viande	0,1 ^a
Asperges, aubergines, brocolis, choux, concombres, radis, oignons, piments	0,1
Oeufs	0,1 ^a
Lait et produits laitiers	-
Lait	0,006 ^a
Fruits	0,05
Riz	0,02
Céréales crues (autres que riz)	0,02 ^a

^a Extraneous residue limit

L’OMS (WHO 1984) a également établi une recommandation dans l’eau de boisson pour le mélange aldrine/dieldrine de 0,03 µg/L. L’Europe a défini, dans la directive 98/83/CE [Conseil de l’Union Européenne, 1998], une valeur seuil européenne dans l’eau à 0,03 µg/L.

De nombreux états américains proposent des standards de qualité d’eau de boisson pour la dieldrine. Ceux-ci varient de 0,001 µg/L en Arizona à 0,1 µg/L en Floride [USEPA 1993].

L’OMS recommande pour le lindane une valeur guide de qualité d’eau de boisson de 2 µg/L. L’OMS ne fixe pas de valeurs guides pour les autres isomères du HCH.

Aux Etats-Unis, la valeur guide fédérale utilisée pour le lindane est de 0,2 µg/L. Certains états (Californie, Floride et New Hampshire) ont fixé des valeurs guides dans l’eau de boisson pour les isomères alpha- et bêta-HCH. Ces valeurs sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. Valeurs guides américaines dans l’eau de boisson pour les isomères alpha- et bêta-HCH

	Valeur guide dans l’eau de boisson (en µg/L)		
	Californie	Floride	New Hampshire
Alpha-HCH	0,7	0,05	0,006
Bêta-HCH	0,3	0,1	0,02

Annexe 5 - Toxicité

Le chlordécone

• Effets chez l'homme

- Toxicité aiguë

Les effets toxiques montrés chez l'homme pour des expositions aiguës sont essentiellement des effets sur le système nerveux (neurotoxicité : tremblements, convulsions...).

- Toxicité chronique et subchronique

Peu d'études épidémiologiques ont investigué les effets du chlordécone sur la santé humaine. L'ATSDR rapporte dans le profil toxicologique du chlordécone l'étude d'un groupe de 133 hommes exposés au chlordécone en milieu professionnel, dans une usine de fabrication de chlordécone en Virginie (USA), sur une période de 1 à 22 mois (Cannon *et al.* 1978 ; Guzelian 1982 ; Guzelian *et al.* 1980, 1985 ; Martinez *et al.* 1978 ; Sanbom *et al.* 1979 ; Taylor 1982, 1985 ; Taylor *et al.* 1978). Les expositions n'ont pas été caractérisées et vu le contexte d'hygiène relevé, il est possible que les expositions aient eu lieu aussi bien par voie respiratoire que par voie orale (voire même cutanée).

Effets hépatiques

Le foie (structure et fonction) de 32 hommes fortement exposés au chlordécone sur une période de 1 à 22 mois (moyenne de 5,6 mois) a été comparé au foie d'hommes en bonne santé. Une hépatomégalie a été relevée chez 20 des 32 hommes, avec une légère splénomégalie chez 10 d'entre eux. L'excrétion urinaire d'acide glucarique était significativement plus élevée, et la demi-vie de l'antipyrine dans le sang était significativement diminuée chez les hommes exposés (ceci indique une augmentation de l'activité enzymatique des microsomes). Des changements adaptatifs ont été observés à la biopsie chez 12 des 32 hommes exposés (prolifération du REL). Toutefois, la phosphatase alcaline (PAL) sanguine n'était que légèrement augmentée, et seulement chez 7 des 32 hommes. Les concentrations de bilirubine, albumine, globuline, alanine et aspartate aminotransférase étaient normales (Guzelian *et al.* 1980).

Effets neurotoxiques

Sur la cohorte des 133 hommes de la fabrique de chlordécone, des tremblements ont été observés chez 66 des 133 hommes, une anxiété et une nervosité chez 58 d'entre eux, et des altérations mineures de la vue chez 42 d'entre eux (Cannon *et al.* 1978).

Les tremblements ont été observés pour l'ensemble des 23 travailleurs ayant une concentration sanguine de chlordécone supérieure à 2 mg/L (Taylor *et al.* 1978). Chez les cas les plus atteints, la démarche était affectée. Les troubles mentaux (irritabilité et altération de la mémoire récente) ont été relevés chez 13 des 23 hommes ayant une concentration sanguine de chlordécone supérieure à 2 mg/L. Un homme sur les 13 souffrait d'une encéphalopathie (tests mémoire et intelligence altérés, hallucinations auditives et visuelles). Les troubles de la vision (altération de la mobilité oculaire) ont concernés 15 des 23 travailleurs (Taylor 1982, 1985). Une biopsie chez 5 des travailleurs présentant des tremblements a révélé que le chlordécone aurait une action directe sur les cellules de Schwann.

Effets sur la reproduction

L'exposition professionnelle au chlordécone jusqu'à 1,5 an a causé chez les travailleurs une oligospermie et une diminution de la mobilité des spermatozoïdes (Whorton 1994). Toutefois, aucune diminution de la fertilité n'a été rapportée par les travailleurs (Guzelian 1982 ; Taylor 1982, 1985 ; Taylor *et al.* 1978). Un seuil a été fixé à 1 mg/L de sérum pour ces effets, avec une relation dose-réponse (le nombre de cellule mobile augmente quand la concentration sanguine de chlordécone chute) (Guzelian 1982).

Effets cancérigènes

Les informations concernant le développement de cancers chez l'homme après une exposition au chlordécone sont extrêmement limitées. Une biopsie de foie de 12 travailleurs (toujours la même cohorte) ayant une hépatomégalie n'a pas montré de processus cancérigène (Guzelian *et al.* 1980). Toutefois, le nombre de travailleurs était faible, l'exposition relativement courte (5-6 mois) par rapport au développement d'un cancer, et les examens ont été réalisés immédiatement après la période d'exposition. Il est donc impossible de conclure.

• Effets chez l'animal

De manière générale, les effets observés pour des expositions au chlordécone aiguës, subchroniques ou chroniques sont similaires (excepté les effets sur le développement embryofœtal et l'apparition de cancers). Seuls les indices de toxicité animale représentés par les NOAEL (no observed adverse effect level) et les LOAEL (low observed adverse effect level) diffèrent (plus l'exposition est longue, plus les indices sont faibles). Aussi, et vu le contexte sur lequel est fondé l'évaluation des risques sanitaires en Martinique, seules les études subchroniques ou chroniques seront plus largement détaillées dans ce chapitre, sauf si certains effets liés à des expositions aiguës apparaissent à des doses plus faibles.

- Exposition unique

La DL50 reflète la dose unique ingérée par les animaux qui entraîne 50 % de morts. Elle ne concerne pas les autres effets sanitaires. Elle varie pour le chlordécone de 71 mg/kg chez le lapin, à 91-132 mg/kg chez le rat et 250 mg/kg chez le chien.

Les symptômes aigus les plus fréquemment rencontrés sont, pour toutes les espèces, des tremblements sévères. La toxicité neurologique est marquée pour de fortes expositions. Sont également recensés des effets musculo-squelettiques, hépatiques, immunologiques, rénaux, sur la reproduction, sur le développement embryofœtal (pour des doses fortes : 125 mg/kg/j) et divers effets moins sévères comme une diminution du poids corporel.

- Etudes à court terme (<14 jours), exposition répétée (de 1 à 14 jours)

Dans les études à court terme mais à exposition répétée, des doses plus faibles provoquent des tremblements et autres symptômes neurologiques, ainsi qu'une hypertrophie du foie avec induction des fonctions oxydases, dysfonctions hépatobiliaire et nécrose centrilobulaire des hépatocytes. Les autres effets cités pour une exposition unique sont également rencontrés. Les NOAEL varient de 1,25 à 18,75 mg/kg/j (de l'effet neurologique à une diminution du poids corporel) et les LOAEL varient de 2 à 72-98 mg/kg/j (d'une diminution de 15 % du poids corporel à une fatigue musculaire et diminution du poids du thymus).

Pour les effets sur le développement embryofœtal, les expositions sont comprises chez l'animal entre 4 et 10 jours, généralement pendant l'organogenèse (période la plus critique dans le développement du fœtus). Sur les quelques études disponibles chez le rat et la souris, les animaux exposés pendant l'organogenèse présentent des malformations ou une mort fœtale pour des doses de 10 à 12 mg/kg/j (Chernoff et Rogers 1976 ; US EPA 1986). Les problèmes d'ossification du squelette et de poids de naissance apparaissent pour des expositions inférieures (6 mg/kg/j) (Chernoff et Rogers 1976). Ces effets ne sont pas ceux apparaissant aux plus faibles doses testées, mais une attention devra quand même leur être portée car il s'agit d'effets sévères où les transpositions de l'animal à l'homme sont difficiles à établir.

- Etudes subchroniques et chroniques (de 14 à 365 jours et >365 jours)

Les effets observés dans les études subchroniques et chroniques chez l'animal sont globalement similaires (cancers uniquement observés dans le cas d'expositions chroniques), bien que les indices NOAEL et LOAEL soient plus faibles dans le cas d'études chroniques.

Effets hépatiques

Le chlordécone entraîne chez les animaux exposés des changements adaptatifs et toxiques du foie : augmentation de la taille et du poids, hypertrophie des hépatocytes, augmentation du REL, augmentation des protéines microsomales, augmentation de l'activité des cytochromes P-450, augmentation des NADPH2 cytochrome c réductases, parfois augmentation de l'activité enzymatique microsomale. Ces effets sont retrouvés également chez l'homme, dans les cohortes de travailleurs de l'usine de la James River. Les indices de toxicité animale varient en fonction de l'effet considéré (plus ou moins sévère). Les LOAEL varient de 0,05 à 2,6 mg/kg/j (rats et souris) et les NOAEL varient de 0,5 à 5,4 mg/kg/j (rats, souris et gerbille). Les études de la fonction hépatobiliaire chez le rat mettent en évidence une corrélation entre l'augmentation du flux biliaire et les signes manifestes de toxicité observés (tremblements, diarrhées et hyperactivité), ce qui laisse penser que les seuils de toxicité sont similaires pour ces deux types de toxicité, ou que l'une entraîne l'autre.

Effets rénaux

Les effets rénaux sont ceux qui sont observés pour les plus faibles doses ingérées chez le rongeur. Ils ont également été observés pour des expositions de courte durée (3 à 10 jours) à de plus fortes doses. Des inclusions éosinophiles dans les tubules proximaux sont observées pour une exposition de 28 jours chez le rat (LOAEL 0,05 mg/kg/j). Une protéinurie et une augmentation de la sévérité de la glomérulosclérose sont observées pour des expositions chroniques (12 et 24 mois) chez le rat, avec un NOAEL à 0,05 mg/kg/j et un LOAEL à 0,25 mg/kg/j. Ces effets rénaux ont été retenus pour le calcul des VTR intermédiaire et chronique car il s'agit des effets toxiques critiques (apparaissant aux plus faibles doses testées chez l'animal). Le chien est moins sensible que le rat pour ces effets rénaux car une ingestion de 0,625 mg/kg/j pendant 31-32 mois n'a pas montré d'altérations rénales. Les études chez l'homme n'ont également pas montré d'effets rénaux.

Effets neurotoxiques

Les effets neurologiques observés chez les rongeurs sont essentiellement des tremblements, une hyperexcitabilité et des anomalies comportementales. Les NOAEL varient de 0,26 à 2,5 mg/kg/j et les LOAEL de 0,4 à 8 mg/kg/j.

Effets sur la reproduction

La toxicité sur la reproduction des rongeurs s'illustre par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans le sperme et une atrophie testiculaire chez le mâle (absence de stérilité), un estrus vaginal persistant, une absence de corpora lutea, une diminution de l'ovulation et des échecs à la reproduction chez la femelle. Les effets sur la reproduction sont dus à une activité œstrogénique (montrée par l'absence de corpora lutea dans les ovaires des femelles traitées). Le mécanisme d'action semble être une liaison directe aux récepteurs des œstrogènes. Les effets sont dépendants de la dose. Les LOAEL varient de 0,65 à 5,2 mg/kg/j.

Effets cancérigènes

Le chlordécone est cancérigène chez la souris et le rat, par induction de carcinomes hépatocellulaires dans les deux sexes et les deux espèces. Si les données sont positives chez le rongeur, aucune information n'existe chez l'homme. L'IARC a classé cette substance dans le groupe 2B (cancérigène possible chez l'homme) en 1979 (données animales suffisantes, absence de preuves chez l'homme). Les tests de mutation génique ne sont pas concluants. Le mécanisme d'action de la cancérogenèse n'est pas connu mais il semblerait que le chlordécone ne soit pas génotoxique (pas de mise en évidence d'une altération de l'ADN, mais augmentation de l'activité ornithine décarboxylase ; tests de dominance létale négatifs). Les CEL (« cancer effect level »), qui correspondent à une dose où est observée une augmentation significative du nombre d'animaux présentant un carcinome hépatique, sont de 1,2 mg/kg/j chez le rat et 2,6 mg/kg/j chez la souris, pour des expositions de 20 mois.

Le mirex

Les données sur la toxicité du mirex sont très limitées. Il n'existe aucune information sur la toxicité du mirex lors d'une exposition par inhalation, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal. Les données décrites ci-dessous se rapportent à une exposition par ingestion.

• Effets chez l'homme

- Toxicité aiguë

Il n'existe pas de cas d'intoxication aiguë au mirex chez l'homme.

- Toxicité chronique et subchronique

Il existe peu, voire aucune, données épidémiologiques intéressantes sur la toxicité du mirex. L'ATSDR rapporte une étude épidémiologique chez des travailleurs exposés de façon chronique au mirex. Le nombre de travailleurs et les voies d'exposition n'étaient pas caractérisés. Les auteurs ont appréciés l'induction enzymatique provoquée par le mirex à l'aide d'un test respiratoire mesurant le métabolisme de la caféine. Les sujets exposés avaient un métabolisme plus important que les sujets non exposés, traduisant une induction enzymatique attribuable au mirex [Lambert *et al.* 1992].

• Effets chez l'animal

- Exposition unique

Les DL50 sont très différentes d'une étude à l'autre. Elles varient de 125-250 mg/kg pour le hamster, à 365-740 mg/kg chez le rat et 1000 mg/kg chez le chien. Les principaux effets précédant la mort sont des tremblements musculaires, une diarrhée et une dépression. Des études sur les rats femelles en gestation et les nouveaux-nés montrent que ces populations sont beaucoup plus sensibles au mirex.

Les symptômes aigus les plus fréquemment rapportés sont une diminution du poids corporel, une hépatomégalie, une induction enzymatique au niveau du foie et un changement morphologique des cellules hépatiques.

- Etudes à court terme (<14 jours), exposition réitérée (de 1 à 14 jours)

Dans les études à court terme mais à exposition réitérée, des doses plus faibles provoquent la mort des animaux, un certain nombre d'effets hépatiques (altération de l'excrétion biliaire, diminution du glycogène hépatique, accumulation de lipides, hépatomégalie, augmentation d'enzymes sériques...) ainsi qu'une diminution du poids corporel. Des effets sur le développement embryofœtal et sur la reproduction sont également rencontrés et sont détaillés plus bas. Les NOAEL varient approximativement de 1 à 10 mg/kg/j pour tous les effets reportés. Les LOAEL sont extrêmement variables en fonction de l'effet considéré. Les effets hépatiques sont rencontrés pour des doses relativement fortes (de l'ordre de 2 mg/kg/j pour l'hépatomégalie, 50 mg/kg/j pour l'altération de l'excrétion biliaire, et jusqu'à 1000 mg/kg/j pour l'accumulation de lipides et l'augmentation de triglycérides). La toxicité sur la reproduction s'illustre par une diminution de la fertilité chez le mâle pour une exposition à 6 mg/kg/j pendant 10 jours et une diminution des poids et des flux sanguins ovariens et utérins chez la femelle pour une exposition à 10 mg/kg/j pendant 10 jours.

Effets sur le développement embryofœtal

Pour les effets sur le développement embryofœtal, les expositions sont comprises chez l'animal entre 4 et 10 jours, généralement pendant l'organogenèse (période la plus critique dans le développement du fœtus). Sur les quelques études disponibles chez le rat et la souris, les animaux exposés pendant l'organogenèse présentent des malformations, des problèmes d'ossification du squelette, un petit poids de naissance ou une mort fœtale pour des doses de 1,25 à 10 mg/kg/j [ATSDR 1995]. Une étude a mis en évidence l'apparition d'arythmie cardiaque chez le nouveau-né pour une dose de 0,1 mg/kg/j après une exposition du rat durant le dernier tiers de la gestation [Grabowski 1983a].

- Les études subchroniques et chroniques (de 14 à 365 jours et >365 jours)

Les effets observés dans les études subchroniques et chroniques chez l'animal sont globalement similaires (cancers et effets rénaux uniquement observés dans le cas d'expositions chroniques), bien que les indices NOAEL et LOAEL soient plus faibles dans le cas d'études chroniques.

Effets hépatiques

Les effets hépatiques du mirex sont les mieux caractérisés chez l'animal. Les effets reportés sont adaptatifs (comme l'hépatomégalie) et toxiques. Ils sont similaires à ceux du chlordécone, avec une hypertrophie hépatocellulaire, une augmentation du REL, une augmentation des protéines microsomales, parfois accompagnée d'une augmentation de l'activité enzymatique (cytP450 et NADPH2-cytochrome c réductase). Des effets toxiques similaires à ceux observés pour des expositions aiguës ont été montrés, mais pour des doses plus faibles (altération de l'excrétion biliaire chez le chien pour une exposition de 2,5 mg/kg/j pendant 13 semaines, désordres histopathologiques chez le rat pour des doses de 0,5 mg/kg/j pendant 28 jours et pour des doses de 0,7 mg/kg/j pendant 2 ans, diminution du glycogène hépatique et dégénérescence des canalicules biliaires à 5 mg/kg/j pendant 28 jours, nécrose hépatocellulaire à 0,25 mg/kg/j pendant 28 jours).

Effets rénaux

Les études animales chroniques mettent en évidence des effets rénaux non observés pour des expositions plus courtes. Les doses responsables de néphropathies sont élevées comparées aux autres effets (20,7 mg/kg/j chez le mâle et 2 mg/kg/j chez la femelle, pour une exposition de 2 ans) mais les études sont peu nombreuses et les résultats peu concluants.

Effets neurologiques

Les effets neurologiques ne sont pas observés de façon évidente lors d'expositions au mirex. Ils sont de plus reportés pour des doses assez fortes (de 12,5 à plus de 365 mg/kg/j). Une léthargie, fatigue ou hyperexcitabilité ont été mises en évidence pour des expositions subchroniques.

Effets sur la reproduction

La toxicité subchronique et chronique sur la reproduction des rongeurs s'illustre par une diminution du nombre de spermatozoïdes chez le mâle pour de faibles doses (0,025 mg/kg/j) et une dégénérescence testiculaire pour des doses plus fortes (2,5 et 3,7 mg/kg/j). Cependant, une étude sur deux générations chez le mâle ne met pas en évidence de diminution de la fertilité. Chez les femelles, les études sur plusieurs générations montrent une diminution du nombre de portées, de la fécondité et du nombre de progénitures par portée pour des doses variant de 0,25 à 2 mg/kg/j pendant quelques mois. La reproduction est inhibée pour une exposition de 2,4 mg/kg/j pendant 15 mois.

Effets cancérogènes

Le mirex a été trouvé cancérogène dans quelques études chez le rat et la souris (hépatomes et nodules néoplasiques dans le foie notamment). L'IARC a classé le mirex dans le groupe 2B (cancérogène possible chez l'homme) en 1987, considérant qu'il y avait suffisamment de preuves de la cancérogenèse chez l'animal. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme.

La dieldrine

• Effets chez l'homme

- Toxicité aiguë

Le principal effet documenté chez l'homme en cas d'exposition aiguë est l'excitation du SNC conduisant à des convulsions. Cet effet est souvent la cause de la mort lors d'intoxications accidentelles.

- Toxicité chronique et subchronique

Pour des expositions à long terme, l'effet sur le SNC a également été décrit dans des études épidémiologiques. D'autres études ont attribué une toxicité sur le foie, le rein et une anémie hémolytique pour des expositions par les différentes voies (orale, respiratoire et cutanée), mais ces effets ne sont pas observés dans toutes les cohortes professionnelles. Les données obtenues chez l'homme proviennent principalement d'études en milieu professionnel où les expositions n'ont pas été caractérisées. Ces études sont donc considérées comme inadéquates pour l'évaluation quantitative des risques sanitaires de la dieldrine.

Effets hépatiques

Une étude sur des hommes en bonne santé consommant 3 µg/kg/j de dieldrine dans des capsules pendant 18 mois n'a pas mis en évidence d'effet sanitaire particulier (concentrations sanguines d'enzymes hépatiques normales, EEG normal) [Hunter & Robinson 1967].

Toutefois, dans une étude, une légère augmentation des enzymes sériques hépatiques (ASAT et ALAT) a été observée et corrélée avec la concentration de dieldrine sérique chez des travailleurs exposés aux pesticides [Morgan et Lin 1978]. Notons que dans ces études, l'exposition des travailleurs à d'autres substances, et notamment d'autres pesticides organochlorés a pu entraver les résultats. De plus, les travailleurs ont été exposés par de multiples voies sans qu'elles aient été caractérisées, ce qui rend difficile l'application à une voie d'exposition particulière.

Effets neurotoxiques

Les données sur la neurotoxicité de la dieldrine chez l'homme sont nombreuses. Une étude de morbidité chez des travailleurs employés dans une usine produisant de la dieldrine et de l'aldrine entre 1979 et 1990 n'a pas montré d'altération du système nerveux. Toutefois, la même étude reportait des augmentations significatives de troubles mentaux (réactions de stress, dépressions, troubles du sommeil) chez les employés âgés de moins de 30 ans et âgés de 46 à 50 ans. Les résultats de tests neurologiques réalisés chez 27 de ces travailleurs exposés ont été comparés à ceux obtenus chez des travailleurs non exposés. Les scores de cinq tests psychologiques étaient significativement différents chez les travailleurs exposés et chez les travailleurs non exposés à l'aldrine et à la dieldrine. Par ailleurs,

3 travailleurs exposés avaient un électromyogramme (EMG) anormal suggérant une neuropathie périphérique (toutefois, les EMG n'ont pas été réalisés chez le groupe témoin).

Effets sur la reproduction et le développement

Il n'existe pas de données relatives aux effets sur la reproduction et le développement chez l'homme. Une accumulation de dieldrine dans le liquide amniotique de femmes enceintes, dans le placenta et dans le sang fœtal a été mise en évidence, ce qui montre que le fœtus est exposé à la dieldrine si la mère l'est également.

Effets cancérogènes

Quelques études épidémiologiques ont investigué les effets cancérogènes de la dieldrine chez l'homme, mais les résultats sont variés. Certaines études de cohortes réalisées chez des individus ayant travaillé sur des sites de production d'aldrine, de dieldrine, de dibromochloropropane et d'organophosphates aux Etats-Unis et aux Pays-Bas, et ayant investigué la mortalité par cancer, n'ont pas pu conclure dans le sens d'une relation causale claire entre l'exposition aux pesticides et les cancers. Soit il n'y a pas d'augmentation significative de la mortalité par cancer chez les travailleurs exposés, soit il y a une augmentation de la mortalité par cancer du foie et des voies biliaires statistiquement significative lorsqu'elle est comparée aux taux de mortalité locaux mais non statistiquement significative lorsqu'elle est comparée aux taux de mortalité nationaux [ATSDR, 2002].

Deux études épidémiologiques danoises ont mis en évidence une association entre le risque de cancer du sein dans des cohortes de femmes et l'exposition à la dieldrine [Høyer *et al.* 1998, 2000]. Dans ces études, l'exposition à la dieldrine a été mesurée par sa concentration sanguine. L'une des études [Høyer *et al.* 2000] a montré que des concentrations sanguines de dieldrine supérieures à 57,6 ng/g (quartile supérieur de la distribution) avaient une influence nocive significative sur la survie et le cancer du sein par rapport aux concentrations sanguines inférieures à 12 ng/g (quartile inférieur de la distribution) (RR=2,78, IC95 % : 1,38-5,59, p trend<0.01). Une étude américaine n'a pas montré de relation causale entre l'exposition à la dieldrine mesurée par les concentrations sanguines et les cancers du sein (RR=0,7 ; IC95 % : 0,3-1,3) [Dorgan *et al.* 1999].

Il est donc difficile de conclure quant à la cancérogénicité de la dieldrine au seul regard des quelques études épidémiologiques disponibles en raison de résultats variés.

• **Effets chez l'animal**

- Exposition unique

Les DL50 sont comprises entre 25 et 330 mg/kg selon l'espèce animale testée : 25 à 46 mg/kg pour le rat, 38 à 75 mg/kg pour la souris, 100 à 330 mg/kg pour le hamster, 45 à 50 mg/kg pour le lapin et 65 à 80 mg/kg pour le chien.

L'âge influence la toxicité de la dieldrine (les rats nouveaux-nés ont une DL50 beaucoup plus élevée, de l'ordre de 170 mg/kg, alors que les rats âgés de 2 semaines ont la DL50 la plus basse, 25 mg/kg).

L'exposition aiguë à la dieldrine chez les animaux conduit à une augmentation de l'irritabilité et à des tremblements, suivis de convulsions (effets retrouvés également chez l'homme pour de fortes expositions). Les convulsions ont été reportées pour des doses uniques allant de 40 à 50 mg/kg/j. Les résultats de ces études concordent avec les études épidémiologiques humaines qui montrent que le système nerveux central est la principale cible de la dieldrine dans le cas d'intoxications sévères.

Pour les effets sur le développement embryofœtal, des malformations fœtales ont été mises en évidence dans une étude chez la souris et le hamster pour des doses uniques respectives de 15 et 30 mg/kg/j. Toutefois, pour des doses plus faibles, les résultats des études sont moins marqués mais posent des problèmes d'interprétation. Le NOAEL le plus bas a été reporté à 1,5 mg/kg/j en dose unique (malformations).

- Etudes à court terme (<14 jours), exposition répétée (de 1 à 14 jours)

Le foie est le principal organe cible chez le rat et la souris (augmentation du poids et hypertrophie des hépatocytes centrilobulaires réversible au début). Ces effets ne sont pas retrouvés chez le hamster et le singe. Chez le chien, qui semble plus sensible à la toxicité de la dieldrine, des changements modérés au niveau du foie (changements graisseux et atrophie légère des hépatocytes) sont accompagnés d'effets sur le rein (dégénérescence tubulaire). Des convulsions ont également été reportées pour des expositions de courte durée à des doses de 10 mg/kg/j.

- Etudes subchroniques et chroniques (de 14 à 365 jours et >365 jours)

Les études animales sont cohérentes avec les études chez l'homme qui concluent que le SNC est une cible importante de la dieldrine. Toutefois, chez l'animal, de nombreux autres effets sont observés : toxicité hépatique, qui est importante dans les études chroniques, toxicité rénale, immunosuppression dans les études à plus court terme, toxicité fœtale dans les études sur le développement, augmentation de la mortalité postnatale, effets neuro-développementaux et diminution des fonctions de reproduction. Pour tous les effets considérés et toutes les espèces, les NOAEL varient de 0,04 à 0,2 mg/kg/j.

Effets hépatiques

Bien que la toxicité hépatique ait été peu rapportée dans les études chez les travailleurs, le foie est considéré comme un organe cible de la dieldrine chez l'animal, pour des expositions chroniques. Des difficultés d'interprétation dans les études animales sont liées au fait que les effets reportés peuvent être considérés comme adaptatifs, et d'autant plus difficiles à transposer chez l'homme. Il s'agit notamment de l'induction des enzymes microsomales qui entraîne une augmentation du poids ou de la taille du foie, une éosinophilie cytoplasmique ainsi qu'une augmentation de certains composants cellulaires tels le réticulum endoplasmique lisse, les protéines microsomales ou les cytochromes P450.

Effets neurotoxiques

Dans les études animales chroniques, des effets neurologiques de type convulsions et tremblements ont été mis en évidence chez des rats après des expositions de 0,5 mg/kg/j de dieldrine pendant 2 ans. Des œdèmes cérébraux et des foyers de dégénérescence neuronale sont observés pour des doses plus faibles (0,016 mg/kg/j pendant 2 ans).

Effets sur la reproduction et le développement

Une diminution de la fertilité a été observée dans certaines études animales à des doses de 0,63 et 0,125 mg/kg/j administrées par voie orale chez le mâle ou la femelle. Par ailleurs, des injections intrapéritonéales d'aldrine ont mis en évidence un certain nombre d'effets nocifs chez le mâle : diminution du nombre de spermatozoïdes, dégénérescence des cellules germinales, diminution du poids des vésicules séminales et de la prostate, diminution du diamètre des tubes séminifères, diminution de la testostérone plasmatique et testiculaire...

Des études in vitro ont montré que la dieldrine bloquait la liaison de la 5 α -dihydrotestostérone à la fraction protéique prostatique, ce qui conforte les effets sur la fertilité observés. Cependant, les relations dose-réponse sont difficiles à quantifier : si les résultats sont bien démontrés par voie intrapéritonéale, ils sont assez équivoques par voie orale, ce qui limite l'utilisation de ces données toxicologiques pour la construction d'une VTR.

Pour les effets sur le développement embryofœtal, une diminution de la survie post natale après des expositions in utero à la dieldrine a été observée dans quelques études animales pour des doses de 0,65 mg/kg/j pendant 74 jours. Le mécanisme entraînant cette létalité néonatale n'est toutefois pas connu. Le NOAEL le plus bas a été reporté à 0,325 mg/kg/j pour une durée de 74 jours (effets sur la mortalité).

Effets cancérigènes

Chez l'animal, les études toxicologiques mettent en évidence une augmentation statistiquement significative des cancers hépatiques (notamment les carcinomes hépatiques) chez plusieurs souches de souris. Les études chez d'autres espèces animales ne sont pas concluantes, ce qui pourrait indiquer une sensibilité particulière pour la souris, ainsi qu'un mécanisme d'action non génotoxique (pas d'atteinte de l'ADN mais promotion par expansion clonale des cellules hépatiques spontanément initiées). Cependant, le mécanisme d'action de cette cancérigénicité n'est pas élucidé et plusieurs hypothèses sont proposées, dont la mise en jeu de radicaux oxydes réactifs. Ces informations pourraient également être en faveur d'un mécanisme non génotoxique. L'IARC a classé cette molécule dans le groupe 3 (inclassable), considérant que les données de cancérogenèse chez la souris ne sont pas pertinentes chez l'homme. Cependant, l'US EPA l'a classée en B2 (probablement cancérogène pour l'homme), du fait des données positives chez la souris et d'une structure moléculaire et conformationnelle proche de molécules telles que l'aldrine, le chlordane ou l'heptachlore qui sont eux classés dans le groupe B2.

Les isomères du HCH

• Effets chez l'homme

- Toxicité aiguë

Les quelques cas cliniques reportés dans la littérature concernent des intoxications sévères au gamma-HCH ayant entraîné la mort, ainsi que d'autres ayant entraîné une rhabdomyolyse (nécrose du muscle squelettique) avec un relargage d'hémoglobine et une altération rénale secondaire [ATSDR, 1999]. Certaines études rapportent l'observation de troubles sanguins de type anémies, leucopénies ou éosinophilies principalement lors d'expositions de courte durée, moins fréquemment lors d'expositions en milieu professionnel mais aucune relation causale n'a été mise en évidence avec l'exposition au HCH.

Chez l'homme, des effets neurologiques (paresthésie, maux de tête, vertiges, électro-encéphalogrammes anormaux, convulsions) ont été reportés chez des individus exposés au lindane en milieu professionnel. Les niveaux d'exposition ne sont pas connus mais il semble, et ceci est cohérent avec les données animales, que ces effets apparaissent pour des expositions relativement fortes (dans le cadre d'intoxications).

- Toxicité chronique et subchronique

Les principaux effets reportés chez l'homme dans le cas d'expositions à long terme (quelques mois à toute la vie) sont essentiellement des effets hépatiques et des effets endocriniens. Des effets cancérogènes sont fortement suspectés et investigués aujourd'hui par la communauté scientifique.

Effets hépatiques

Une augmentation des enzymes hépatiques sanguines (lactate deshydrogénase, leucine aminopeptidase et gamma-glutamyltranspeptidase) a été observée chez 19 travailleurs exposés pendant 10 ans à l'HCH technique (l'HCH technique est un mélange d'isomères dans les proportions 14-15 % d'isomère gamma, 65-70 % d'isomère alpha, 7-10 % d'isomère bêta et 10 % d'autres isomères). L'exposition était probablement respiratoire et cutanée. Il n'existe pas de données sur une exposition orale aux HCH.

Effets immunologiques

Une augmentation significative de la concentration en immunoglobulines M a été observée chez ces mêmes travailleurs.

Effets perturbateurs endocriniens

Des altérations des niveaux d'hormones sexuelles ont été reportées chez des travailleurs exposés pendant 8 ans à un ensemble de molécules organochlorées dont le lindane. Toutefois, ces variations d'indicateurs biologiques sont difficiles à corrélérer avec des éventuels effets sur les capacités de reproduction, qui n'ont pas été investigués.

Effets cancérogènes

Les données de génotoxicité animales (augmentation de la fréquence de polyploïdie, induction de mutations dominantes létales ou clastogénicité) indiquent que les isomères du HCH pourraient avoir un potentiel génotoxique. L'utilisation de lindane par des fermiers a été associée dans une étude à une augmentation de 50 % du risque de développer un lymphome non hodgkinien [Blair *et al.* 1998]. Cependant, il est difficile de pouvoir déterminer une relation de cause à effet avec l'exposition au lindane du fait de nombreux facteurs de confusion (le premier étant que les agriculteurs étudiés ont été exposés à de nombreux pesticides différents, non pris en compte dans l'étude).

• Effets chez l'animal

- Exposition unique

Chez l'animal, la mort survient après l'observation d'effets sur le système nerveux central, comme des convulsions et un coma. Les DL50 orales chez le rat sont de 88-91 mg/kg pour le lindane et de 2428 mg/kg pour le HCH technique.

En dose unique, les études mettent également en évidence des effets embryofœtaux. En effet, une augmentation de la résorption des fœtus chez la souris est reportée pour une exposition de 25 mg/kg de

HCH technique au 9^{ème} jour de la gestation. Au 12^{ème} jour de la gestation, une dose de 30 mg/kg de gamma-HCH provoque une diminution du poids fœtal total, du thymus et du placenta chez la souris.

- Etudes à court terme (<14 jours), exposition réitérée (de 1 à 14 jours)

Des effets similaires à ceux observés lors d'expositions chroniques ou subchroniques sont mis en évidence chez l'animal (hépatiques, hématologiques, rénaux, immunologiques et sur la reproduction, cf études subchroniques et chroniques), mais généralement pour des doses d'exposition plus fortes.

Concernant la toxicité sur le développement embryofœtal, pour des expositions réitérées, seul des NOAEL ont été identifiés (de 20 à 25 mg/kg/j pour des expositions du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation chez le rat et 6-18 chez le lapin). Toutefois, ces études sont très anciennes et l'observation d'effets ou d'absence d'effet pour des niveaux de doses comparables (dose unique *versus* dose réitérée) posent des problèmes d'interprétation des résultats.

- Etudes subchroniques et chroniques (de 14 à 365 jours et >365 jours)

Des effets hématologiques, hépatiques, rénaux, immunologiques et sur la reproduction ont été mis en évidence chez l'animal pour des expositions subchroniques et chroniques aux HCH.

Effets hématologiques

Des effets hématologiques ont été mis en évidence suite à des expositions orales au bêta-HCH chez le rat, notamment une diminution du nombre d'érythrocytes et de leucocytes, et une diminution de la concentration d'hémoglobine, pour des expositions de 22 à 25 mg/kg/j pendant 7 semaines. L'ingestion d'HCH technique entraîne toujours chez le rat pour une exposition de 7 semaines une diminution du nombre des cellules blanches sanguines pour des doses plus fortes (90 mg/kg/j). Ces données sont cohérentes avec les effets reportés chez l'homme. Toutefois, il semblerait que ces effets apparaissent chez l'homme pour des doses relativement fortes (intoxications aiguës), ce qui laisserait à penser que l'homme est moins sensible que l'animal.

Effets hépatiques

Une augmentation de la concentration en cytochromes P-450 a été observée chez le rat suite à une exposition par inhalation. Par ingestion, l'exposition aux isomères du HCH en mélange ou séparés conduit à une toxicité hépatique plus ou moins sévère : augmentation de l'activité microsomale, augmentation du poids du foie, une nécrose légère à modérée ainsi que l'apparition d'amas graisseux cellulaires. Il existe une grande variabilité entre les différentes espèces animales testées. Les effets légers apparaissent chez le rat pour des doses de 1,8 à 2 mg/kg/j pour des expositions subchroniques et inférieures à 1 mg/kg/j (0,7-0,8 mg/kg/j) pour des expositions chroniques aux HCH (en mélange ou non).

Le mécanisme d'action serait lié à l'induction d'un stress oxydatif au niveau du foie chez le rat. Connaissant la grande variabilité interespèces existant pour l'activité métabolique enzymatique hépatique, ce mécanisme d'action pourrait expliquer les différences de toxicité rapportées dans la littérature, et notamment le fait que certains effets sur le foie (augmentation des cytochromes P-450) apparaissent chez le rat mais pas chez le lapin et le singe.

Effets rénaux

Les effets rénaux liés à des expositions aux HCH rapportés dans la littérature sont essentiellement une augmentation du poids du rein, une glucosurie et des inflammations du rein. Les LOAEL varient respectivement de 2-10 mg/kg/j à 20 mg/kg/j pour le gamma-HCH seul et le mélange d'isomères. Le gamma-HCH serait donc responsable de cette toxicité. Il semblerait que le mécanisme d'action soit en partie lié chez le rat à l'interaction avec une protéine spécifique à cette espèce (α -2 μ -globuline). La toxicité rénale pourrait également être liée en partie, pour des niveaux de doses importants, à une lyse des muscles squelettiques responsable d'une myoglobinurie et secondairement d'une altération rénale.

Effets immunologiques

La réponse immunologique (production d'anticorps) semble être diminuée (immunosuppression) chez plusieurs espèces animales (rat, souris, lapin) après une exposition subchronique au gamma-HCH. Les niveaux d'exposition sont faibles (des effets sont observés pour des expositions à des doses aussi faibles que 0,012 mg/kg/j de lindane pendant 24 semaines chez la souris).

Effets neurologiques

Le système nerveux central est une des cibles de la toxicité des isomères du HCH. Les effets rapportés aux plus faibles doses chez l'animal sont des convulsions, pour des expositions orales chroniques et subchroniques. Les LOAEL les plus bas rapportés dans la littérature sont de l'ordre de 10 mg/kg/j. Il semblerait que le gamma-HCH interagisse avec le récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), inhibant ainsi les effets de ce neurotransmetteur.

Effets sur la reproduction

Des effets sur les hormones sexuelles, comme ceux étudiés chez l'homme, n'ont pas été mis en évidence chez l'animal. Toutefois, les études animales sur la reproduction montrent des effets histologiques au niveau des testicules et de l'utérus chez le rat pour l'ensemble des HCH. Des effets sévères de type diminution du poids des testicules, atrophie ovarienne, dégénérescence des tubes séminifères ont été mis en évidence pour des expositions importantes subchroniques chez le rat (de 20 à 90 mg/kg/j de HCH technique pendant 13 semaines). Pour des doses plus faibles (de l'ordre de 0,8 à 1 mg/kg/j sur 12-13 semaines), une augmentation du poids des ovaires et une diminution du taux d'ovulation ont été respectivement mises en évidence chez le rat et le lapin. Une étude sur trois générations de rats a permis d'identifier un NOAEL de 10 mg/kg/j.

Les effets sur la reproduction (notamment sur le cycle ovarien), ainsi que les effets sur le développement embryofœtal mis en évidence chez le rat sont aujourd'hui discutés comme étant une conséquence de l'activité anti-œstrogénique, notamment pour le gamma-HCH, mais les résultats d'études sont parfois incohérents du fait de protocoles expérimentaux très variables, de l'examen de différents effets et des nombreuses controverses existant dans l'interprétation des effets hormonaux.

Effets cancérigènes

Les isomères de l'HCH, seuls ou en mélange, sont cancérigènes par voie orale chez la souris. Le type de tumeurs le plus souvent rapporté est un carcinome hépatocellulaire. Toutefois, le foie est souvent le seul organe examiné dans ces études de cancérogenèse. Des tumeurs pulmonaires ont également été mises en évidence dans une étude.

Il semble que la souris soit plus susceptible à l'action carcinogène des HCH que le rat. Effectivement, si on compare les doses pour lesquelles on observe une augmentation statistiquement significative des animaux présentant une tumeur hépatique par rapport à un groupe non exposé (données expérimentales brutes, sans modélisation), les niveaux varient de 13 à 34 mg/kg/j chez la souris pour 50 mg/kg/j chez le rat (exposition de 18 à 26 mois). Certains auteurs estiment que ce sont les métabolites des HCH qui sont responsables, pour partie, de l'activité carcinogène de ces substances chez la souris, et notamment le 2,4,6-trichlorophénol (classé B2 par l'US EPA) et le pentachlorocyclohexène, métabolite spécifique du gamma-HCH. Des études in vitro suggèrent que les enzymes microsomaux hépatiques de l'homme transforment le gamma-HCH en pentachlorocyclohexène puis de façon ultime en époxyde chloré stable.

Annexe 6 - Valeurs toxicologiques de référence

Le chlordécone

• Effets non cancérogènes

Des six organismes décrits précédemment, seul l'ATSDR a dérivé une VTR pour une exposition chronique orale au chlordécone. La VTR proposée est de 5.10^{-4} mg/kg/j (1995). Le tableau 7 résume les informations nécessaires à la compréhension de sa construction. L'ATSDR a utilisé une étude toxicologique chez des rats des deux sexes exposés pendant 1 et 2 ans par voie orale à des doses de 0- 0,05- 0,25- 0,5- 1,25- 2,5 et 4 mg/kg/j de chlordécone. Après 1 an d'exposition, 5 rats par sexe et par groupe de dose ont été sacrifiés. Une glomérulosclérose et une protéinurie ont été mises en évidence pour les rats mâles et femelles exposés à 0,25 mg/kg/j et plus. Le LOAEL est à 0,25 mg/kg/j. Ainsi, un NOAEL de 0,05 mg/kg/j a été identifié. Deux facteurs d'incertitude de 10 ont été appliqués pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Tableau 7. VTR pour une exposition chronique orale au chlordécone (toxicité à seuil uniquement)

Type de VTR	Exposition		Espèce/ souche	Effets	NOAEL (LOAEL) (mg/kg/j)	UF	VTR (mg/kg/j)	Date évaluation	Etude toxico
	Voie	Durée							
MRLc (ATSDR)	Orale	2 ans	Rat Wistar	Rénaux	0,05	100	5.10^{-4}	1995	Larson <i>et al.</i> 1979

• Effets cancérogènes

L'IARC a classé le chlordécone comme cancérogène possible (groupe 2B). Seul l'OEHA propose une VTR qui date de 1992. Cette VTR a été construite à partir d'une étude du National Cancer Institute sur des souris B6C3F1 mâles exposés au chlordécone pendant 2 ans. Les tumeurs considérées étaient des tumeurs hépatiques. Un excès de risque unitaire de $1,6.10^{-2}$ ($\mu\text{g/kg/j}$)⁻¹ a été identifié à partir d'un modèle multi-étapes linéarisé.

Le mirex

• Effets non cancérogènes

L'ATSDR et l'US EPA sont les deux seuls organismes à avoir construit une VTR pour une exposition orale chronique au mirex.

L'US EPA propose une VTR pour les effets non cancérogènes du mirex de 2.10^{-4} mg/kg/j (1992). Elle dérive d'une étude animale chez le rat exposé au mirex par la nourriture pendant 2 ans. Cinquante deux animaux par sexe et par groupe de dose ont été exposés à des doses de 0- 0,007- 0,07- 0,7- 1,8 et 3,8 mg/kg/j de mirex pour les mâles et 0- 0,007- 0,08- 0,7- 2 et 3,9 mg/kg/j de mirex pour les femelles. Pour tous les groupes de doses, dans les deux sexes, aucun signe clinique de toxicité n'a été rapporté. Pour les deux groupes de doses les plus fortes, une perte de poids importante était observée. Des observations histologiques ont toutefois montré des changements au niveau des glandes parathyroïde et thyroïde, du foie, des reins et de la rate. Pour les deux sexes, la dose la plus faible à laquelle ont été rapportés ces changements histologiques était 0,7 mg/kg/j, considérée comme le LOAEL (hyperplasie parathyroïdienne, néphropathie et hyperplasie médullaire, amas graisseux dans le foie, cytomégalie et nécrose hépatiques). Un NOAEL a donc été déterminé à 0,07 mg/kg/j.

Trois facteurs d'incertitude ont été appliqués : un facteur 10 tenant compte de la transposition de l'animal à l'homme, un facteur 10 tenant compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine, et un facteur 3 tenant compte d'un manque de données toxicologiques (pas de donnée transgénérationnelle sur la reproduction notamment).

L'ATSDR propose une VTR de 8.10^{-4} mg/kg/j (1995). Cette VTR est issue de la même étude toxicologique (réalisée par le National Toxicology Program en 1990). Le NOAEL utilisé est de 0,075 mg/kg/j (la faible différence provient de l'utilisation par l'ATSDR de la moyenne des NOAEL rapportés pour les mâles et les femelles (respectivement 0,07 et 0,08 mg/kg/j), alors que l'US EPA utilise le plus faible NOAEL observé chez les mâles). Deux facteurs de 10 ont été utilisés pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Tableau 8. VTR pour une exposition chronique orale au mirex

Type de VTR	Exposition		Espèce/ souche	Effets	NOAEL (LOAEL) (mg/kg/j)	UF	VTR (mg/kg/j)	Date évaluation	Etude toxico
	Voie	Durée							
RfD (US EPA)	Orale	2 ans	Rat F344N	Hépatiques	0,07	300	2.10 ⁻⁴	1992	NTP 1990
MRLc (ATSDR)	Orale	2 ans	Rat F344N	Hépatiques	0,075	100	8.10 ⁻⁴	1995	NTP 1990

• Effets cancérigènes

Le mirex est classé par l'IARC dans le groupe 2B (cancérogène possible pour l'homme) pour sa cancérogénicité, sur la base de données suffisantes chez le rat et la souris et de l'absence de donnée adéquate chez l'homme. Seul l'OEHA propose une VTR qui date de 1992. Cette VTR a été construite à partir de deux études toxicologiques sur des souris B6C3F1 et B6AKF1 mâles et femelles exposés au chlordécone pendant 2 ans [Innes, 1968 ; Innes *et al.* 1969]. Les tumeurs considérées étaient des tumeurs hépatiques. Un excès de risque unitaire de $1,8 \cdot 10^{-2}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$)⁻¹ a été identifié comme la moyenne géométrique des excès de risque unitaire construit pour chaque étude et chaque espèce à partir d'un modèle multi-étapes linéarisé.

La dieldrine

• Effets non cancérigènes

Il existe 4 VTR recensées dans les bases de données toxicologiques utilisées, construites chacune par un organisme différent : l'ATSDR, l'US EPA, le RIVM et l'OMS (JMPR).

L'US EPA propose une VTR de **5.10⁻⁵ mg/kg/j (1990)**. Il utilise une étude toxicologique animale chez le rat, exposé pendant deux ans à la dieldrine par ingestion de nourriture (Walker *et al.* 1969). Vingt-cinq animaux par sexe et par groupe de dose (45 pour le groupe témoin) ont été exposés pendant 2 ans à, respectivement, 0- 0,005- 0,05- et 0,5 mg/kg/j de dieldrine. A la fin des deux années, les femelles ayant été exposées à 0,05 et 0,5 mg/kg/j de dieldrine présentaient une augmentation du poids du foie accompagnée d'une augmentation du ratio des poids foie/organisme entier. Un examen histopathologique du foie a révélé des changements cellulaires (cellules du parenchyme hépatique) comprenant des foyers de prolifération et d'hyperplasie. Le LOAEL a été identifié à 0,05 mg/kg/j, soit un NOAEL à 0,005 mg/kg/j. Deux facteurs d'incertitude de 10 ont été appliqués pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

L'ATSDR propose une VTR identique de **5.10⁻⁵ mg/kg/j (2000)**. La méthode de construction et l'étude toxicologique utilisée sont les mêmes que celles proposées par l'US EPA. L'utilisation de cette étude toxicologique est fondée sur une analyse bibliographique qui montre que le foie est l'organe cible le plus sensible lors d'expositions chroniques à la dieldrine chez plusieurs espèces animales.

Le JMPR (OMS) propose une VTR de **1.10⁻⁴ mg/kg/j (1966)**. Il utilise une étude toxicologique animale réalisée chez le rat et le chien exposés pendant 2 ans à la dieldrine par ingestion de nourriture (Fitzhugh *et al.* 1964). Les animaux ont été exposés à des doses de 0,025 à 2,5 mg/kg/j. A la plus forte dose testée, les animaux présentaient une hypertrophie importante du foie. Des effets hépatiques plus modérés ont été mis en évidence à 0,025 mg/kg/j, dose considérée comme un LOAEL. Aucun NOAEL n'a pu être identifié. Deux facteurs d'incertitude de 10 ont été appliqués pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité au sein de l'espèce humaine. Un facteur d'incertitude supplémentaire de 2,5 a été appliqué pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL pour le calcul de la VTR.

Le RIVM a utilisé les données du JMPR pour proposer une VTR de **1.10⁻⁴ mg/kg/j (2001)** pour le mélange aldrine+dieldrine. Le tableau 9 résume les VTR de chaque organisme ainsi que les données utiles à leur construction.

Tableau 9. VTR de la dieldrine proposées dans les bases de données toxicologiques pour une exposition chronique orale, effets non cancérogènes

Type de VTR	Exposition Etude		Espèce/souche	Effets	NOAEL (LOAEL) (mg/kg/j)	UF	VTR (mg/kg/j)	Date évaluation (ou révision)	Etude toxico
	Voie	Durée							
RfD (US EPA)	Orale	2 ans	Rat	Hépatiques	0,005	100	5.10 ⁻⁵	1990	Walker <i>et al.</i> 1969
MRL (ATSDR)	Orale	2 ans	Rat	Hépatiques	0,005	100	5.10 ⁻⁵	2000	Walker <i>et al.</i> 1969
ADI (JMPR)	Orale	2 ans	Rat et chien	Hépatiques (modérés)	0,025	250	1.10 ⁻⁴	1966	Fitzhugh <i>et al.</i> 1964
TDI (RIVM)	Orale	← Basée sur l'ADI construite par le JMPR en 1966 →					*1.10 ⁻⁴	2001	Fitzhugh <i>et al.</i> 1964

* : aldrine + dieldrine

• Effets cancérogènes

L'IARC (International Agency for Research on Cancer) considère que la dieldrine est inclassable quant à sa cancérogénicité et l'a ainsi classée dans le groupe 3 (inclassable). En revanche, l'US EPA a classé la dieldrine dans le groupe B2 (probablement cancérogène pour l'homme).

L'US EPA a construit une VTR sans seuil pour les effets cancérogènes de la dieldrine (tableau 10). Il propose un excès de risque unitaire (ERU) de $1,6 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g/kg/j})^{-1}$ (1993). Cet ERU dérive de la modélisation des données expérimentales de plusieurs études animales de cancérogenèse (rats et souris mâles et femelles, plusieurs souches différentes, exposition 2 ans par la nourriture) à l'aide du modèle « Linearized Multistage » (modèle multi-étapes linéarisé) qui pose l'hypothèse d'une relation linéaire entre l'incidence des cancers et l'exposition dans les faibles doses. La valeur obtenue correspond à la probabilité supplémentaire, par rapport à un individu non exposé, qu'un individu développe une tumeur hépatique s'il est exposé par voie orale pendant sa vie entière à 1 $\mu\text{g/kg/j}$ de dieldrine.

Tableau 10. VTR de la dieldrine proposée par l'US EPA pour une exposition chronique orale, effets cancérogènes

Type de VTR	Exposition Etude		Espèce/souche	Type de tumeurs	VT ($\mu\text{g/kg/j})^{-1}$	Modèle d'extrapolation	Date évaluation (ou révision)	Etude toxico
	Voie	Durée						
ERU (US EPA et OEHHA)	Orale nourriture	2 ans	Rat et souris	Carcinomes hépatiques	0,016	LMS (moyenne géométrique de 13 SF*)	1993	Davis 1965, Walket <i>et al.</i> 1972, Thorpe et Walker 1973, NCI 1978, Meierhenry <i>et al.</i> 1983

* SF : slope factor, pente de la droite « nombre d'animaux présentant des tumeurs = f(dose) », pour des faibles doses

Les isomères α , β et γ de l'héxachlorocyclohexane

• Effets non cancérogènes

Chaque isomère du HCH possède une ou plusieurs VTR qui lui sont spécifiques, aussi il importe de séparer les trois isomères alpha-, béta- et gamma-HCH pour la présentation de leurs VTR.

Le alpha-HCH

L'ATSDR et le RIVM ont construit chacun une VTR pour les effets non cancérogènes d'une exposition orale chronique à l'alpha-HCH (tableau 11).

L'ATSDR propose une VTR de 8.10^{-3} mg/kg/j (1999), fondée sur une étude animale où des rats ont été exposés au alpha-HCH par la nourriture pendant 26 mois. Dix animaux par sexe et par groupe de dose ont été exposés à 0- 0,8- 4- 8 et 64 mg/kg/j pendant toute la durée de leur vie. De légères altérations microscopiques hépatiques (nécroses, dégénérescences graisseuses) et une diminution significative du poids du foie ont été observées dans le groupe d'animaux exposés à 4 mg/kg/j. Le NOAEL a ainsi été déterminé à 0,8 mg/kg/j. Deux facteurs d'incertitude de 10 (valeurs maximales) ont été appliqués au NOAEL pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité humaine.

Le RIVM propose une VTR de 1.10^{-3} mg/kg/j (1991), réévaluée en 2001, fondée sur une étude toxicologique animale différente de la précédente. Des rats ont été exposés au alpha-HCH par la nourriture pendant 90 jours (étude subchronique). Les auteurs ne précisent pas le protocole expérimental de cette étude. Une leucocytopénie et des altérations hépatiques ont été observées dans le groupe d'animaux exposés à 0,5 mg/kg/j. Un NOAEL a été identifié à 0,1 mg/kg/j pour cette étude. Deux facteurs d'incertitude de 10 (valeurs maximales) ont été appliqués au NOAEL pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité humaine.

Tableau 11. VTR pour une exposition orale chronique à l'alpha-HCH, effets non cancérogènes

Type de VTR	Exposition Etude		Espèce/ souche	Effets	NOAEL (LOAEL) (mg/kg/j)	UF	VTR (mg/kg/j)	Date évaluation (ou révision)	Etude toxico
	Voie	Durée							
MRL (ATSDR)	Orale	9-14 mois	Rats	Hépatotoxicité	0,8	100	8.10^{-3}	1999	Fitzhugh <i>et al.</i> 1950
TDI (RIVM)	Orale	3 mois	Rats	Leucocytopénie et hépatotoxicité	0,1 (0,5)	100	1.10^{-3}	1991	Slooff & Matthijssen, 1988

Le bêta-HCH

L'ATSDR et le RIVM ont également construit une VTR pour les effets non cancérogènes d'une exposition orale au bêta-HCH (tableau 12).

L'ATSDR ne propose pas de VTR chronique mais propose une VTR intermédiaire de 6.10^{-4} mg/kg/j (1999), fondée sur une étude animale où des rats ont été exposés au bêta-HCH par la nourriture pendant 13 semaines. Dix animaux par sexe et par groupe de dose ont été exposés à 0- 0,18- 0,9- 4,5 et 22,5 mg/kg/j pendant 13 semaines (durée subchronique). De légères altérations microscopiques hépatiques (hyalinisation des cellules centrilobulaires hépatiques, hypertrophie cellulaire et augmentation du nombre d'éosinophiles) ont été observées dans le groupe d'animaux exposés à 0,18 mg/kg/j. Le LOAEL a ainsi été déterminé à 0,18 mg/kg/j. Aucun NOAEL n'a pu être identifié. Trois facteurs d'incertitude ont été appliqués. Un facteur de 3 a été appliqué pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL et deux facteurs de 10 (valeurs maximales) ont été appliqués pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité humaine.

Le RIVM propose une VTR de 2.10^{-5} mg/kg/j (1991), réévaluée en 2001, fondée sur deux études toxicologiques animales différentes de la précédente. Les rats ont été exposés au bêta-HCH par la nourriture pendant une durée semi chronique (durée exacte non précisée). Malheureusement, les auteurs ne précisent pas le protocole expérimental de ces études. Il s'agit d'études sur la reproduction et l'effet mis en évidence était une infertilité. Un NOAEL a été identifié à 0,02 mg/kg/j. Deux facteurs d'incertitude de 10 (valeurs maximales) ont été appliqués au NOAEL pour tenir compte de la transposition de l'animal à l'homme et de la variabilité humaine. Un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 a été appliqué sans que celui-ci ne soit détaillé. Il peut s'agir de la prise en compte d'études subchroniques, et/ou de l'identification d'effets nocifs considérés comme sévères.

Tableau 12. VTR pour une exposition orale chronique au bêta-HCH, effets non cancérigènes

Type de VTR	Exposition Etude		Espèce/souche	Effets	NOAEL (LOAEL) (mg/kg/j)	UF	VTR (mg/kg/j)	Date évaluation (ou révision)	Etude toxico
	Voie	Durée							
MRL (ATSDR)	Orale	13 semaines	Rat	Hépatotoxicité	0,18	300	6.10 ⁻⁴ (interm)	1999	Van Velsen <i>et al.</i> 1986
TDI (RIVM)	Orale	Semi chronique	Rat	Infertilité	0,02	1000	2.10 ⁻⁵	1991 (2001)	Slooff & Matthijssen, 1988

Le gamma-HCH

Cinq VTR sont recensées dans les bases de données toxicologiques pour le gamma-HCH (tableau 13).

L'ATSDR ne propose pas de VTR chronique mais propose une VTR intermédiaire de **1.10⁻⁵ mg/kg/j (1999)**, fondée sur une étude animale où des souris ont été exposées au gamma-HCH (97 %) pendant 6 mois. Six souris par groupe de dose ont été exposées via la nourriture à 0- 0,012- 0,12 et 1,2 mg/kg/j au gamma-HCH. Une réponse biphasique dose-dépendante sur le système immunitaire a été observée (immunité cellulaire et humorale). A 0,012 mg/kg/j, une diminution de l'activité de certaines cellules lymphocytaires a été mise en évidence. Aucun NOAEL n'a donc pu être identifié. Trois facteurs d'incertitude de 10 (valeurs maximales) ont ensuite été appliqués pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL, de la transposition de l'animal à l'homme, et de la variabilité humaine.

L'OEHHA (EPA Cal) propose une VTR chronique de **1.10⁻⁵ mg/kg/j (1999)**, fondée sur la même étude toxicologique que précédemment. La même méthode de construction est utilisée par l'OEHHA que par l'ATSDR.

Le RIVM propose une VTR chronique de **4.10⁻⁵ mg/kg/j (2001)**, fondée sur la même étude toxicologique que celle utilisée par l'ATSDR et l'OEHHA. La valeur numérique diffère légèrement du fait de l'utilisation par le RIVM d'un facteur d'incertitude différent (3 au lieu de 10) pour l'utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL.

L'US EPA propose une VTR chronique de **3.10⁻⁴ mg/kg/j (1988)**, fondée sur une étude animale où des rats ont été exposés au gamma-HCH pendant 3 mois. Vingt animaux par sexe et par groupe de dose ont été exposés via la nourriture à 0- 0,2- 0,8- 4- 20 et 100 ppm de lindane (99,85 %). Les animaux exposés à 20 et 100 ppm ont développé différents effets sur le foie et le rein : hypertrophie du foie, dégénérescence des tubules rénaux et néphrite interstitielle. La dose de 20 ppm, correspondant à une dose de 1,55 mg/kg/j (calcul à partir de la consommation journalière), a donc été identifiée comme le LOAEL, et le NOAEL a été identifié à 4 ppm, soit 0,33 mg/kg/j. Trois facteurs d'incertitude de 10 (valeurs maximales) ont ensuite été appliqués pour tenir compte de l'utilisation d'une étude subchronique, de la transposition de l'animal à l'homme, et de la variabilité humaine.

L'OMS, par l'intermédiaire du JMPR, propose une VTR chronique temporaire de **0 à 1.10⁻³ mg/kg/j (1997)**, fondée sur une étude animale où des rats ont été exposés au gamma-HCH pendant 2 ans. Le protocole de l'étude toxicologique n'est pas explicité. Les effets observés dans cette étude étaient principalement des effets hépatiques. Un NOAEL a été identifié à 0,5 mg/kg/j. Un facteur d'incertitude de 500, non explicité, a été appliqué à ce NOAEL.

Tableau 13. VTR pour une exposition orale chronique au gamma-HCH, effets non cancérogènes

Type de VTR	Exposition Etude		Espèce/souche	Effets	NOAEL (LOAEL) (mg/kg/j)	UF	VTR (mg/kg/j)	Date évaluation (ou révision)	Etude toxico
	Voie	Durée							
MRL (ATSDR)	Orale	6 mois	Souris femelle	Immunotoxicité	0,012	1000	1.10 ⁻⁵ (interm)	1999	Meera <i>et al.</i> 1992**
RfD* (OEHHA)	Orale	6 mois	Souris femelle	Immunotoxicité*	(0,012)	1000	1.10 ⁻⁵	1999	Meera <i>et al.</i> 1992**
TDI (RIVM)	Orale	6 mois	Souris femelle	Immunotoxicité	(0,012)	300	4.10 ⁻⁵	2001	Meera <i>et al.</i> 1992**
RfD (US EPA)	Orale	3 mois	Rat femelle Wistar	Hépatiques et rénaux	0,33	1000	3.10 ⁻⁴	1988	Zoecon Corp., 1983
ADI (JMPR)	Orale	2 ans	Rats	Hépatiques	0,5	500 (ND)	0-1.10 ⁻³ (temp)	1997	ND

* calculée à partir du public health goal de l'OEHHA (EPA Californie)

** étude critiquée par le JMPR en raison de l'utilisation d'un isomère gamma-HCH non pur (97 %)

ND : non détaillé dans les bases de données toxicologiques

• Effets cancérogènes

Le alpha-HCH

L'US EPA a classé le alpha-HCH dans le groupe B2 (probablement cancérogène pour l'homme), l'IARC l'a classé dans la catégorie 2B (cancérogène possible pour l'homme), sur la base de données positives chez l'animal mais inadéquates et insuffisantes chez l'homme. Il est probable que le mécanisme d'action de l'alpha-HCH soit de nature génotoxique. Il existe deux VTR pour les cancers, l'une établie par l'US EPA en 1993 et l'autre établie par l'OEHHA. Cependant, seule la VTR de l'US EPA sera présentée car les données fournies par l'OEHHA sur la construction de l'excès de risque unitaire sont manquantes (tableau 14).

L'US EPA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $6,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ (1993). Cet ERU dérive de la modélisation des données expérimentales d'une étude animale de cancérogenèse réalisée chez la souris (exposition par la nourriture pendant 6 mois) à l'aide du modèle « Linearized Multistage » (modèle multi-étapes linéarisé) qui pose l'hypothèse d'une relation linéaire entre l'incidence des cancers et l'exposition dans les faibles doses.

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $2,7 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$. La construction de cet ERU n'est pas mentionnée dans la base de données.

Tableau 14. VTR pour une exposition orale chronique à l'alpha-HCH, effets cancérogènes

Type de VTR	Exposition Etude		Espèce/souche	Effet	VTR ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	Modèle d'extrapolation	Date évaluation (ou révision)	Etude toxico
	Voie	Durée						
SF ERU (US EPA)	Orale	6 mois	Souris dd mâle	Nodules hépatiques et carcinomes hépatocellulaires	$6,3 \cdot 10^{-3}$	Modèle LMS	1993	Ito <i>et al.</i> 1973

Le bêta-HCH

L'US EPA a classé le bêta-HCH dans le groupe C (cancérogène possible pour l'homme). L'IARC l'a classé dans la catégorie 2B (cancérogène possible pour l'homme), sur la base de données suffisantes chez l'animal mais pas chez l'homme. Il existe deux VTR pour les cancers, l'une établie par l'US EPA en 1993 et l'autre établie par l'OEHHA. Cependant, seule la VTR de l'US EPA sera présentée car les données fournies par l'OEHHA sur la construction de l'excès de risque unitaire sont manquantes (tableau 15).

L'US EPA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $1,8.10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ (1993). Cet ERU dérive de la modélisation des données expérimentales d'une étude animale de cancérogenèse réalisée chez la souris (exposition par la nourriture pendant 2 ans) à l'aide du modèle « Linearized Multistage » (modèle multi-étapes linéarisé) qui pose l'hypothèse d'une relation linéaire entre l'incidence des cancers et l'exposition dans les faibles doses.

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $1,5.10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$. La construction de cet ERU n'est pas mentionnée dans la base de données.

Tableau 15. VTR pour une exposition orale chronique au bêta-HCH, effets cancérogènes

Type de VTR	Exposition Etude		Espèce/souche	Effet	VTR ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	Modèle d'extrapolation	Date évaluation (ou révision)	Etude toxico
	Voie	Durée						
SF ERU (US EPA)	Orale	2 ans	Souris CF1 mâle	Nodules hépatiques et carcinomes hépatocellulaires	$1,8.10^{-3}$	Modèle LMS	1993	Thorpe & Walker, 1973

Le gamma-HCH

L'IARC a classé le gamma-HCH dans la catégorie 2B (cancérogène possible pour l'homme) sur la base de données suffisantes chez l'animal mais pas chez l'homme. L'US EPA ne l'a pas classé et ne construit donc pas de VTR pour les effets cancérogènes du gamma-HCH. Ainsi, il n'existe qu'une seule VTR relative aux cancers provoqués par le gamma-HCH, construite par l'OEHHA (tableau 16).

L'OEHHA propose un excès de risque unitaire (ERU) de $1,1.10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ (2002). Cet ERU dérive de la modélisation des données expérimentales d'une étude animale de cancérogenèse réalisée chez la souris (exposition par la nourriture pendant 2 ans) à l'aide du modèle « Linearized Multistage » (modèle multi-étapes linéarisé) qui pose l'hypothèse d'une relation linéaire entre l'incidence des cancers et l'exposition dans les faibles doses.

Tableau 16. VTR pour une exposition orale chronique au gamma-HCH, effets cancérogènes

Type de VTR	Exposition Etude		Espèce/souche	Effet	VTR ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	Modèle d'extrapolation	Date évaluation (ou révision)	Etude toxico
	Voie	Durée						
SF* (OEHHA)	Orale	2 ans	Souris CF1 mâle	Tumeurs hépatiques	$1,1.10^{-3}$	Modèle LMS	2002	Thorpe & Walker, 1973

* SF : slope factor (excès de risque unitaire ERU)

Annexe 7 - Classification des substances cancérigènes

Critères de classification des substances cancérigènes par l'US EPA

A	Cancérigène pour l'homme
B1	Probablement cancérigène pour l'homme : données limitées chez l'homme
B2	Probablement cancérigène pour l'homme : données suffisantes chez l'animal, inadéquates chez l'homme
C	Cancérigène possible pour l'homme
D	Non classable
E	Il existe des preuves de non cancérigénicité chez l'homme

Critères de classification des substances cancérigènes par l'IARC

1	Cancérigène pour l'homme : données suffisantes
2A	Probablement cancérigène pour l'homme : connaissances limitées chez l'homme mais suffisantes chez l'animal
2B	Cancérigène possible pour l'homme : connaissances limitées chez l'homme ou suffisantes chez l'animal
3	Inclassable
4	Probablement non cancérigène pour l'homme

Annexe 8 - Bibliographie des annexes

- Anonyme. Evaluation of the potential carcinogenicity of kepone chlordecone (143-50-0). Govt Reports Announcements & Index (GRA&I), Issue 16, 1993.
- Cannon SB, Veazey JM Jr, Jackson RS, Burse VW, Hayes C, Straub WE, Landrigan PJ, Liddle JA. Epidemic Kepone poisoning in chemical workers. *Am J. Epidemiol.* 1978; 107(6):529-537.
- Chernoff N & Rogers EH. Fetal toxicity of Kepone in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 38(1):189-194.
- Chernoff N, Linder RE, Scotti TM, Rogers EH, Carver BD, Kavlock RJ. Fetotoxicity and cataractogenicity of mirex in rats and mice with notes on Kepone. *Environ. Res.* 1979; 18(2):257-269.
- Chernoff N & Kavlock RJ. An in vivo teratology screen utilizing pregnant mice. *J Toxicol Environ Health.* 1982; 10(4-5):541-550.
- Cocco P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad Saude Publica* 2002; 18(2):379-402.
- Conseil de l'Union Européenne. Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. EUR-OP, Office des publications officielles des Communautés Européennes, 05/12/1998. 24 pages.
- Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, et al. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: Results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control*, 1999; 10:1-11.
- Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R, Berkowitz G, Bradlow HL, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinceguerra V, Niguidula N, Ireland K, Santella RM. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11(8):686-697.
- Gray LE Jr, Kavlock RJ, Ostby J, Ferrell J. Assessment of the utility of postnatal testing following prenatal exposure to forty chemicals. *Prog Clin Biol Res.* 1983; 140:39-62.
- Guzelian PS. Chlordecone poisoning: a case study in approaches for the detoxification of humans exposed to environmental chemicals. *Drug Metab Rev.* 1982; 13:663-679.
- Guzelian PS, Vranian G, Boylan JJ, Cohn WJ, Blanke RW. Liver structure and function in patients poisoned with chlordécone (Kepone). *Gastroenterology.* 1980; 78(2):206-213.
- Guzelian PS. Clinical evaluation of liver structure and function in humans exposed to halogenated hydrocarbons. *Environ Health Perspect* 1985 May; 60:159-164.
- Høyer AP, Engholm G. Serum lipids and breast cancer risk: a cohort study of 5,207 Danish women. *Cancer Causes Control.* 1992; 3(5):403-408.
- Høyer AP, Grandjean P, Jørgensen T, et al. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet*, 1998; 352(9143):1816-1820.
- Høyer AP, Jørgensen T, Brock JW, Grandjean P. Organochlorine exposure and breast cancer survival. *J Clin Epidemiol* 2000 Mar 1; 53(3):323-30.
- Hoyer AP, Jørgensen T, Rank F, Grandjean P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer.* 2001; 1(1):8.
- Hoyer AP, Gerdes AM, Jørgensen T, Rank F, Hartvig HB. Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-controls study. *Breast Cancer Res Treat.* 2002; 71(1):59-65.
- Laden F, Hankinson SE, Woll MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hunter DJ. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer.* 2001; 91(4):568-574.
- Larson PS, Egle JL Jr, Hennigar GR, Lane RW, Borzelleca JF. Acute, subchronic, and chronic toxicity of chlordecone. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1979; 48(1 Pt 1):29-41.
- Martinez AJ, Taylor JR, Dyck PJ, Houff SA, Isaacs E. Chlordécone intoxication in man: II Ultrastructure of peripheral nerves and skeletal muscle. *Neurology.* 1978; 28(7):631-635.
- Mayersdorf A, Israeli R. Toxic effects of chlorinated hydrocarbon insecticides on the human electroencephalogram. *Arch Environ Health.* 1974; 28(3):159-163.

- Mussalo-Rauhamaa H, Hasanen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P. Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer*. 1990; 66(10):2124-2128.
- Snedeker SM. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environ Health Perspect*. 2001; 109 suppl1:35-47.
- Taylor JR, Selhorst JB, Houff SA, Martinez AJ. Chlordecone intoxication in man: I Clinical observations. *Neurology*. 1978; 28(7):626-630.
- Taylor JR. Neurological manifestations in humans exposed to chlordecone and follow-up results. *Neurotoxicology*. 1982; 3(2):9-16.
- US EPA. Final report on the evaluation of four toxic chemicals in an 'in vivo/ in vitro' toxicological screen: acrylamide, chlordecone, cyclophosphamide, and diethylstilbestrol. Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency, Health Effects Research Laboratory. 1986. EPA 600-1-86-002.
- USEPA /Office of Water; Federal-State Toxicology and Risk Analysis Committee (FSTRAC). Summary of State and Federal Drinking Water Standards and Guidelines, 1993.
- Whorton MD. Male occupational reproductive hazards. In : *Occupational Medicine* (C Zenz, OB Dickerson & EP Horvath Jr, ed.). 3rd Ed. Saint Louis: Mosby-Year Book. 1994:870-874.

Notes

Notes