

LINDANE

Dernière mise à jour : 29/09/2005

RESPONSABLE DU PROGRAMME

A. PICHARD : annick.pichard@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - J. BUREAU - C. HULOT - G. LACROIX - J.P. LEFEVRE -
C. MANDIN - M.P. STRUB

DOCUMENTATION

C. GILLET

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

LINDANE

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
1. GÉNÉRALITÉS	5
1.1 Identification/caractérisation	5
1.2 Principes de production	5
1.3 Utilisations	5
1.4 Principales sources d'exposition	6
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	7
2.1 Paramètres physico-chimiques	7
2.2 Comportement	8
2.2.1 Dans l'eau	8
2.2.2 Dans les sols	9
2.2.3 Dans l'air	9
2.3 Persistance	9
2.3.1 Dégradation abiotique	9
2.3.2 Biodégradation	10
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	10
2.4.1 Organismes aquatiques	10
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	11
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	12
3.1 Devenir dans l'organisme	12
3.2 Toxicologie aiguë	14
3.3 Toxicologie chronique	15
3.3.1 Effets systémiques	15
3.3.2 Effets cancérigènes	19
3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	20
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	22

LINDANE

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS	22
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA	24
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	25
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë	26
4.1.1 Organismes aquatiques d'eau douce	26
4.1.2 Organismes aquatiques marins	26
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique	27
4.2.1 Organismes aquatiques d'eau douce	27
4.2.2 Organismes aquatiques marins	30
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	31
5.1 Étiquetage - Milieu de travail	31
5.2 Nomenclature Installations classées (IC)	32
5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France	32
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale	32
5.4.1 Qualité des eaux de consommation	32
5.4.2 Qualité de l'air	32
5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	33
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	34
Propositions de l'INERIS	34
5.5.1 Compartiment aquatique	34
5.5.2 Compartiment sédimentaire	34
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	35
6.1 Familles de substances	35
6.2 Principes généraux	35
6.2.1 Eau	35
6.2.2 Air	36
6.2.3 Sols	37
6.2.4 Autres compartiments	38
6.3 Principales méthodes	38

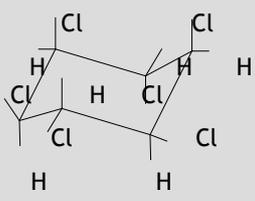
LINDANE

6.3.1	Présentation des méthodes	38
6.3.2	Autres méthodes	46
6.3.3	Tableau de synthèse	48
7.	BIBLIOGRAPHIE	48

LINDANE

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
Lindane $C_6H_6Cl_6$ 	58-89-9	200-401-2	-1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane 1 ,2 ,3 ,4 ,5 ,6 -hexachlorocyclohexane -HCH -BCH benzenhexachloride	solide cristallisé

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

Impuretés

- Heptachlorocyclohexane
- Octachlorocyclohexane

1.2 Principes de production

Le lindane (-HCH) est l'un des isomères de l'hexachlorocyclohexane synthétisé à partir de benzène et de chlore. La réaction de synthèse peut être démarrée grâce à des initiateurs de radicaux libres tels que la lumière visible, la lumière ultraviolette, les rayons X ou les rayons .

Le traitement par du méthanol ou de l'acide acétique suivi d'une cristallisation fractionnée permet de concentrer le lindane jusqu'à 99,9 %, concentration requise pour le lindane technique.

1.3 Utilisations

Le lindane est utilisé comme insecticide dans de nombreuses applications agricoles :

- traitement des sols (maïs, betteraves etc...),
- traitement des semences (céréales, colza, lin, etc...),
- traitement foliaire (arboriculture, cultures maraîchères, ornementales et fourragères).

LINDANE

Il est également employé pour la protection des bois d'œuvre (grumes, charpentes, meubles), en médecine vétérinaire pour le traitement antiparasitaire des animaux (gales, tiques, puces, poux) et en médecine humaine pour le traitement de la gale.

1.4 Principales sources d'exposition

La présence de lindane dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique.

Dans les sols, le lindane provient du traitement par les pesticides et des rejets indirects provenant de sa fabrication ou de son stockage.

Dans l'atmosphère, le lindane provient aussi de l'utilisation agricole comme pesticide. L'érosion par le vent de sols contaminés et la volatilisation à partir de ces sols le dispersent également dans l'atmosphère.

Le lindane peut polluer les eaux de surface lors des précipitations de pluie ou de neige. Le lessivage de sols contaminés peut entraîner la pollution de eaux souterraines.

Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	< 0,2 ng/m ³ (1)
Eau	
eaux de surface :	
- rivières	< 50 ng/L (2)
- mers	0,2 ng/L (2)
eaux de pluie :	200 ng/L (1)
Sol	0,1 à 1 µg/kg (2)
Sédiments	0,1 à 1 µg/kg (2)

(1) Valeur estimée sur la base de données fournies par ATSDR (1994) ; HSDB (2002) et OMS IPCS (1991).

(2) Valeur estimée sur la base de données fournies par HSDB (2002) et OMS IPCS (1991).

LINDANE

2. PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 12,09 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,083 ppm		
Seuil olfactif (ppm)	non disponible		
Masse molaire (g/mol)	290,84 ⁽¹⁾	290,83- 290,85	HSDB (2002), INRS (1992), Merck (1996), Verschueren (2001)
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	323,4		Guide de la chimie (2002), HSDB (2002), INRS (1992)
Pression de vapeur (Pa)	1,25.10 ⁻³ ⁽¹⁾	1,2.10 ⁻³ - 1,3.10 ⁻³	INRS (1992), Kirk-Othmer (1981), Merck (1996)
Densité -vapeur (par rapport à l'air)	10,04		
-solide	d ₄ ²⁰ : 1,87		Verschueren (2001)
Tension superficielle (N/m)	non concerné		
Viscosité dynamique (Pa.s)	non concerné		
Solubilité (mg/L) dans l'eau	10,0 à 20 °C		Guide de la chimie (2002), Kirk-Othmer (1981), OMS IPCS (1991)
Log Kow	3,7 ⁽²⁾	3,2 - 3,9	HSDB (2002), OMS IPCS (1991) US EPA (1996), Chu et Chan (2000)
Koc (L/kg)		1 080 1 352	Lyman <i>et al.</i> (1982), Chu et Chan (2000) US EPA (1996)
Coefficient de partage sol-eau : Kd (L/kg)	Pas de valeur expérimentale ⁽³⁾		

LINDANE

Coefficient de partage sédiments-eau : K _d (L/kg)	Pas de valeur expérimentale ⁽³⁾	
Constante de Henry (Pa.m ³ /mol)	0,355 (25 °C) ⁽⁴⁾	HSDB (2002)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s)	1,42 10 ⁻²	US EPA (1996)
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² /s)	7,34 10 ⁻⁶	US EPA (1996)
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² /j)	Non disponible	
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)	1,4 10 ⁻² ⁽⁵⁾	US EPA (1992)

Choix des valeurs :

(1) Moyenne de plusieurs valeurs.

(2) Valeur la plus fréquemment citée.

(3) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = f_{oc} \times K_{OC}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de f_{oc} est issue de mesure de terrain ou par défaut d'une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour f_{oc_sol} , de 0,05 pour f_{oc_sed} , de 0,1 pour f_{oc_mes} .

(4) Howard et Meylan (1997) ; Boethling et Mackay (2000) et US EPA (1996) fournissent également des valeurs pour la constante de Henry, mais les températures ne sont pas précisées.

(5) Aucune valeur expérimentale n'étant disponible pour le coefficient de perméabilité cutanée depuis l'eau, il est proposé, par défaut, la valeur de $1,4 \cdot 10^{-2}$ calculée par US EPA (1992) (valeur de K_{ow} utilisée pour le calcul égale à 3,72).

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Le lindane est peu soluble dans l'eau. Il pourra disparaître par adsorption sur les sédiments, biodégradation ou absorption par la faune (Exttoxnet, 1996). Bien que le lindane soit plus volatil que la plupart des autres insecticides organochlorés, son évaporation à partir de l'eau demeure toutefois un processus lent, mineur par rapport à la volatilisation à partir des sols (ATSDR, 1994). Sa demi-vie par évaporation est estimée à 191 jours (Mackay et Leinonen, 1975).

LINDANE

2.2.2 Dans les sols

Le lindane est considéré comme très peu mobile dans les sols. Étant donné son caractère lipophile, il est fortement adsorbé par les sols riches en matières organiques et ne sera lessivé qu'en présence de fortes précipitations.

Il sera en revanche plus mobile dans les sols pauvres en matière organique. Une contamination des eaux souterraines ne pourra ainsi être exclue en présence de tels sols (OMS IPCS, 1991 ; Extoxnet, 1996 ; ATSDR, 1994).

Après application du lindane, une partie non négligeable peut s'évaporer : les taux de volatilisation fournis par la littérature sont très variables selon la nature et l'humidité des sols d'une part, cette dernière favorisant nettement le départ à l'atmosphère du lindane en surface, puis selon le mode (pulvérisation ou application d'une solution) et la température d'application d'autre part. La demi-vie s'échelonne de 24 heures à 25 jours (HSDB, 2002 ; ATSDR, 1994).

2.2.3 Dans l'air

Le lindane en phase gazeuse peut s'adsorber sur des particules solides et être à nouveau déposé. Les taux de disparition du lindane par précipitation et dépôt humide sont respectivement de 2,5 % et 3,3 % par semaine. Le temps de résidence moyen du lindane dans l'atmosphère a été ainsi estimé à 17 semaines (ATSDR, 1994 ; HSDB, 2002).

Par ailleurs, le lindane peut se dégrader partiellement par réaction photochimique avec des radicaux hydroxyles pour donner des pentachlorocyclohexènes et tétrachlorocyclohexènes. Cependant, ce phénomène est considéré comme très peu significatif (ATSDR, 1994). La demi-vie par photooxydation proposée par la littérature est égal à 270 jours.

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Selon la nature du sol, le climat, la profondeur d'enfouissement du lindane, la demi-vie de ce dernier sera de quelques jours à plusieurs années. Dans les sols agricoles européens traditionnels, la demi-vie est de 40 à 70 jours (OMS IPCS, 1991).

En présence d'un rayonnement ultra-violet, la photodégradation (déchloration) du lindane en pentachlorocyclohexènes et tétrachlorocyclohexènes est possible, mais très peu importante en comparaison de la volatilisation (processus majoritaire) et de la biodégradation (ATSDR, 1994).

L'hydrolyse du lindane est très lente aux pH environnementaux : les demi-vies peuvent aller de 4 jours (pH 9, température de 25 °C) à 42 ans (pH 8, température de 5 °C) (HSDB, 2002).

LINDANE

2.3.2 Biodégradation

Le lindane mélangé à des suspensions de sols en condition aérobie durant trois semaines n'a pas été biodégradé (pourcentage = 0 %), alors qu'en condition anaérobie, la biodégradation a atteint 63,8 % (MacRae *et al.*, 1984). Ces résultats ont été confirmés par ceux obtenus par Abdullah *et al.* (1997) qui après incubation dans des sols argileux, ont mesuré des pourcentages de biodégradation de 60 % après 15 jours en condition anaérobie, et de 0 % en condition aérobie.

Plusieurs métabolites du lindane en cultures pures de souches isolées à partir de sols sablonneux ont été identifiés : gamma-2,3,4,5,6-pentachloro-1-cyclohexène, alpha-, beta-, et gamma-3,4,5,6-tetrachloro-1-cyclohexène, et pentachlorobenzène (Tu, 1976).

La biodégradation du lindane en installation de traitement d'eaux usées est favorisée en condition anaérobie, et très ralentie en condition aérobie.

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Différents facteurs de bioconcentration du lindane sont reportés dans le tableau :

Facteurs de bioconcentration (BCF) du lindane pour différents organismes marins et d'eau douce.

	Espèces	Durée	C _{eau} (µg/L)	BCF	Références
Poissons	<i>Lepomis macrochirus</i>	28 j (absorption) 14 j (élimination)	0,54	1 400	Forbis, 1986
	<i>Salmo gairdneri</i>	96 j	0,026 0,0037 cinétique	2 000 1 200 2 100	Oliver et Niimi, 1985
	<i>Gambusia affinis</i>	33 j	1,7	560	Metcalf <i>et al.</i> , 1973
	<i>Salmo trutta faro</i>	20 j	0,0024	442	Sugiura <i>et al.</i> , 1979
	<i>Leuciscus idus</i>	20 j	0,0024	765	Sugiura <i>et al.</i> , 1979
	<i>Poecilia reticulata</i>	20 j	0,03	938	Sugiura <i>et al.</i> , 1979
	<i>Poecilia reticulata</i>	10 j	1	697	Yamato <i>et al.</i> , 1983
	<i>Cyprinus carpio</i>	20 j	0,0024	281	Sugiura <i>et al.</i> , 1979
	<i>Pimephales promelas</i>	32 j	3,4	180	Veith <i>et al.</i> , 1979
	<i>Pimephales promelas</i>	304 j		368	Macek <i>et al.</i> , 1969

LINDANE

	<i>Pseudorasbora parva</i>	14 j	20	1 246	Kanazawa, 1982
	<i>Gambusia affinis</i>	28 j	10	520	Thybaud, 1990
	<i>Laludestehes s. sicculus</i>	7 j	1,8	1 613	Matsumura et Benezet, 1973
Mollusques	<i>Mercenaria mercenaria*</i>	5 j		13	Butler, 1971
	<i>Mya Arenaria*</i>	5 j		40	Butler, 1971
	<i>Mytilus edulis*</i>		2,61	74	Ernst, 1975
	<i>Mytilus edulis*</i>		0,087	170	Ernst, 1977
	<i>Mytilus edulis*</i>		0,909	130	Ernst, 1977
	<i>Venerupis japonica</i>	10 j	1	121	Yamato <i>et al.</i> , 1983

(*) signifie organismes marins.

Le test réalisé par Forbis (1986) est considéré comme valide puisqu'il a été réalisé en système dynamique pendant 42 jours (28 jours d'accumulation et 14 jours d'élimination).

Le lindane a été marqué au carbone 14 et suivi dans le milieu d'exposition et dans les organismes testés. Les BCF ont été déterminés à partir des cinétiques d'absorption et d'élimination. L'état stationnaire semble avoir été atteint à 90 % en 10 jours. Le BCF ainsi déterminé pour *Lepomis macrochirus* est de 1 400.

Oliver et Nimii (1985) ont exposé des truites (*Salmo gairdneri*) à un mélange de différents organohalogénés parmi lesquels le lindane. Les résultats obtenus au bout de 96 jours donnent des BCF de l'ordre de 1 200 à 2 100 selon la méthode de détermination utilisée et la concentration testée. Ces valeurs bien qu'obtenues dans des conditions particulières (mélange de substances) sont proches de celles obtenues par Forbis (1986) mais aussi proches de celles mesurées dans les milieux naturels et citées par les auteurs (BCF de 1 000 déterminé chez des truites prélevées dans le lac Ontario).

Pour les mollusques, la valeur de BCF de 121 chez *Venerupis japonica* reportée par Yamato *et al.* (1983) est considérée comme valide. L'équilibre a été atteint au bout de 10 jours et cette phase d'accumulation a été suivie d'une phase d'élimination suivie pendant 10 jours. Les autres valeurs n'ont pu être validées.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

L'absorption du lindane par les plantes depuis le sol se fait principalement dans les sols riches en matières organiques. Les concentrations mesurées dans les plantes le sont essentiellement dans les racines. Peu de traces, voire aucune ne sont retrouvées dans les feuilles et fruits (OMS IPCS, 1991).

LINDANE

Ainsi, on mesure des teneurs en lindane dans les carottes supérieures à celles mesurées dans les choux-fleurs, les épinards et les salades (Wauchope *et al.*, 1992). En terme de facteur de bioconcentration, aucune information précise de la littérature ne permet de proposer des BCF. Seule une expérimentation faite à partir de fourrage (ray-grass) fournit la valeur de 0,3 (Voerman et Besemer, 1975 ; Travis et Arms, 1988). Le fourrage a été cultivé sur un terrain légèrement sablonneux contenant 3 % de matière organique. Le traitement au lindane avait été opéré pendant 15 ans sur les parcelles de l'étude, puis stoppé pendant 3 ans avant la mise en culture du fourrage la quatrième année.

Une concentration en lindane de 0,3 µg/g (poids sec) a été mesurée dans la couche supérieure (20 cm) du champ.

Les travaux de Voerman et Besemer confirment par ailleurs que les concentrations en lindane (en poids sec) dans les racines de la plante sont supérieures à celles mesurées dans les parties aériennes.

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (IARC, 1979, 1987 ; ATSDR, 1994, 1999 ; OMS IPCS, 1991 ; RIVM, 1999 ; INRS, 1992). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

3.1 Devenir dans l'organisme

Études chez l'homme

Le lindane sous forme de vapeurs ou de particules est absorbé par inhalation. Il n'existe pas de données spécifiques relatives aux quantités de lindane (gamma HCH) absorbées.

Plusieurs études et intoxications volontaires ont montré que le lindane est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal.

L'absorption du lindane par voie cutanée dépend du solvant utilisé. En 6 heures, 5 % et 60 % de la dose de lindane sont absorbés lorsqu'il est en solution respectivement dans l'acétone ou le white-spirit (Dick *et al.*, 1997a). En 24 heures, 15 à 20 % du lindane sont absorbés pour les formulations contenant majoritairement du white-spirit alors que 3 % de la dose sont absorbés en solution aqueuse et moins de 1 % pour les solutions dans l'acétone (Dick *et al.*, 1997b). Feldman et Maibach (1974) exposant des volontaires à du lindane par voie cutanée ont estimé la fraction absorbée à 10 %.

LINDANE

Les différents isomères du HCH sont principalement distribués dans les tissus gras mais également dans le cerveau, les reins, les muscles, les poumons, le cœur, la rate, le foie et la circulation sanguine (Siddiqui *et al.*, 1981 ; Baumann *et al.*, 1980). Le passage placentaire des HCH a été démontré chez l'homme (Saxena *et al.*, 1981).

L'excrétion des isomères du HCH est essentiellement urinaire. La présence de ces isomères est également rapportée dans le lait maternel (Ejobi *et al.*, 1996, Schoula *et al.*, 1996) et le sperme (Szymczynski et Waliszewski, 1981). Les principaux métabolites urinaires sont les chlorophénols et les époxydes.

Le 2,3,5-, 2,4,6- et le 2,4,5-trichlorophénol constituent environ 58 % de l'ensemble des métabolites du lindane identifiés dans les urines des salariés au cours des deux dernières heures de la période de travail. Les autres métabolites urinaires sont les autres trichlorophénols, les dichlorophénols, les tétrachlorophénols et les dihydrochlorobenzènes. Le pentachlorophénol est également retrouvé dans les urines des salariés exposés professionnellement au lindane (Engst *et al.*, 1979).

Des études réalisées *in vitro* ont montré la formation d'une forme époxyde du pentachlorobenzène, un des métabolites du lindane identifié dans les microsomes hépatiques humains exposés au lindane (Fitzloff et Pan, 1984).

Études chez l'animal

Chez les rongeurs le lindane est rapidement absorbé par voie orale. Ainsi, Ahdaya *et al.* (1981) montrent que la moitié du lindane marqué radioactivement administré dans l'estomac de souris par gavage est absorbé en 14 minutes.

Chez l'animal, le lindane est métabolisé par les enzymes hépatiques, essentiellement les cytochromes P450, en chlorophénols, chlorobenzènes, chlorocyclohexanes, chlorocyclohexanols. On retrouve principalement les dérivés conjugués et sulfates du 2,4,6-trichlorophénol et du 2,4-trichlorophénol. Il n'est pas détecté de conjugués d'acide mercapturique (Chadwick et Freal, 1972 ; Chadwick *et al.*, 1978 ; Engst *et al.*, 1979 ; Kujawa *et al.*, 1977 ; Kurihar et Nakajima, 1974).

Au niveau du système nerveux, le lindane interfère avec l'acide γ -aminobutyrique (GABA) qui est le neurotransmetteur agissant sur le complexe du récepteur au GABA_A, le canal chlore et les flux sodique et potassique (Abalis *et al.*, 1985 ; Anand *et al.*, 1998 ; Casida et Lawrence, 1985 ; Lawrence et Casida, 1984 ; Morgan, 1982 ; Pomès *et al.*, 1994).

Le lindane agit sur les membranes cellulaires et peut induire des effets cytotoxiques généraux liés à une détérioration des membranes cellulaires (ATSDR, 1999).

Le lindane induirait un stress oxydatif qui serait très probablement à l'origine de ces effets hépatotoxiques (Azzalis *et al.*, 1995 ; Barros *et al.*, 1988, 1991 ; Jungueira *et al.*, 1993 ; Puri et Kohli, 1995 ; Srinivasan et Radhakrishnamurty, 1983 ; Videla *et al.*, 1991).

LINDANE

Le lindane aurait des propriétés anti-oestrogéniques responsables des retards d'ouverture vaginale, des dysfonctionnements du cycle oestrogénique chez le rat femelle et d'une diminution de l'implantation embryonnaire chez la souris (Chadwick *et al.*, 1988 ; Cooper *et al.*, 1989 ; Sircar et Lahiri, 1989).

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

Des doses létales de 180 mg/kg à 300 mg/kg sont rapportées mais chez les enfants des troubles neurologiques ont été observés dès 50 mg (Nordt, 2000).

L'effet le plus souvent rapporté lors de l'ingestion de lindane est une atteinte neurologique. La plupart des informations sont issues d'intoxications aiguës dont le principal signe clinique est des convulsions. Ces effets sont observés chez des patients ayant ingéré accidentellement ou intentionnellement des insecticides, des lotions de traitement contre la gale ou de la nourriture contaminée (Davies *et al.*, 1983 ; Harris *et al.*, 1969 ; Munk et Nantel, 1977 ; Powell, 1980 ; Starr et Clifford, 1972 ; Storen, 1955).

Des nausées, des vomissements sont également observés lors de l'ingestion de lindane (Sunder Ram Rao *et al.*, 1988).

Chez une femme, l'ingestion intentionnelle de lindane a entraîné une coagulation intravasculaire disséminée au moment où les niveaux de lindane sanguin mesurés étaient élevés (Sunder Ram Rao *et al.*, 1988).

L'ingestion de brocoli assaisonné de manière accidentelle avec du lindane (dose unique estimée de 15 à 30 mL) induit des crises convulsives, des faiblesses musculaires et une nécrose au niveau des membres (Munk et Nantel, 1977). Une biopsie musculaire pratiquée 15 jours après l'ingestion n'a pas révélé de dénervation ou de neuropathie.

Études chez l'animal

La CL₅₀ chez le rat est de 1 560 mg/m³ (Ullmann, 1986).

Par voie orale, la DL₅₀ est de 91 mg/kg chez le rat femelle et de 88 mg/kg chez le rat mâle (Gaines, 1960).

Par voie cutanée, la DL₅₀ est de 900 mg/kg chez le rat femelle et de 1 000 mg/kg chez le rat mâle (Gaines, 1960).

Les principaux signes cliniques rapportés sont pour une exposition par voie orale chez la souris une hypoactivité, une ataxie, une dyspnée et des convulsions. Les mêmes signes cliniques sont observés chez le rat, leur apparition est rapide dans les 30 minutes suivant une exposition aiguë.

Par voie cutanée, chez le rat, on observe une dyspnée, une hypoactivité et une posture voussée.

LINDANE

Une étude montre une diminution dose-dépendante des cellules de la moelle osseuse, des granulocytes progéniteurs de macrophages et des cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse lors d'une exposition de 10 jours à 10 ou 20 mg lindane/kg/j (Hong et Boorman, 1993).

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets systémiques

Études chez l'homme

Les seuls **effets neurotoxiques** observés chez l'homme lors d'une exposition chronique correspondent à ceux décrits chez une population de 37 salariés exposés professionnellement au lindane pendant 6 mois à 2 ans dans l'industrie phytopharmaceutique. L'effet observé chez 16 de ces salariés est une perturbation de l'électroencéphalogramme (augmentation des variations de fréquence et d'amplitude) (Czegledi-Janko et Avar, 1970).

Des **anomalies hématologiques** ont été décrites leucopénie, leucocytose, granulopénie, hyperéosinophilie lymphopénie, thrombopénie après exposition au lindane (ATSDR, 1999). L'agranulocytose, l'anémie aplastique, la leucémie paramyéloblastique et la pancytopénie ont été rapportées dans des observations ponctuelles.

L'exposition au lindane induit des effets hématologiques mais l'établissement d'une relation dose-réponse est difficile car il y a peu de données disponibles. Des anémies aplasiques sont rapportées chez un garçon exposé au lindane lors d'une utilisation domestique et chez un homme exposé dans l'exercice de sa profession (Rugman et Cosstick, 1990). L'anémie est réversible et n'est pas retrouvée chez les autres membres de la famille. Les niveaux et voies d'exposition ne sont pas rapportés, il a donc été supposé qu'il s'agissait d'une exposition par inhalation et d'un contact cutané. Les autres atteintes hématologiques rapportées lors d'expositions professionnelles au lindane correspondent à des leucopénies, des leucocytoses, des granulocytoses, des éosinophilies, des monocytoses, et des thrombocytopénies (Brassow *et al.*, 1981, Jedlicka *et al.*, 1958). Les niveaux d'exposition ne sont pas rapportés et il est fort probable qu'il s'agisse de double exposition par inhalation et par voie cutanée.

Un cas d'anémie aplasique a été décrit chez un homme exposé au lindane pendant 3 semaines lors d'un traitement de la gale (Rauch *et al.*, 1990). Une autre étude a porté sur un enfant âgé de 2 ans et exposé au lindane par contact avec le chien de la famille traité régulièrement par une lotion contenant 12 % de lindane. Une diminution des niveaux sanguins d'hémoglobine et de l'hématocrite et une absence presque totale de précurseurs des hématies dans la moelle osseuse sont alors décrits (Vodopick, 1975).

In vitro, il a été montré que les cellules humaines précurseurs des lignées hématologiques sont 1 000 fois plus sensibles au lindane que les mêmes cellules chez le rat (Parent Massin *et al.*, 1994).

LINDANE

Aucune atteinte rénale n'est rapportée lors d'une exposition chronique au lindane quelle que soit la voie d'exposition.

Il n'y a pas non plus de donnée disponible relative à une éventuelle action hépatotoxique du lindane chez l'homme.

Études chez l'animal

Des **effets neurotoxiques** sont rapportés. Des expositions chroniques à de faibles doses de lindane induisent une altération significative du comportement lors de test en boîte de Skinner chez un petit nombre de rats exposés à 2,5 mg/kg/j pendant 40 jours (Desi, 1974). Une diminution significative de la vitesse de conduction nerveuse chez les rats exposés à 25,4 mg/kg/j pendant 30 jours est également rapportée (Muller *et al.*, 1981). Cependant, la dernière étude n'a pas examiné les paramètres comportementaux.

Une autre étude a été réalisée pendant 13 semaines chez des rats Crl:CD BR exposés dans la nourriture aux doses de 0, 20, 100 ou 500 ppm de lindane (pureté 99,78 %) (Hughes, 1999). Les effets importants rapportés dès les premiers jours d'exposition à la dose la plus élevée ont poussés les expérimentateurs à diminuer la dose à 400 ppm. Les expositions moyennes ont donc été pratiquées à 0, 1,4, 7,1 et 28 mg/kg par jour chez les mâles et à 0, 1,6, 7,9 et 30 mg/kg chez les femelles. Les tests d'observations fonctionnelles et les tests d'activités moteurs ont été effectués à 4, 8 et 13 semaines de traitement. Cette étude montre une hypersensibilité au toucher, un comportement agressif, une piloérection, une posture voussée et une hyperactivité motrice pour des expositions à 100 ppm ce qui équivaut à 7,1 mg/kg de pc par jour.

L'induction d'effets neurologiques lors d'une exposition chronique au lindane semble confirmée par l'étude de Martinez et Martinez-Conde (1993) pratiquée chez les rats Albino Wistar. Les rats ont été exposés par voie intragastrique à une dose de 60 mg/kg de pc de lindane (pureté 99,5 %) en solution dans 1 mL d'huile de maïs. Dix doses réparties sur 30 jours ont été administrées. Les rats ont été sacrifiés à la fin de la période d'exposition. Une diminution des niveaux de dopamine (46,82 %) est rapportée ce qui semble indiquer que le lindane induirait une accélération du catabolisme de la dopamine.

Plusieurs études chez l'animal laissent supposer un **effet immunotoxique** du lindane. L'immunosuppression, est mesurée par la diminution des agglutinines titrées contre la vaccine typhoïde et la vaccine Salmonella chez les rats exposés par gavage à 6,25 et 25 mg lindane/kg/j pendant 5 semaines (Dewan *et al.*, 1980) et chez le lapin exposé 5 fois par semaine à 1,5, 6, et 12 mg/kg/j de lindane, contenu dans des capsules, pendant 5-6 semaines (Desi *et al.*, 1978). La première réponse aux anticorps des globules rouges de mouton est supprimée chez la souris albinos lors d'une exposition à 9 mg/kg/j de lindane introduit dans la nourriture pendant 12 semaines (Banerjee *et al.*, 1996). Une suppression de la seconde réponse aux anticorps est également observée après 3 semaines d'exposition à 9 mg/kg/j de lindane et après 12 semaines à 5,4 mg/kg/j de lindane.

LINDANE

Un effet immunologique avec une relation dose-effet biphasique est observée lors de l'exposition au lindane sur les constituants de la réponse immunitaire cellulaire et humorale. Elle est caractérisée par une stimulation initiale suivie par une immunosuppression lors d'une exposition chez la souris ayant ingéré 0, 0,012, 0,12, ou 1,2 mg lindane/kg/j pendant 24 semaines (Meera *et al.*, 1992).

De plus, les examens histologiques révèlent une diminution du nombre de lymphocytes dans le thymus et les ganglions lymphatiques, une diminution de toutes les populations cellulaires de la rate et une nécrose du thymus à la dose de 1,2 mg/kg/j de lindane. De cette étude, un LOAEL de 0,012 mg/lindane/kg/j a été défini. Enfin, 8 souris CD-1 des deux sexes ont reçu du lindane (pureté de 99,78 %) dans leur alimentation aux doses de 0, 10, 40 ou 160 ppm pendant 39 semaines (Wing, 2000). Une augmentation statistiquement significative ($p < 0,05$) de 55 % des cellules NK (natural killer) est rapportées chez les femelles ayant reçu la dose de 160 ppm.

Plusieurs études ont montré l'induction **d'effets hépatiques** chez l'animal lors d'une exposition au lindane.

Il s'agit d'une augmentation des concentrations de cytochrome P-450 chez le rat exposé par inhalation à un aérosol de lindane (5 mg/m³) pendant 90 jours. Un retour à des concentrations proches de celles du témoin est observé après une période de récupération de 4 semaines (Oldiges *et al.*, 1983).

Une augmentation significative des cytochromes P-450 des microsomes hépatiques et de la production de l'anion superoxide dans les microsomes hépatiques, de l'activité superoxide dismutase cytoplasmique et de la peroxydation lipidique est observée chez le rat Wistar exposé pendant 15 ou 30 jours par ingestion de nourriture contenant 1,8 mg/kg/j de lindane (Barros *et al.*, 1991). Une dégénérescence localisée des hépatocytes est observée chez des lapins ayant reçu une dose de 7 mg/kg/j de lindane par gavage pendant 4 semaines (Grabarczyk *et al.*, 1990, Kopec-Szlezak *et al.*, 1989). Les lapins traités par 4,21 mg lindane/kg/j en gavage pendant 28 jours présentent une augmentation significative des phosphatases alcalines plasmatiques et des activités alanine aminotransférases immédiatement après la fin de l'exposition. Les niveaux d'activité reviennent à des valeurs proches de celles du témoin après 14 jours (Ceron *et al.*, 1995). L'activité aspartate aminotransférase est également augmentée immédiatement après la fin de l'exposition et reste à des niveaux élevés jusqu'à 7 jours après la fin de la période d'exposition (J 35). Des résidus de lindane sont encore mesurés dans le sang.

Une augmentation des activités oxydases des microsomes hépatiques chez le rat ou la souris et une augmentation significative relative et absolue du poids du foie chez les rats femelles sont rapportées. Dans cette étude les rats sont exposés à 10,6 et 32,3 mg/kg/j de lindane introduit dans la nourriture et les souris mâles et femelles CF1 sont exposées à 21,1 mg/kg/j de lindane introduit dans la nourriture pendant 3 mois. Aucune analyse histo-pathologiques n'a été réalisée (Oesch *et al.*, 1982).

LINDANE

L'hypertrophie centrilobulaire du foie augmente de manière dose-dépendante dès la dose de 0,4 mg lindane/kg/j chez le rat Wistar exposé pendant 12 semaines par la nourriture (Suter, 1983). Des liposphères des cellules hépatiques sont observées chez les rats exposés à 2,5 mg lindane/kg/j dans la nourriture pendant 32 semaines (Ortega *et al.*, 1957). Chez la souris, l'administration de 90 mg lindane/kg/j dans la nourriture pendant 24 semaines induit une hypertrophie centrilobulaire (Ito *et al.*, 1973).

Des expositions chroniques chez le rat à 7-8 mg/kg/j de lindane introduit dans la nourriture pendant 38-70 semaines entraînent une nécrose hépatique et une dégénérescence des graisses (Fitzhugh *et al.*, 1950). Une augmentation des hypertrophies périacinales des hépatocytes liée à la dose est observée chez les rats Wistar exposés à 7-8 mg lindane/kg/j dans la nourriture pendant 104 semaines (Amyes, 1990). Cependant, aucun effet n'est retrouvé au niveau hépatique chez les chiens exposés à 2,9 mg/kg/j de lindane pendant 104 semaines (Rivett *et al.*, 1978).

Les animaux semblent moins sensibles que l'homme à l'induction par le lindane d'effets hématologiques néfastes.

Aucune altération hématologique n'est rapportée chez le chien beagle exposé à 12,5 mg lindane/kg/j dans la nourriture pendant 32 semaines ou à 2,9 mg lindane/kg/j dans la nourriture pendant 104 semaines (Rivett *et al.*, 1978). Une étude de 12 semaines pratiquée chez le rat exposé à de faibles doses de lindane (10 mg/kg/j), conforte ces résultats (Suter, 1983).

La toxicité rénale est spécifique du rat mâle et est la conséquence de l'accumulation d'alpha 2u globuline, une protéine non rencontrée chez l'homme (Dietrich et Swenberg, 1990, 1991). Cette toxicité n'est pas transposable à l'homme.

Effets systémiques

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
lindane	Inhalation	ND	ND	SN	Hématologique, SI
	Ingestion	ND	ND	SN	Hématologique, SI
	Cutanée	1 à 15 %	ND		

ND: non déterminé

SN: système nerveux central

SI: système immunitaire

LINDANE

3.3.2 Effets cancérigènes

- Classification

L'Union Européenne

Le lindane a été examiné mais n'a pas été classé (JOCE, 2004).

CIRC - IARC

Les HCH (mélange d'isomères alph, bêta et gamma) sont classés en **Groupe 2B** : le mélange pourrait être cancérigène pour l'homme.

US EPA (IRIS)

Les HCH (qualité technique, mélange d'isomères alph, bêta et gamma) sont classés en groupe B2 mélange probablement cancérigène pour l'homme..

- Études principales

Études chez l'homme

Le lien potentiel entre exposition au composés chlorés et cancer du seins a été étudié chez 7 712 femmes participant à la Copenhagen City Heart Study (Hoyer *et al.*, 1998). Deux cent quarante de ces femmes ont développé un cancer du sein au cours des vingt années de suivi. Aucun lien entre la survenue de ces cancers et l'exposition au lindane n'a pu être établi.

Études chez l'animal

Les effets cancérigènes du lindane ont été évalués au cours de 6 études réalisées chez la souris. L'exposition par voie orale induit la production de tumeurs hépatiques bénignes et malignes chez les animaux des 2 sexes au cours de 2 études. Les résultats des autres études suggèrent également une hépato-carcinogénicité cependant la qualité de ces études est discutable. Deux études réalisées chez le rat suggèrent également une hépato-carcinogénicité mais là encore les résultats sont discutables (IARC, 1979).

Les études les plus récentes montrent des résultats équivoques. Une augmentation non statistiquement significative des tumeurs endocrines, de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes surrénales ou des ovaires est observée chez le rat Wistar exposé par ingestion de nourriture contaminée avec 0,07 - 32 mg lindane/kg/j pendant 104 semaines (Amyes, 1990). Cependant, un faible taux de survie des animaux limite la confiance dans les résultats de cette étude. D'autre part, des carcinomes hépatocellulaires ont été observés chez les souris CF₁ et B6C3F1 exposées à 13,6 - 27,2 mg/kg/j de lindane introduit dans la nourriture pendant 104 semaines (Wolff *et al.*, 1987). De plus, des carcinomes hépatocellulaires ont également été rapportés chez la souris (YS/UY)F-1 exposée à 27,2 mg/kg/j de lindane introduit dans la nourriture pendant 96 semaines (Wolff *et al.*, 1987) ; cette souche de souris présente une mutation dominante au niveau du locus agouti (Avy) ce qui se traduit par une augmentation de la prédisposition à la formation de néoplasmes spécifiques à l'espèce.

LINDANE

Caractère génotoxique :

Le lindane a fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne mais n'a pas été classé génotoxique (JOCE, 2004).

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

Classification par l'Union européenne : Le lindane a fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne mais n'a pas été classé reprotoxique (JOCE, 2004).

Études chez l'homme

Peu d'études ont cherché à identifier les effets des HCH sur la fonction de reproduction et le développement chez l'homme lors d'une exposition au lindane par voie orale. Il n'y a pas de différence dans les niveaux de HCH sanguins puerpéral, placentaire et du cordon ombilical chez les enfants prématurés (Strizhova et Mashaeva, 1995).

Deux études épidémiologiques (Saxena *et al.*, 1980 ; Wassermann *et al.*, 1982) ont trouvé des concentrations élevées de lindane chez les femmes qui développent un travail précoce (concentration 3 fois plus élevée que dans la population générale dans l'étude de Saxena et co-auteurs). Une étude cas-témoin de Pines et co-auteurs (1987) chez des sujets israéliens mâles retrouve la présence de taux élevés de lindane chez les sujets stériles.

Études chez l'animal

L'exposition au lindane induit des effets sur la fonction de reproduction. La femelle vison exposée à 1 mg/kg/j de lindane introduit dans la nourriture pendant 6 semaines avant l'accouplement jusqu'au sevrage présente une diminution de l'acceptation d'un deuxième accouplement et une diminution du nombre de mise bas alors que la taille des portées n'est pas modifiée (Beard *et al.*, 1997). La diminution de la fertilité est essentiellement liée à une mortalité embryonnaire post-implantation. Chez les souris exposées au lindane (6,2 mg/kg) du 1^{er} au 12^{ème} jour de la gestation une augmentation du nombre de résorptions de fœtus est observée (Sircar et Lahiri, 1989). Un défaut d'implantation de fœtus et une mort fœtale est rapportée lors du traitement avec 10,8 mg/kg/j de lindane du 1^{er} au 4^{ème} jour de la gestation et avec 3,6 mg/kg/j de lindane du 14^{ème} au 19^{ème} jour respectivement. Une augmentation significative des teneurs en glycogène de l'utérus, du col de l'utérus et du vagin (non associé à une augmentation pondérale de l'organe) est rapportée chez le rat femelle exposé à 20 mg lindane/kg/j dans la nourriture pendant 30 jours (Raizada *et al.*, 1980).

Les propriétés antioestrogéniques ont été observées chez le rat femelle exposé par gavage aux doses de 10 mg/kg/j de lindane pendant 15 semaines (Chadwick *et al.*, 1988). Ces réponses ne sont pas retrouvées pour des expositions à des doses de 5 mg/kg/j. Les rats ovariectomisés exposés pendant 5 jours et les femelles rats sexuellement immatures exposées pendant 7 jours à la dose de 40 mg lindane/kg/j ne présentent pas d'altération des récepteurs à l'œstrogène et des récepteurs à la progestérone oestrogéno-dépendants (Laws *et al.*, 1994).

LINDANE

Les effets anti-oestrogéniques du lindane sur les organes de la reproduction ne semblent pas liés à une action directe au niveau des récepteurs de l'oestrogène ou à l'induction des récepteurs de la progestérone. Les lapins femelles exposées à 0,8 mg lindane/kg/j, 3 jours/semaine pendant 12 semaines, présentent une diminution du niveau d'ovulation (Lindenau *et al.*, 1994). Cependant, les lapins ayant subi le même traitement suivi par une insémination artificielle ne présentent pas d'altération de la fertilité ou de perte d'implantation d'embryons (Seiler *et al.*, 1994).

Shivanandappa et Krihnakumarri (1983) rapportent une atrophie testiculaire, une dégénérescence des tubules séminifères et une perturbation de la spermatogenèse chez le rat mâle nourri avec 75 mg lindane/kg/j pendant 90 jours. Une diminution significative des poids relatifs des testicules et de l'épididyme, des numérations des spermatozoïdes et des spermatides, et des niveaux de testostérone sont observés chez le rat pubère ou l'adulte nourris avec du lait de femelles gavées avec 6 mg/kg de lindane au 9^{ème} jour ou au 14^{ème} jour de la lactation ou avec 1 mg/kg de lindane du 9^{ème} au 14^{ème} jour de la lactation (Dalsenter, 1997a,b).

Les observations histo-pathologiques montrent une réduction du nombre de cellules de Leydig et de la spermatogenèse alors que la fertilité, mesurée par imprégnation de rats femelles n'est pas modifiée. Les rats exposés à environ 10 mg/kg/j sur 4 générations ne présentent pas d'altération de la reproduction (Palmer *et al.*, 1978b).

Le lindane induit des effets sur le développement chez l'animal. Une augmentation de l'incidence des fœtus présentant une côte surnuméraire liée à la dose est rapportée chez les rat CFY exposés à 5, 10 ou 20 mg/kg de lindane par gavage du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation. Cette altération est statistiquement significative uniquement pour la dose de 20 mg/kg (Palmer *et al.*, 1978a). L'incidence des fœtus présentant une côte sur-numéraire est également statistiquement significative chez les lapins exposés à 20 mg/kg de lindane par gavage du 6^{ème} au 18^{ème} jour de la gestation (Palmer *et al.*, 1978a). Chez les rats et les lapins l'incidence des côtes surnuméraires est légèrement supérieure à celle rapportée chez le témoin et ne paraît donc pas suffisante pour être considérée comme un effet tératogène lié à l'exposition au lindane. Aucun effet sur le développement embryonnaire n'est observé chez les lapins exposés par gavage à 0,8 mg lindane/kg, 3 fois par semaine de la 12^{ème} à la 15^{ème} semaine avant une insémination artificielle et pendant toute la gestation (Seiler *et al.*, 1994). Des altérations des niveaux cérébraux de dopamine, de sérotonine, d'acide γ -aminobutyrique (GABA_B), de glutamate, de glutamate décarboxylase, et de noradrénaline sont observées dans différentes zones du cerveau des jeunes rats dont les mères ont été traitées par 10 mg HCH/kg/j (qualité technique) pendant 60 jours (Nagaraja et Desiraju, 1994). De plus, des crises épileptiformes sont rapportées chez les mâles nourris avec le lait de femelles gavées avec 20 mg γ -HCH/kg, du 3^{ème} au 15^{ème} jour de la période post-natale (Albertson *et al.*, 1985). Ces résultats suggèrent que le passage du lindane dans le lait maternel est à l'origine des effets neurologiques chez les jeunes. Il n'est cependant pas possible de déterminer la dose reçue par ces jeunes.

LINDANE

Aucune altération significative de la peroxydation lipidique du cerveau n'est observée chez les rats exposés pendant 90 jours avec 90 mg de lindane/kg/j dans la nourriture. Ce qui montre que les convulsions rapportées au moment de la période d'exposition ne sont probablement pas liées à un stress oxydant dans le cerveau (Arisi *et al.*, 1994).

Des expositions au lindane à de faibles doses correspondant à celles rencontrées dans les végétaux contaminés (80-250 µg/kg) ou dans l'eau de boisson contaminée (0,02 µg/L) ont été étudiés chez le rat par Pages *et al.* (2000). Les rats ont été exposés aux doses de 1,7, 3,4, ou 6,8 µM dans l'eau de boisson *in utero*, pendant la lactation ou pendant 12 semaines après le sevrage. Aucune mortalité n'est rapportée mais la croissance est ralentie. Chez les animaux exposés à 6,8 µM, un seul rat contaminé *in utero* ou au cours de la lactation présente une diminution significative du poids corporel. Le nombre de spermatozoïdes est diminué, le niveau de mobilité est abaissé à environ 40 %, et les niveaux de testostérone sont également diminués.

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est établie à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Lindane	ATSDR	Orale (aiguë)	100	MRL = 0,01 mg/kg/j	1999
		Orale (Subchronique)	1 000	MRL = 1 10 ⁻⁵ mg/kg/j	1999
	US EPA	Orale (Chronique)	1 000	RfD = 3 10 ⁻⁴ mg/kg/j	1988

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose, pour une exposition aiguë par voie orale, un MRL de 0,01 mg/kg/j (1999).

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale de Joy *et al.* (1982). Des groupes de rats Sprague-Dawley constitués de 7 à 14 individus ont été exposés par gavage aux doses de 0, 1, 3 ou 10 mg/kg/j de lindane en solution dans de l'huile de maïs pendant 23 jours.

LINDANE

Une stimulation électronique de l'amygdale induisant une crise de type épileptique est l'effet retenu. Une première altération est observée pour la dose de 3 mg/kg/j au bout de 4 jours d'exposition. Une réponse épileptique généralisée est observée après les 23 jours d'exposition à la même dose.

Un NOAEL de 1 mg/kg/j est retenu de cette étude.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 a été appliqué, il tient compte d'un facteur de 10 pour la variabilité intra-espèce et d'un autre facteur de 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme.

L'ATSDR propose, pour une exposition subchronique par voie orale, un MRL de $1 \cdot 10^{-5}$ mg/kg/j (1999)

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale de Meera *et al.* (1992). Six souris femelles Swiss par lot ont été exposées à 0 - 0,012 - 0,12 ou 1,2 mg/kg/j de lindane introduit dans la nourriture pendant 24 semaines. Une relation dose dépendante biphasique correspondant à une stimulation puis une suppression de la réponse immunitaire cellulaire et humorale est rapportée. L'effet critique retenu est une diminution de l'activité des follicules lymphocytaires. De cette étude un LOAEL de 0,012 mg/kg/j est déterminé.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 1 000 a été appliqué. Il correspond à un facteur de 10 pour l'utilisation d'un LOAEL, d'un facteur de 10 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme et d'un facteur de 10 pour la variabilité intra-espèce.

L'US EPA (IRIS) propose une RfD de $3 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j (1988)

Cette valeur a été établie à partir de l'étude expérimentale de Zoecon Corporation (1983).

Il s'agit d'une étude réalisée chez 20 rats mâles Wistar et 20 femelles exposés à 0, 0,2, 0,8, 4, 20 ou 100 ppm de lindane (degré de pureté de 99,85 %) introduit dans la nourriture. Après 12 semaines d'exposition 15 animaux par sexe et par groupe ont été sacrifiés. Les animaux non sacrifiés ont été nourris sans adjonction de lindane pendant 6 semaines. Aucun effet n'est rapporté quant à la mortalité, les effets hématologiques. Les rats exposés aux doses de 20 ou 100 ppm présentent une hypertrophie hépatique, une dégénérescence tubulaire, la présence d'inclusions hyalines, une dilatation tubulaire, une néphrite interstitielle et des basophilies tubulaires. Un NOAEL de 4 ppm (0,33 mg/kg/j chez la femelle) et un LOAEL de 20 ppm (1,55 mg/kg/j chez le mâle) sont définis pour les effets rénaux et hépatiques.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 1 000 a été appliqué. Il correspond à un facteur de 10 pour l'extrapolation d'une exposition sub-chronique à chronique, un facteur de 10 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité intra-espèce.

LINDANE

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude utilisé	Valeur de référence	Année de révision
Lindane	RIVM	Inhalation	-	*pTCA = $1,4 \cdot 10^{-4}$ mg/m ³	2001
		Orale	300	TDI = $4 \cdot 10^{-5}$ mg/kg/j	2001

*pTCA = valeur provisoire

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
Hexachlorocyclohexane (tous les isomères)	OEHHA	Inhalation	ERU _i = $1,1 \cdot 10^{-3}$ (µg/m ³) ⁻¹	2002
		Orale	ERU _o = 4 (mg/kg/j) ⁻¹	2002

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Le RIVM propose une TCA provisoire (pTCA) de $1,4 \cdot 10^{-4}$ mg/m³ pour une exposition chronique au lindane par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

En l'absence de donnée sur la toxicité du lindane par inhalation, cette valeur a été établie par une extrapolation voie-à-voie de la valeur de référence par voie orale (voir ci-dessous), ce qui explique son caractère provisoire. Le RIVM a estimé que l'absorption était similaire (100 %) pour les deux voies d'exposition (inhalation et orale) et que les effets observés étaient identiques. Considérant un poids moyen chez l'adulte de 70 kg et un volume respiratoire de 20 m³ par jour, la TCA a été estimée à $0,14$ µg/m³ (TDI x 70 / 20).

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est basse.

Le RIVM propose une TDI de $4 \cdot 10^{-5}$ mg/kg/jour pour une exposition chronique au lindane par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale de Meera *et al.* (1992). Six souris femelles Swiss par lot ont été exposées à 0 - 0,012 - 0,12 ou 1,2 mg/kg/j de lindane introduit dans la nourriture pendant 24 semaines. Une relation dose dépendante biphasique correspondant à une stimulation puis une suppression de la réponse immunitaire cellulaire et humorale est rapportée. L'effet critique retenu est une diminution de l'activité des follicules lymphocytaires. De cette étude un LOAEL de 0,012 mg/kg/j est déterminé.

LINDANE

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 300 est appliqué pour tenir compte de la variabilité intra (facteur 10) et inter-espèces (facteur 10) et de l'utilisation d'un LOAEL (facteur 3). Un facteur 3 a été jugé suffisant pour compenser l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL, car pour cette dose (LOAEL), les effets toxiques observés étaient peu importants.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

L'OEHHA propose un ERU_i de $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ et un ERU_o de $4 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ pour une exposition à l'hexachlorocyclohexane (mélange d'isomères) de qualité technique (2002).

Ces valeurs ont été estimées à partir des données de cancérogénèse issues de 2 études chez la souris exposée par voie orale à un mélange d'isomères de l'hexachlorocyclohexane de qualité technique (Hanada *et al.*, 1973 ; Kashyap *et al.*, 1979). Dans les deux cas, une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques a été notée chez les souris mâles et femelles. A noter que les isomères β et γ (lindane) de l'HCH semblent moins actifs dans la cancérogénicité que l'isomère α (Kashyap *et al.*, 1979).

Concentration en HCH (mg/kg de nourriture)	Incidence des tumeurs		
	Mâles	Femelles	
100	0/10	0/8	Hanada <i>et al.</i> , 1973
300	4/4	3/5	
600	4/4	5/5	
0	4/25	1/26	Kashyap <i>et al.</i> , 1979
100	16/23	9/25	

Un modèle multiétapes linéarisé a été utilisé pour estimer l'excès de risque par voie orale de $4 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$. Le risque par inhalation a été calculé en prenant un poids de 70 kg et un volume respiratoire journalier de 20 m^3 .

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

LINDANE

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques d'eau douce

Résultats de tests de toxicité aiguë sur des organismes d'eau douce.

	Espèce	Critère d'effet ¹	C/S/R M/N ²	Valeur (µg/L)	Référence
Algues	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	CE ₅₀ 96 h	S/N	2 500	Geyer <i>et al.</i> , 1985
	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	CE ₅₀ 72 h	S/N	3 200	Schäfer <i>et al.</i> , 1994
	<i>Chlamydomonas reinhardi</i>	CE ₅₀ 72 h	S/N	4 000	Schäfer <i>et al.</i> , 1994
Crustacés	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ m 48 h		516	Randall <i>et al.</i> , 1979
	<i>Daphnia magna</i>	CL ₅₀ 24 h	S	645	Thybaud., 1990
	<i>Asellus aquaticus</i>	CL ₅₀ 24 h		7	Thybaud., 1990
	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Cl ₅₀ 7 j	S/M	13	Constable et Orr, 1994
Poissons	<i>Pimephales promelas</i>	Cl ₅₀ 7 j	S/M	58,5	Constable et Orr, 1994
	<i>Lepomis macrochirus</i>	CL ₅₀ 96 h	S	57	Randall <i>et al.</i> , 1979
	<i>Salmo trutta</i>	CL ₅₀ 96 h	S/N	1,7	Johnson et Finley, 1980

¹ : Les effets observés durant les essais portent sur la reproduction (r), la biomasse (b), la croissance (c), la population (p) ou la mortalité (m).

² : N : concentration nominale ; M : concentration mesurée ; S : essai effectué en conditions statiques ; R : renouvellement à intervalles réguliers ; C : essai effectué avec renouvellement en continu de la solution d'essai ; mésoc : essai effectué en mésocosme.

4.1.2 Organismes aquatiques marins

Résultats de tests de toxicité aiguë sur des organismes marins.

	Espèce	Critère d'effet ¹	C/S/R M/N ²	Valeur (µg/L)	Références
Algues	<i>Bellerochea malleus</i>	CE ₅₀ p 96 h	pop	1 640	Selvaraj et Kannan, 1986.
Crustacés	<i>Penaeus duorarum</i>	CL ₅₀ 96 h		0,17	Schimmel <i>et al.</i> , 1977
	<i>Eurypanopeus depressus</i> (zoés)	CL ₅₀ 96 h	C/M	0,66	Shirley et McKenney, 1987

LINDANE

	<i>Eurypanopeus depressus (adultes)</i>	CL ₅₀ 96 h	C/M	25	Shirley et McKenney, 1987
	<i>Palaemonetes pugio</i>	CL ₅₀ 96 h		4,4	Schimmel <i>et al.</i> , 1977
	<i>Mysidopsis bahia</i>	CL ₅₀ 96 h		6,3	Schimmel <i>et al.</i> , 1977
	<i>Gammarus duebeni</i>	CL ₅₀ 96 h	S/N	13,5	Inman et Lockwood, 1977
	<i>Gammarus pulex</i>	CL ₅₀ 96 h		79	Taylor <i>et al.</i> , 1991
Insectes	<i>Chironomus riparius</i>	CL ₅₀ 96 h		34	Taylor <i>et al.</i> , 1991
Poissons	<i>Cyprinodon variegatus</i>	CL ₅₀ 96 h		104	Schimmel <i>et al.</i> , 1977
	<i>Lagodon rhomboides</i>	CL ₅₀ 96 h		30,6	Schimmel <i>et al.</i> , 1977

¹ : Les effets observés durant les essais portent sur la reproduction (r), la biomasse (b), la croissance (c), la population (p) ou la mortalité (m).

² : N : concentration nominale ; M : concentration mesurée ; S : essai effectué en conditions statiques ; R : renouvellement à intervalles réguliers ; C : essai effectué avec renouvellement en continu de la solution d'essai ; mésoc : essai effectué en mésocosme.

Schimmel *et al.* (1977) ont exposé plusieurs espèces estuariennes à des concentrations de lindane (0,16 - 0,32 - 0,63 - 1,25 - 2,5 - 5 et 10 µg/L) pendant 96 heures dans de l'eau de mer passée dans un filtre à sable. Les animaux n'ont pas été nourris au cours du test. La température maximale est de 28°C. La mortalité a été contrôlée tous les jours, les individus morts au cours du test sont retirés. Selon les espèces la salinité varie de 15 à 23 ‰, et la température de 21 à 27°C. Les différentes valeurs de CL₅₀ (96 h) calculées par les auteurs sont reportées dans le tableau ci-dessus.

Inman et Lockwood (1977) ont exposé l'amphipode marin *Gammarus duebeni* au lindane dans de l'eau de mer naturelle (33 ‰). Aucune indication sur la filtration de l'eau n'est mentionnée ni sur un éventuel suivi analytique des concentrations d'exposition. La CL₅₀(96 h) déterminée est de 13,5 µg/L.

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques d'eau douce

LINDANE

Résultats de tests de toxicité chronique sur des organismes d'eau douce.

	Espèce	Critère d'effet ¹	C/S/R M/N ²	Valeur (µg/L)	Référence
Algues	<i>Scenedesmus acutus</i>	NOEC c 5 j		250	Krishnakumari, 1977
	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	NOEC c 96 h	S/N	500	Geyer <i>et al.</i> , 1985
	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	NOEC 8 j	S	950	Bringmann et Kühn, 1978
	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	NOEC 72 h	S/N	1 400	Schäfer <i>et al.</i> , 1994
	<i>Chlamydomonas reinhardi</i>	NOEC 72 h	S/N	1 600	Schäfer <i>et al.</i> , 1994
	<i>Chlamydomonas reinhardi</i>	NOEC 96 h	C/N	1 300	Schäfer <i>et al.</i> , 1994
Crustacés	<i>Gammarus pulex</i>	NOEC p 28 j	mésoc	0,8	Mitchell <i>et al.</i> , 1993
	<i>Gammarus pulex</i>	NOEC c 14 j		2,67	Blockwell <i>et al.</i> , 1996
	<i>Daphnia magna</i> (<24 h)	NOEC r 21 j		54	RIVM, 1999
	<i>Daphnia magna</i> (<24 h)	NOEC r 64 j	C	11	Macek <i>et al.</i> , 1976
	<i>Gammarus fasciatus</i> (1-22 j)	NOEC r 120 j	C	8,3	RIVM, 1999.
	<i>Gammarus fasciatus</i> (1-22 j)	NOEC s 120 j	C	4,3	Macek <i>et al.</i> , 1976
	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NOEC r 7 j	S/M	6,6	Constable et Orr, 1994
	<i>Eucyclops serrulatus</i>	EC ₅₀ s 39 j	M / R mésocosmes	2,9	Peither <i>et al.</i> , 1996
	Mollusques	<i>Lymnaea stagnalis</i>	NOEC r 10 m		330
Ciliés	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	NOEC 96 h	C/N	660	Schäfer <i>et al.</i> , 1994
Insectes	<i>Chironomus riparius</i>	NOEC r 47 j		1,1	Taylor <i>et al.</i> , 1993
	<i>Chironomus tentans</i> (oeufs)	NOEC c 2 génér	C Mort devpt	2,2	Macek <i>et al.</i> , 1976
	<i>Chaoborus flavicans</i>	EC ₅₀ s 39 j	M / R Mésocosmes	1,6	Peither <i>et al.</i> , 1996
	<i>Baetis sp.</i>	NOEC p 28 j	mésoc	0,2	Mitchell <i>et al.</i> , 1993
Poissons	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	NOEC c 12 sem		2,9	Mensink <i>et al.</i> , 1991

LINDANE

	Espèce	Critère d'effet ¹	C/S/R M/N ²	Valeur (µg/L)	Référence
	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC s 43 sem		9,1	Macek <i>et al.</i> , 1976
	<i>Salmo gairdneri</i> (3 h)	NOEC c 85 j		2,9	RIVM, 1999
	<i>Slavenilus fontinalis</i> (73 g)	NOEC c 261 j	C	8,8	Macek <i>et al.</i> , 1976

¹ : Les effets observés durant les essais portent sur la reproduction (r), la biomasse (b), la croissance (c), la population (p) ou la mortalité (m).

² : N : concentration nominale ; M : concentration mesurée ; S : essai effectué en conditions statiques ; R : renouvellement à intervalles réguliers ; C : essai effectué avec renouvellement en continu de la solution d'essai ; mésoc : essai effectué en mésocosme.

Différents résultats de tests de toxicité chronique chez des organismes d'eau douce sont disponibles. Tous n'ont pas pu être validés faute de temps.

Blockwell *et al.*, (1996) ont exposé l'amphipode d'eau douce *Gammarus pulex* à des concentrations de lindane de 0,2 - 1,0 - 3,0 - 6,0 µg/L en système statique et pendant une période de 14 jours. Vingt organismes sont testés par concentration d'exposition.

Les conditions physico-chimiques sont maintenues : T = 12 °C ; pH = 7,56 ; CaCO₃ = 141 mg/L ; conductivité = 293 µScm⁻¹. Les concentrations mesurées dans les essais ne diffèrent pas de plus de 20 % par rapport aux concentrations nominales tout au long du test. La mortalité des individus n'a pas dépassé 10 %. Le critère d'effet mesuré est la croissance. Les auteurs ont ainsi retenu pour *G. pulex* une NOEC (14 j) = 2,67 µg/L.

Les effets du lindane sur l'éclosion des oeufs, la survie et le développement de *Chironomus riparius* ont été étudiés par Taylor *et al.* (1993) dans une étude portant sur le cycle de vie complet de l'espèce. Les individus testés ont été exposés à des solutions de lindane filtrées (0,45 µm) et renouvelées tous les jours. Trois réplicats pour chaque concentration (0,1 - 1,0 - 10 µg/L) ont été réalisés à 12 °C. Les larves sont nourries en excès tout au long de l'étude. Les individus sont comptés régulièrement et les morts retirés du milieu d'essai. La température, le pH, l'oxygène dissous et la conductivité sont mesurés deux fois par semaine. Les concentrations en lindane dans chaque milieu ont été suivies analytiquement. La métamorphose en nymphe et le développement vers l'état adulte ont été les effets les plus sensibles selon les auteurs, ils ont ainsi retenu une NOEC (47 j) = 1,1 µg/L.

Deux études sur mésocosmes sont également disponibles. Durant 28 jours, Mitchell *et al.* (1993) ont exposé le crustacé d'eau douce *Gammarus pulex*, l'éphémère *Baetis spp.* et des communautés d'algues photosynthétiques à des concentrations de lindane dans un système de six courants artificiels installés en extérieur (semi-recirculating system).

LINDANE

La qualité de l'eau filtrée à 10 µm (chlore total, nitrate, phosphate, conductivité, dureté totale, carbone organique total, et matières en suspension) a été surveillée une fois par semaine. La température, la concentration en oxygène dissous et les concentrations en lindane sont régulièrement mesurées. Dans l'expérience 1 (réalisée au printemps), les concentrations mesurées (3,1 - 5,7 - 11,1 - 20,3 µg/L) présentent 30 % de différence avec les concentrations nominales ; alors que dans l'expérience 2 (réalisée en automne) la différence est seulement de 20 % avec toutefois des différences de 50 % pour certaines (0,2 - 0,6 - 0,8 µg/L). Les résultats obtenus par les auteurs conduisent à une concentration sans effet observé mesurée sur la dynamique de la population de 0,2 µg/L pour *Baetis spp* et de 0,8 µg/L pour *Gammarus pulex*.

Peither *et al.* (1996) ont évalué les seuils de toxicité du lindane sur une communauté de zooplancton d'une mare artificielle (mésocosme). La mare a été divisée en sept compartiments à l'aide de cylindres afin de tester différentes concentrations de lindane : 4 - 8 - 16 - 24 - 32 et 64 µg/L. Des pertes moyennes de 50 % en lindane dans les différents compartiments d'essai ont poussé les auteurs à renouveler les solutions au 22 et 29^{ème} jour, ce qui donne en moyenne des concentrations tests de 0 - 6 - 12 - 18 - 24 et 50 µg/L tout au long de l'expérience de 39 jours. La température (14,3 °C), l'oxygène dissous (100 %) et le pH (5,5-9,3) sont restés relativement stables au cours de l'expérience, alors que la conductivité a nettement diminué dans tous les compartiments. Les auteurs ont compté les larves d'insectes et de crustacés tous les 2 à 5 jours. A partir de leurs résultats, les auteurs ont dérivé une CE₅₀ (39 j) = 2,9 µg/L pour *Eucyclops serrulatus* et une CE₅₀ (39 j) = 1,6 µg/L pour *Chaoborus flavicans*.

4.2.2 Organismes aquatiques marins

Résultats de tests de toxicité chronique sur des organismes marins

	Espèce	Critère d'effet ¹	C/S/R M/ ²	Valeur (µg/L)	Référence
Crustacés	<i>Eurypanopeus depressus</i> (adultes)	NOEC 21 j	C/M	1,45	Shirley et McKenney, 1987
	<i>Eurypanopeus depressus</i> (stade larvaire)	NOEC 16 j	C/M	0,11	Shirley et McKenney, 1987
Mollusques	<i>Crassostrea gigas</i> (œufs)	NOECr 12 j		5 000	Davis et Hidu, 1969
	<i>Mercenaria mercenaria</i>	NOEC c,r 10 j		5 000	Davis et Hidu, 1969

¹ : Les effets observés durant les essais portent sur la reproduction (r), la biomasse (b), la croissance (c), la population (p) ou la mortalité (m).

² : N : concentration nominale ; M : concentration mesurée ; S : essai effectué en conditions statiques ; R : renouvellement à intervalles réguliers ; C : essai effectué avec renouvellement en continu de la solution d'essai ; mésoc : essai effectué en mésocosme.

LINDANE

Seule une étude de toxicité à long terme est disponible pour les organismes marins. Davis et Hidu (1969) ont mesuré les effets du lindane sur la croissance (longueur de la coquille), le taux de survie des larves, et la reproduction (développement des œufs) de deux espèces de mollusques. Des œufs et des larves de *Crassostrea gigas* (100) et de *Mercenaria mercenaria* (50) ont été exposés durant 12 et 10 jours respectivement, à des concentrations de lindane (renouvelées tous les deux jours) de 0,25 - 0,50 - 1 - 2,5 - 5 et 10 mg/L à 24 °C. Aucune information sur l'origine de l'eau de mer n'est mentionnée, et il n'y a pas eu de suivi analytique des concentrations dans le milieu. Les effets ont été observés aux différentes concentrations testées mais aucun test contrôle n'a été réalisé. Par conséquent, les NOECs présentées dans le tableau 6 correspondent aux concentrations en lindane pour lesquelles les effets ne sont pas significativement différents de ceux observés pour la plus faible concentration testée (0,25 mg/L).

Les résultats obtenus par les auteurs dans ces conditions sont reportés dans le tableau 8. Ces résultats seront à utiliser avec prudence car ils ne sont pas représentatifs d'une vraie NOEC.

Shirley et McKenney (1987) ont exposé des adultes et des larves du crabe *Eurypanopeus depressus* à des concentrations en lindane en système dynamique. Les concentrations sont exprimées en concentrations mesurées. Le lindane a été ajouté en présence de triéthylène glycol (dans le cas des études sur adultes) et d'acétone (études sur les larves). La durée d'exposition des organismes est de 16 ou 21 jours selon le stade de développement testé. Dans le cas de l'étude sur crabes adultes aucun effet n'a été observé aux différentes concentrations testées. Cependant, la mortalité du contrôle était relativement élevée ($\approx 30\%$). La concentration sans effet reportée pour le stade zoé (stade larvaire *post-nauplius*) est de 0,11 $\mu\text{g/L}$. Dans le cas des tests sur mégaloopes, un effet significatif a été observé à la première concentration testée (0,01 $\mu\text{g/L}$). En effet, seulement 27 % des individus ont survécu (73 % de survie dans le contrôle). A la concentration suivante (0,11 $\mu\text{g/L}$) le taux de survie est de 41 % par conséquent il est difficile de prendre en compte cette donnée.

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Étiquetage - Milieu de travail

France : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Symboles : T - N

R : 23/24/25 - 36/38 - 50/53

S : (1/2-) 13 - 45 - 60 - 61

LINDANE

5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

France : Décret n° 53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques 1130 - 1131 - 1171 - 1173 - 1174 - 1185.

5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France

Notes documentaires INRS ND 2098 (2004) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et ND 2190-191-03 "Indices biologiques d'exposition".

- Air : VME = 0,5 mg/m³
- Indices biologiques d'exposition : Plasma/sérum : 25 µg/L

5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Pour les pesticides (dont le lindane) : 0,1 µg/L

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Non concerné.

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (1996)

Valeur seuil de 2 µg/L

5.4.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

LINDANE

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

UE :

- Directive 1999/CE du Conseil du 22 avril 1999 relative à la fixation de valeurs limites pour l'anhydride sulfureux, le dioxyde d'azote et les oxydes d'azote, les particules et le plomb dans l'air ambiant (CE, 1999).

Non concerné

- Directive 2000/69/CE du 16 novembre 2000 concernant les valeurs limites pour le benzène et le monoxyde de carbone dans l'air ambiant (CE, 2000).

Non concerné

- Directive 2002/3/CE du Conseil du 12 février 2002 relative à l'ozone dans l'air ambiant.

Non concerné

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

Non concerné

OMS : Directives de qualité pour l'air (2000)

Non concerné.

5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	Non disponible
Urine	Non disponible
Cheveux	Non disponible
Placenta	Non disponible

LINDANE

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

L'ensemble des données présentées n'a pas pu être validé. Par conséquent les propositions qui seront faites ci-dessous ne sont que provisoires et pourront être modifiées au vu de nouvelles informations.

5.5.1 Compartiment aquatique

Des données de toxicité à court terme sont disponibles pour les organismes marins et d'eau douce pour au moins trois niveaux trophiques. Des données long terme sont disponibles pour les organismes d'eau douce sur différents niveaux trophiques mais aucune donnée validée n'existe pour les organismes marins.

Les crustacés et les insectes semblent être les espèces les plus sensibles aussi bien en toxicité aiguë qu'en toxicité chronique, les algues, quant à elles, semblent être les moins sensibles avec les mollusques (du moins en eau douce).

Par ailleurs, il semble que les organismes marins soit relativement plus sensibles que les organismes d'eau douce au vu des données de toxicité aiguë (du fait du manque de données de toxicité chronique il n'est pas possible de confirmer cette observation). En effet, ces dernières sont souvent proches voire inférieures aux valeurs reportées en chronique pour les espèces d'eau douce. La plus faible valeur rapportée en toxicité aiguë pour des organismes marins est la CL_{50} (96 h) = 0,17 µg/L reportée par Schimmel *et al.* (1977) chez le crustacé *Penaeus duorarum*. Cette valeur est du même ordre de grandeur que les valeurs reportées dans des expériences à long terme en mésocosme d'eau douce sur des insectes (NOEC (28 j) = 0,2 µg/L chez *Baetis sp.* reportée par Mitchell *et al.*, 1993).

Par ailleurs, on peut également remarquer que même pour les organismes d'eau douce, certaines valeurs obtenues dans des conditions de test à court terme sont proches des résultats observés à long terme.

Par conséquent, afin de protéger le milieu marin, une PNEC provisoire peut être déterminée à partir de la donnée aiguë la plus faible sur organismes marins à laquelle un facteur d'extrapolation de 100 est appliqué.

D'où :

$$PNEC_{EAU} = 0,17/100 = 0,0017 \mu\text{g/L} = 1,7 \text{ ng/L}$$

5.5.2 Compartiment sédimentaire

La PNEC est déterminée à partir du coefficient de partage et de la PNEC déterminée pour la colonne d'eau d'après la formule suivante :

$$PNEC_{\text{sédiment}} = K_{\text{sed/eau}} / RHO_{\text{sed}} \times PNEC_{\text{eau}} \times 1\,000$$

LINDANE

$PNEC_{EAU}$ = concentration prévue sans effet pour le compartiment aquatique
 RHO_{SED} = densité du sédiment (humide) (valeur par défaut : 1 300 kg/m³)
 $K_{SED-EAU}$ = coefficient de partage entre le sédiment et l'eau (m³/m³)
 = $Feau_{SED} + Fsolid_{SED} \times Kp_{SED} \times RHOsolid$
 = 126,3 m³/m³

$Feau_{SED}$: fraction d'eau dans le sédiment (défaut : 0,8 m³/m³)

$Fsolid_{SED}$: fraction solide dans le sédiment (défaut : 0,2 m³/m³)

Kp_{SED} : coefficient de partage eau-sédiments (251 L/kg)

$RHOsolid$: densité de la phase solide (défaut : 2,5 kg/L)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 0,16 \text{ } \mu\text{g/kg (poids humide)} = 0,43 \text{ } \mu\text{g/kg (poids sec)}$$

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Familles de substances

Composés Organiques Halogénés Volatils (COHV).

De par son activité toxique sur le système nerveux central, le lindane a connu une longue période d'application en tant qu'insecticide ce qui permet également de le ranger dans la catégorie des pesticides. Bien que cette catégorie se réfère à l'application et non aux caractéristiques physico-chimiques, il peut être intéressant de l'utiliser comme clé de recherche bibliographique sur ce type de composés. Le lindane appartient plus précisément à la catégorie des pesticides organochlorés.

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

Prélèvement

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

LINDANE

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

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

Extraction

- par extraction liquide/liquide :

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

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

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

- par SPE (Solid Phase Extraction) :

Une aliquote du prélèvement traverse par percolation une colonne remplie d'un support propre à fixer le lindane, par exemple du FLORISIL[®], puis on procède à son élution à l'aide d'un solvant ou d'un mélange de solvants.

La vérification du rendement de cette opération est impérative.

Dosage

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

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

Dans le cas de l'utilisation d'un détecteur à capture d'électrons, la confirmation de l'identité du lindane peut être soumise à l'utilisation d'un système dit « à double colonne », comportant deux colonnes de polarité différente et deux détecteurs identiques reliés par un diviseur au même port d'injection.

6.2.2 Air

Prélèvement

Le prélèvement d'air aux fins de détermination des pesticides organochlorés tels que le lindane ne fait l'objet d'aucune méthode normalisée française ou européenne à l'heure actuelle. Des travaux d'harmonisation sont en cours en France.

LINDANE

Les méthodes américaines proposent des prélèvements dynamiques par pompage, avec collecte du lindane par un train de prélèvement constitué d'un filtre en quartz et de barboteurs contenant un solvant, ou sur des supports solides, résines, mousse de polyuréthane ou silice fonctionnalisée.

Il est nécessaire de procéder à un étalonnage du débit de chaque pompe de prélèvement dans une configuration identique à celle utilisée pour le prélèvement en ligne. Le volume d'air prélevé doit être compris entre 18 L et 240 L, à un débit de pompage compris entre 0,2 et 1 L/min.

Extraction

Si le prélèvement a été réalisé par barbotage, le filtre est extrait avec le contenu des barboteurs pour constituer un échantillon global qui est ensuite analysé sans autre traitement.

Si le prélèvement a été réalisé sur support solide, ceux-ci sont extraits à l'aide d'un solvant organique ; l'extrait est purifié si nécessaire. On utilise un solvant hydrocarboné ou un mélange de solvant hydrocarboné avec de l'acétone, et un bain à ultrasons, un extracteur de Soxhlet, ou un extracteur utilisant un solvant chauffé sous pression (ASE).

Dosage

Méthodes identiques à celles appliquées pour l'analyse des extraits issus de prélèvements d'eau.

6.2.3 Sols

Prélèvement

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

Extraction

Après pré-traitement, l'échantillon est extrait par un solvant hydrocarboné ou un mélange de solvant hydrocarboné avec de l'acétone. On utilise un bain à ultrasons, un extracteur de Soxhlet, ou un extracteur utilisant un solvant chauffé sous pression (ASE). Il est en général nécessaire de purifier l'extrait pour éliminer particulièrement les éventuels PCB's et le soufre élémentaire.

Dosage

Méthodes identiques à celles appliquées pour l'analyse des extraits issus de prélèvements d'eau.

LINDANE

6.2.4 Autres compartiments

Les végétaux peuvent être considérés selon la méthode décrite par la norme NF ISO 4389 :

La méthode est utilisée pour déterminer une liste de pesticides organochlorés, dont le lindane, dans le tabac, le tabac en feuilles, le tabac manufacturé et les produits du tabac.

Extraction

Après pré traitement, l'échantillon est extrait avec un solvant hydrocarboné. L'extrait est concentré puis purifié.

Dosage

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

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Présentation des méthodes

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

Domaine d'application

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

Principe

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

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

Interférences

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

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

LINDANE

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

Domaine d'application

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

Principe

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

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

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

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

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

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

Interférences

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

Il convient également de confirmer la présence de lindane, soit par l'utilisation de colonnes de polarités différentes en détection ECD, soit par une identification par l'intermédiaire du spectre de masse.

C/ ISO/DIS 14507 (projet de norme déc. 1998) : Qualité du sol - Pré-traitement des échantillons pour la détermination des contaminants organiques.

Domaine d'application

La norme définit une méthode de pré-traitement des échantillons de sol en laboratoire avant détermination des contaminants organiques.

LINDANE

Le pré-traitement décrit dans la norme a pour but de préparer un échantillon pour essai dans lequel la concentration de contaminant est aussi proche que possible de celle du sol d'origine.

Principe

Pour la détermination des composés peu volatils (composés ayant un point d'ébullition supérieur à 300 °C, pour une pression de 101 kPa), les sous-échantillons pour essai sont prélevés sur l'échantillon initial et subissent un broyage cryogénique avec criblage à 1 mm. Le résultat est ensuite extrait selon la procédure analytique spécifique décrite dans la norme ISO/DIS 10382. S'il faut des échantillons composites, des extraits d'échantillons individuels sont mélangés. Les échantillons broyés doivent être conservés à l'obscurité entre + 2 °C et + 5 °C, et engagés en analyse sous 10 jours.

Interférences

Elles apparaissent lors du processus analytique et sont essentiellement dues lors de l'étape de préparation à des contaminations par des flacons non adaptés ou à des contaminations croisées au laboratoire.

D/ ISO/FDIS 10382 (projet de norme juin 2002) : Qualité du sol - Dosage des pesticides organochlorés et des bi-phényles polychlorés - Méthode par chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons.

Domaine d'application

La méthode est utilisée pour déterminer une liste de 19 pesticides organochlorés, dont le lindane, et de 7 congénères de PCB's dans les sols. La limite de quantification, dépendante de la matrice, est de 0,2 mg/kg sur les sols et 0,24 mg/kg sur les sédiments.

Principe

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

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

Interférences

Les interférences sont essentiellement dues lors de l'étape de préparation à des contaminations par des flacons non adaptés ou à des contaminations croisées au laboratoire.

LINDANE

Les phtalates ont une réponse importante sur le détecteur ECD. Ils peuvent être éliminés lors de la purification par élution fractionnée sur colonne de gel de silice.

E/ EPA METHOD 8080A (1994) : Pesticides organochlorés et PCB's par chromatographie en phase gazeuse.

Domaine d'application

La méthode EPA 8080 est utilisée pour déterminer une liste de 19 pesticides organochlorés, dont le lindane, et de 7 mélanges de PCB's dans des échantillons d'eau ou dans des matrices solides. La limite de quantification, dépendante de la matrice, va de 0,04 µg/L sur les eaux de surface à 400 µg/kg sur les sols très contaminés.

Principe

L'extraction est en général réalisée au solvant, à pH neutre sur les eaux à l'aide de chlorure de méthylène:

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

et sur les solides

- EPA METHOD 3540 : extraction au Soxhlet à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1),
- EPA METHOD 3541 : extraction automatisée au Soxhlet à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1),
- EPA METHOD 3550 : extraction au bain à ultrasons à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1).

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

On procède ensuite à un changement de solvant par évaporation pour remplacer le chlorure de méthylène par l'hexane, puis les extraits sont analysés par chromatographie en phase gazeuse, colonne remplie, avec détection ECD et/ou SM.

Interférences

En plus des interférents classiques, composés de temps de rétention similaire et pollution croisée avec d'autres échantillons lors des phases de préparation, les phtalates ont une réponse importante sur les détecteurs cités. Il convient donc de confirmer la présence de lindane, soit par l'utilisation de colonnes de polarités différentes en détection ECD, soit par une identification par l'intermédiaire du spectre de masse.

LINDANE

F/ EPA METHOD 8081 (1994) : Pesticides organochlorés et PCB's par chromatographie en phase gazeuse : technique de la colonne capillaire.

Domaine d'application

La méthode EPA 8081 est utilisée pour déterminer une liste de 19 pesticides organochlorés, dont le lindane, et de 7 mélanges de PCB's dans des échantillons d'eau ou dans des matrices solides. La limite de quantification, dépendante de la matrice, est de 0,025 µg/L sur les eaux de surface et 2 µg/kg sur les sols

Principe

L'extraction est en général réalisée au solvant, à pH neutre sur les eaux à l'aide de chlorure de méthylène :

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

et sur les solides

- EPA METHOD 3540 : extraction au Soxhlet à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1),
- EPA METHOD 3541 : extraction automatisée au Soxhlet à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1),
- EPA METHOD 3550 : extraction au bain à ultrasons à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1).

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

On procède ensuite à un changement de solvant par évaporation pour remplacer le chlorure de méthylène par l'hexane, puis les extraits sont analysés par chromatographie en phase gazeuse, colonne capillaire ou « wide-bore », avec détection ECD et/ou SM. La méthode décrit l'option « double-colonne » pour l'identification des composés, dans laquelle deux colonnes de polarité différentes sont couplées au même injecteur.

Interférences

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

La présence de composés soufrés dans les échantillons analytiques conduit à une interférence : il convient de les éliminer en utilisant la méthode EPA 3660 (élution fractionnée sur colonne de gel de silice).

LINDANE

Il convient donc de confirmer la présence de lindane, soit par l'utilisation de colonnes de polarités différentes en détection ECD, soit par une identification par l'intermédiaire du spectre de masse.

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

Domaine d'application

La méthode EPA 8270 est utilisée pour déterminer une liste de composés organiques semi-volatils, dont le lindane, dans des échantillons d'eau ou dans des matrices solides, sols, déchets et supports de prélèvement d'air. Aucune limite de quantification dans aucune matrice, n'est indiquée pour le lindane.

Principe

L'extraction est en général réalisée au solvant, à pH neutre sur les eaux à l'aide de chlorure de méthylène :

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

sur les solides

- EPA METHOD 3540 : extraction au Soxhlet à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1),
- EPA METHOD 3541 : extraction automatisée au Soxhlet à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1)
- EPA METHOD 3545 : extraction par solvant pressurisé,
- EPA METHOD 3550 : extraction au bain à ultrasons à l'aide d'un mélange hexane/acétone (1:1),
- EPA METHOD 3580 : dilution des rejets (rejets non miscibles à l'eau).

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

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

LINDANE

Interférences

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

H/ EPA METHOD 8250 (1998) : composés organiques semi-volatils par GC/MS.

Identique à la méthode EPA 8270, utilisant des colonnes remplies au lieu des colonnes capillaires pour la séparation analytique.

I/ EPA METHOD 608 : pesticides organochlorés et PCB's (Méthodes pour l'analyse chimique organique des effluents urbains et industriels - partie 136 - annexe A).

Domaine d'application

La méthode EPA 608 est utilisée pour déterminer une liste de 19 pesticides organochlorés, dont le lindane, et de 7 mélanges de PCB's dans des échantillons d'eaux résiduelles urbaines ou industrielles. La limite de détection est de 4 ng/L.

Principe

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

Interférences

En plus des interférents classiques, composés de temps de rétention similaire et pollution croisée avec d'autres échantillons ou des réactifs lors des phases de préparation, les phtalates ont une réponse importante sur le détecteur cité. Ils peuvent être éliminés par purification par élution fractionnée sur colonne de FLORISIL® : les composés présents dans l'extrait sont fixés sur la colonne, et le lindane est élué à l'aide d'un mélange éther éthylique/hexane (6 : 94).

Il convient donc de confirmer la présence de lindane, soit par l'utilisation de colonnes de polarités différentes en détection ECD, soit par une identification par l'intermédiaire du spectre de masse.

LINDANE

J/ EPA METHOD 8121 (1994) : hydrocarbures chlorés par chromatographie en phase gazeuse : méthode avec colonne capillaire.

Domaine d'application

La méthode EPA 8121 est utilisée pour déterminer une liste d'hydrocarbures chlorés, dont le lindane, dans des échantillons environnementaux et des déchets.

La limite de détection, dépendante de la matrice, est de 23 ng/L sur les eaux de surface et 250 µg/kg sur les sols fortement contaminés.

Principe

Les extraits sont analysés par chromatographie en phase gazeuse, colonne capillaire, avec détection ECD. L'identification des composés est réalisée sur la base de la comparaison de leur temps de rétention avec celui de composés de référence ; la quantification est réalisée en comparant la réponse du pic correspondant au temps de rétention du lindane avec celui d'une solution étalon. Ceci nécessite la réalisation d'une courbe d'étalonnage à cinq points en présence d'un étalon interne.

La méthode décrit l'option « double-colonne » pour l'identification des composés, dans laquelle deux colonnes de polarité différentes sont couplées au même injecteur.

Interférences

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

Il convient donc de confirmer la présence de lindane, soit par l'utilisation de colonnes de polarités différentes en détection ECD, soit par une identification par l'intermédiaire du spectre de masse.

K/ NIOSH 5502, issue 2 (15/08/1994): Aldrin.

Domaine d'application

Cette méthode s'applique aux atmosphères susceptibles de contenir 0,05 à 1,5 mg/m³ de lindane, pour un prélèvement de 90 L.

Principe

Le prélèvement est réalisé à l'aide d'un ensemble « filtre + barboteur » : le filtre utilisé est en fibre de verre, et le barboteur contient de l'iso-octane.

LINDANE

Le volume d'air prélevé doit être compris entre 18L et 240 L, à un débit de pompage compris entre 0,2 et 1L/min à la fin du prélèvement, le filtre et le contenu du barboteur sont introduits dans le même flacon de manière à constituer un échantillon total. Cet échantillon soigneusement bouché peut être conservé au moins une semaine à 25° C.

Une aliquote de cette solution est ensuite analysée par CG/ECD. La limite de détection de la méthode analytique est de 3 µg pour un prélèvement dont le volume a été ajusté à 15 mL.

On peut également utiliser deux supports solides, charbon actif par exemple, en série. Après désorption à l'aide d'un solvant non chloré, la procédure analytique est identique.

Interférences

Aucune interférence n'est signalée hors des précautions d'usage sur la contamination croisée des échantillons au moment du prélèvement (matériel) et au laboratoire.

6.3.2 Autres méthodes

L/ OSHA MANUAL OF ANALYTICAL METHODS, USDOL OSHA Salt Lake Technical Center (SLTC), 1781 S. 300 W., Salt Lake City, UT 84115-1802 :

Méthode NIOSH 5502 modifiée.

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

Domaine d'application

La méthode EPA 625 est utilisée pour déterminer une liste de 19 pesticides organochlorés, et de 7 mélanges de PCB's (composés basiques et neutres) et de 11 phénols et chlorophénols (composés acides) dans des échantillons d'eaux résiduelles urbaines ou industrielles.

Principe

Un litre d'eau est extrait en ampoule par du chlorure de méthylène de manière séquentielle après différents ajustements de pH. Après concentration, l'analyse est réalisée par chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse. L'identification des composés est réalisée sur la base de leurs fragments caractéristiques en impact électronique ; la quantification est réalisée en congénères. Ceci nécessite la réalisation d'une courbe d'étalonnage à cinq points en présence d'un étalon interne.

Interférences

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

LINDANE

N/ Martinez-Vidal J.L., Egea Gonzales F.J., Glass C.R., Martinez Galera M., and Castro Cano M.L., (1997) - Analysis of lindane, - and - endosulfan and endosulfan sulafte in greenhouse air by gas chromatography. J. Chromatogr. A, 765, 99-108.

Les auteurs ont étudié les performances de différents supports de prélèvement, en fonction des conditions d'humidité lors du prélèvement et des conditions de stockage après prélèvement, ainsi que les protocoles d'extraction possibles. Parmi la liste des supports initialement envisagés,

- Chromosorb®
- Porapak®
- Mousse de polyuréthane (PUF),
- Résines XA-D 2® et XA D-4®,
- Supelpak®

Seuls les trois premiers ont fait l'objet de l'ensemble de l'évaluation. En effet, ce sont ceux pour lesquels la procédure d'extraction donne les meilleurs rendements, dans le cas de l'extraction à l'acétone à l'aide d'un bain à ultra-sons.

O/ NF ISO 4389 (2001) Tabac et produits du tabac - dosage des pesticides organochlorés - Méthode par chromatographie en phase gazeuse

Domaine d'application

La méthode est utilisée pour déterminer une liste de pesticides organochlorés, dont le lindane, dans le tabac, le tabac en feuilles, le tabac manufacturé et les produits du tabac.

Principe

Après pré traitement, l'échantillon est extrait avec un solvant hydrocarboné. L'extrait est concentré puis purifié. L'extrait purifié est ensuite analysé par chromatographie en phase gazeuse équipée d'un détecteur à capture d'électrons ECD.

Interférences

D'autres pesticides présents ou des composés naturels présents dans le tabac peuvent interférer. Il convient donc de confirmer la présence de lindane, soit par l'utilisation de colonnes de polarités différentes en détection ECD, soit par une identification par l'intermédiaire du spectre de masse.

LINDANE

6.3.3 Tableau de synthèse

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

7. BIBLIOGRAPHIE

Abalis I.M., Elderfrawl M.E. and Elderfrawl A.T. (1985) - High-affinity stereospecific binding of cyclodiene insecticides and gamma-hexachlorocyclohexane to gamma-aminobutyric acid receptor of rat in brain. *Pestic Biochem Physiol*, **24**, 95-102.

Abdullah A.R., Bajet C.M., Matin M.A., Nhan D.D. and Sulaiman A.H. (1997) - Ecotoxicology of pesticides in the tropical paddy field ecosystem. *Environ Toxicol Chem*, **16**, 59-70.

Albertson T.E., Joy R.M. and Stark L.G. (1985) - Facilitation of kindling in adult rats following neonatal exposure to lindane. *Dev Brain Res*, **17**, 263-266.

Amyes S.J. (1990) - Lindane: Combined oncogenicity and toxicity study by dietary administration to Wistar rats for 104 weeks Life Science Research Limited. Suffolk, England. LSR report N° 90/CIL002/0839.

Anand M., Agrawa A.K., Rehmani B.N.H. (1998) - Role of GABA receptor complex in low dose lindane (HCH) induced neurotoxicity: neurobehavioural, neurochemical and electrophysiological studies. *Drug Chem Toxicol*, **21**, 1, 35-46.

Arisi A.C.M., Simizu K., Kogake M. (1994) - Brain and liver lipid peroxydation levels following acute and short-term lindane administration in the rat. *Toxicol Lett*, **74**, 61-68.

ATSDR (1994) - Toxicological Profile for Hexachlorocyclohexanes (HCH). Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

ATSDR (1999) - Toxicological profile for alpha-, beta-, gamma-, and delta-hexachlorocyclohexane Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta. Final update. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Azzalis L.A., Junqueira V.B., Simon K., Giavarotti L., Silva M.A., Kogake M., Simizu K., Barros S.B., Fraga C. and Porta E.A. (1995) - Prooxidant and antioxidant hepatic factors in rats chronically fed an ethanol regimen and treated with an acute dose of lindane. *Free Radic Biol Med*, **19**, 2, 147-159.

LINDANE

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels RIVM, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. Report 711 701 025.

Banerjee B.D., Koner B.C., Ray A. and Pasha S.T. (1996) - Influence of subchronic exposure to lindane on humoral immunity in mice. *Indian J Exp Bio*, **34**, 1109-1113.

Barros S.B., Videla L.A., Simizu K., Van Halsema L. and Junqueira V.B.C. (1988) - Lindane-induced oxidative stress: II. Time course of changes in hepatic glutathione status. *Xenobiotica*, **18**, 1305-1310.

Barros S.B., Simizu K. and Junqueira V.B. (1991) - Liver lipid peroxidation-related parameters after short-term administration of hexachlorocyclohexane isomers to rats. *Toxicol Lett*, **56**, 137-144.

Baumann K., Angerer J., Heinrich R. and Lehnert G. (1980) - Occupational exposure to hexachlorocyclohexane : I. Body burden of HCH-isomers. *Int Arch Occup Health*, **47**, 119-127.

Beard A.P., Mc Rae A.C. and Rawlings N.C. (1997) - Reproductive efficiency in mink (*Mustela vison*) treated with the pesticides lindane, carbofluran and pentachlorophenol. *J Reprod Fertil*, **111**, 21-28.

Blockwell S.J., Pascoe D. and Taylor E.J. (1996) - Effects of Lindane on the Growth of the Freshwater Amphipod *Gammarus Pulex* (L). *Chemosphere*, **32**, 9, 1795-1803.

Boethling R.S. and Mackay D. (2000) - Handbook of Property Estimation Methods for Chemicals - Environmental and Health Sciences. Boca Raton, FL, USA, CRC

Brassow H.L., Baumann K. and Lehnert G. (1981) - Occupational exposure to hexachlorocyclohexane : II. health conditions of chronically exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*, **48**, 81-87.

Bringmann G. and Kuhn R. (1978) - Threshold Values of Substances Harmful to Water for Blue Algae (*Microcystis aeruginosa*) and Green Algae (*Scenedesmus quadricauda*) in Tests Measuring. *Vom Wasser*, **50**, 45-60.

Butler P.A. (1971) - Influence of pesticides on marine ecosystems. *Proc R Soc London*, **B177**, 321-325.

Casida J.E. and Lawrence L.J. (1985) - Structure-activity correlations for interactions of bicyclic phosphorus esters and some polychlorocycloalkane and pyrethroid insecticides with the brain-specific t-butylbicyclic phosphorothionate receptor. *Environ Health Perspect*, **61**, 123-132.

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

LINDANE

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (1999). Directive 99/30/CE du Conseil du 22 avril 1999. Bruxelles, Belgique, Communauté européenne.

CE (2000). Directive 00/69/CE du Conseil du 16 novembre 2000. Bruxelles, Belgique, Communauté européenne.

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

Ceron J.J., Panizo C.G. and Montes A. (1995) - Toxicological effects in rabbits induced by endosulfan, lindane, and methylparathion representing agricultural by products contamination. *Bull Environ Contam Toxicol*, **54**, 258-265.

Chadwick R.W. and Freal J.J. (1972) - Comparative acceleration of lindane metabolism to chlorophenols by pretreatment of rats with lindane or with DDT and lindane. *Food Cosmet Toxicol*, **10**, 789-795.

Chadwick R.W., Copeland M.F. and Chadwick C. (1978) - Enhanced pesticides metabolism : A previously un reported effect of dietary fibre in mammals. *Food Cosmet Toxicol*, **16**, 217-225.

Chadwick R.W., Cooper R.L., Chang J., Rehnberg G.L. and McElroy W.K. (1988) - Possible antiestrogenic activity of lindane in female rats. *J Biochem Toxicol*, **3**, 147-158.

Chakravarty S., Mandal A. and Lahiri P. (1986) - Effect of lindane on clutch size and level of egg yolk protein in domestic duck. *Toxicology*, **39**, 93-103.

Chu W. and Chan K.-H. (2000) - The prediction of partitioning coefficients for chemicals causing environmental concern. *Sci Total Environ*, **248**, 1, 1-10.

Constable M. and Orr P. (1994) - Lethal and sub-lethal toxicity of lindane to *Pimephales promelas* and *Ceriodaphnia dubia*. *Bull Environ Contam Toxicol*, **52**, 298-304.

Cooper R.L., Chadwick R.W., Rehnberg G.L. (1989) - Effect of lindane on hormonal control of reproductive function in the female rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, **99**, 384-394.

Czegledi-Janko G. and Avar P. (1970) - Occupational exposure to lindane: Clinical and laboratory findings. *Br J Ind Med*, **27**, 283-286.

Dalsenter P.R., Faqi A.S. and Chahoud I. (1997a) - Serum testosterone and sexual behavior in rats after prenatal exposure to lindane. *Bull Environ Contam Toxicol*, **59**, 360-366.

Dalsenter P.R., Faqi A.S., Webb J. (1997b) - Reproductive toxicity and toxicokinetics of lindane in the male offspring of rats exposed during lactation. *Hum Exp Toxicol*, **16**, 146-153.

Davies J.E., Dedhia H., Morgade C. (1983) - Lindane poisonings. *Arch Dermatol*, **119**, 142-144.

LINDANE

Davis H.C. and Hidu H. (1969) - Effects of pesticides on embryonic development of clams and oysters and on survival and growth of the larvae. *Fish Bulletin*, **67**, 2, 393-403.

Desi I. (1974) - Neurotoxicological effect of small quantities of lindane. *Int Arch Arbeitsmed*, **33**, 153-162.

Desi I., Varga L. and Farkas I. (1978) - Studies on the immunosuppressive effect of organochlorine and organophosphoric pesticides in subacute experiments. *J Hyg Epidemiol Immunol (Praha)*, **22**, 115-122.

Dewan A., Gupta S.K., Jani J.P. and Kashyap S.K. (1980) - Effects of lindane on antibody response to typhoid vaccine in weanling rats. *J Environ Sci Health*, **B15**, 395-402.

Dick I., Blain P. and Williams F. (1997a) - The percutaneous absorption and skin distribution of lindane in man. I. *In vivo* studies. *Hum Exp Toxicol*, **16**, 645-651.

Dick I., Blain P. and Williams F. (1997b) - The percutaneous absorption and skin distribution of lindane in man. II. *In vitro* studies. *Hum Exp Toxicol*, **16**, 652-657.

Ejobi F., Kanja L.W., Muller P. (1996) - Organochlorine pesticide residues in mothers milk in Uganda. *Bull Environ Contam Toxicol*, **56**, 873-880.

Engst R., Macholz R.H. and Kujawa H. (1979) - Metabolism of lindane in microbial organisms, warm-blooded animals and humans. *Gig Sanit*, **10**, 64-65.

Ernst W. (1975) - Uptake, excretion and conversion of lindane-14C by *Mytilus edulis*. *Chemosphere*, **6**, 675-680.

Ernst W. (1977) - Determination of the bioconcentration potential of marine organisms - a steady-state approach. I. Bioconcentration data for seven chlorinated pesticides in mussels (*Mytilus edulis*) and their relation to solubility data. *Chemosphere*, **11**, 731-740.

EXTOXNET (1996) - Pesticide Information Profile: Lindane, Available from: [Revised June 1996.]. <http://ace.ace.orst.edu/info/extoxnet/pips/lindane.htm>.

Fitzhugh O.G., Nelson A.A. and Frawley J.P. (1950) - The chronic toxicities of technical benzene hexachloride and its alpha, bêta and gamma isomers. *J Pharmacol Exp Ther*, **100**, 59-66.

Forbis A.D. (1986) - Uptake, depuration and bioconcentration of lindane by bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*) Rhone Poulenc Agrochimie. Lyon. ABC. Report. 34324.

Frohberg H. and Bauer A. (1972) - Lindane: testing for teratogenic effects in mice following **Gaines T. (1960)** - The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2**, 88-99.

Geyer H., Scheunert I. and Korte F. (1985) - The effects of Organic Environmental Chemicals on the Growth of the Alga *Scenedesmus subspicatus*: A Contribution to Environmental Biology. *Chemosphere*, **14**, 9, 1355-1369.

LINDANE

Grabarczyk M., Kopec-Szlezak J., Szczepanska I. (1990) - The effect of gamma-hexachlorocyclohexane (lindane) on blood cells, kidney and liver tissues in rabbits. *Haematologia*, **23**, 171-179.

Guide de la chimie (2002) - Lindane. Paris. CHIMEDIT, p 552

Hanada M., yutani C. and Miyaji T. (1973) - Induction of hepatoma in mice by benzene hexachloride. *Gann*, **64**, 511-513.

Harris C.J., Williford E.A., Kemberling S.R. (1969) - Pesticide intoxications in Arizona. *Ariz Med*, **26**, 872-876.

Hong H.L. and Boorman G.A. (1993) - Residual myelotoxicity of lindane in mice. *Fund Appl Toxicol*, **21**, 500-507.

Howard P.H. and Meylan W.H. (1997) - Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals.

HSDB (2002) - Lindane. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

IARC (1979) - Some halogenated hydrocarbons. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, vol 20, pp. 195-241.

IARC (1987) - Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs, volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.

Inman C.B.E. and Lockwood A.P.M. (1977) - Some effects of methylmercury and lindane on sodium regulation in the amphipod *Gammarus duebeni* during changes in salinity of its medium. *Comp Biochem Physiol*, **58C**, 67-75.

INRS (1992) - Fiche toxicologique n° 81 - lindane. Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/index_fla.html.

Ito N., Nagasaki H., Arai M. (1973) - Histologic and ultrastructural studies on the hepatocarcinogenicity of benzene hexachloride in mice. *J Natl Cancer Inst*, **51**, 817-826.

Jedlicka V., Hermanska Z., Smida I. (1958) - Paramyeloblastic leukemia appearing simultaneously in two blood cousins after simultaneous contact with gammexane (hexachlorocyclohexane). *Acta Med Scand*, **161**, 447-451.

Johnson W.W. and Finley M.T. (1980) - Handbook of acute toxicity of chemicals to fish and aquatic invertebrate. Washington, DC, Resource publication, vol 137, pp. 1-3, 83, 86

Joy R.M., Stark L.G. and Albertson T.E. (1982) - Proconvulsant effects of lindane : Enhancement of amygdaloid kindling in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol*, **4**, 347-354.

LINDANE

Junqueira V.B., Barros S.B., Simizu K., Fernandez V., Carrion Y., Pimentel R., Azzalis L.A. and Videla L.A. (1993) - Turnover of hepatic glutathione after acute lindane intoxication. *Toxicol Lett*, **69**, 2, 211-216.

Kanazawa J. (1982) - Relationships between the molecular weights of pesticides and their bioconcentration factors by fish. *Experientia*, **38**, 1045-1046.

Kashyap S.K., Nigam S.K., Gupta R.C., Karnik A.B. and Chatterjee S.K. (1979) - Carcinogenicity of hexachlorocyclohexane (BHC) in pure inbred swiss mice. *J Environ Sci Health B*, **14**, 3, 305-318.

Kirk-Othmer (1981) - Lindane. Encyclopedia of Chemical Technology. New-York, John Wiley and Sons, vol 13, p 432, 3rd Ed.

Kopec-Szlezak J., Goralczyk K. and Wozniak J. (1989) - Changes in serum and internal organs during increased accumulation of gamma-hexachlorocyclohexane in adipose tissue of rabbits. *Mater Med Pol*, **21**, 286-291.

Krishnakumari M.K. (1977) - Sensitivity of the alga *Scenedesmus acutus* to some pesticides. *Life Sci*, **20**, 1525-1532.

Kujawa M., Engst R. and Macholz R. (1977) - On the metabolism of lindane. *Environ. Pollut. Human Health Proc Internat Symp*, **1975**, 661-672.

Lawrence L.J. and Casida J.E. (1984) - Interactions of lindane, toxaphene and cyclodiènes with brain-specific t-butylbicyclophosphorothionate receptor. *Life Sci*, **35**, 171-178.

Laws S.C., Carey S.A., Hart D.W. (1994) - Lindane does not alter the estrogen receptor or the estrogen-dependent induction of progesterone receptors in sexually immature or ovariectomized adult rats. *Toxicology*, **92**, 127-142.

Lindenau A., Fischer B., Seiler P. (1994) - Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on reproductive tissues in female rabbits. *Hum Reprod*, **9**, 772-780.

Lyman W.J., Reehl W.F. and Rosenblatt D.H. (1982) - Handbook of Chemical Property Estimation Methods - Environmental Behaviour of Organic Compounds. New York, Mc Graw-Hill Book Co

Macek K.J., Burton K.S., Derr S.K., Dean J.W. and Sauter S. (1976) - Chronic toxicity of lindane to selected aquatic invertebrates and fishes. Duluth, MN. Ecol Res Ser, EPA 600/3-76-046 - Environ Res Lab US EPA.

Mackay D. and Leinonen P.J. (1975) - Rate of evaporation of low-solubility contaminants from water bodies to atmosphere. *Environ Sci Technol*, **9**, 13, 1178-1180.

MacRae I.C., Yamaya Y. and Yoshida T. (1984) - Persistence of hexachlorocyclohexane isomers in soil suspensions. *Soil Biol Biochem* **16**: 285-6.

Matsumura F. and Benezet H.J. (1973) - Studies on the bioaccumulation and microbial degradation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Environ Health Perspect*, **5**, 253-258.

LINDANE

Meera P., Rao P.R., Shanker R. (1992) - Immunomodulatory effects of gamma-HCH (lindane) in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, **14**, 261-282.

Mensink H., Jansma H.J. and Linders J. (1991) - Summary of lindane. RIVM/ACT. Confidential data.

Merck (1996) - Lindane. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Ralway, N.J., USA, Merck and co. S. Budavari, p 940, 12th Ed.

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

Mitchell G.C., Bennett D. and Pearson N. (1993) - Effects of lindane on macroinvertebrates and periphyton in outdoor artificial streams. *Ecotoxicol Environ Saf*, **25**, 90-102.

Muller D., Klepel H., Macholz R.M. (1981) - Electroneurophysiological studies on neurotoxic effects of hexachlorocyclohexane isomers and gamma-pentachlorocyclohexene. *Bull Environ Contam Toxicol*, **27**, 704-706.

Munk Z.M. and Nantel A. (1977) - Acute lindane poisoning with development of muscle necrosis. *Can Med Assoc J*, **117**, 1050-1054.

Nagaraja T.N. and Desiraju T. (1994) - Brain regional variations in the levels of biogenic amines, glutamate, GABA and glutamate decarboxylase activity in developing and adult rats exposed chronically to hexachlorocyclohexane. *Biogenic Amines*, **10**, 141-149.

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

Oesch F., Friedberg T., Herbst M. (1982) - Effects of lindane treatment on drug metabolizing enzymes and liver weight of CF1 mice in which it evoked hepatomas and in non-susceptible rodents. *Chem Biol Interact*, **40**, 1-14.

Oldiges H., Hertel R., Kordel W. (1983) - 90-day inhalation study with lindane. Fraunhofer-Institut, Institute for Toxicology and Aerosol Research, Schmallenberg, Germany. Celamerck document n° 111AC-435-005.

Oliver B.G. and Niimi A.J. (1985) - Bioconcentration factors of some halogenated organics for Rainbow trout: limitations in their use for prediction of environmental residues. *Environ Sci Technol*, **19**, 842-849.

OMS IPCS (1991) - Environmental Health Criteria n° 124: lindane. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

OMS (1996) - Guidelines for drinking-water quality. Geneva, World Health Organization, International Programme on chemical Safety, 2nd Ed.

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

LINDANE

Ortega P., Hayes W.J.J. and Durham W.F. (1957) - Pathologic changes in the liver of rats after feeding low levels of various insecticides. *AMA Arch Pathol*, **64**, 614-622.

Palmer A.K., Bottomley A.M., Worden A.N. (1978a) - Effects of lindane on pregnancy in hte rabbit and rat. *Toxicology*, **9**, 239-247.

Palmer A.K., Cozens D.D., Spicer E.J.F. (1978b) - Effects of lindane upon reproductive function in a 3-generation study in rats. *Toxicology*, **10**, 45-54.

Peither A., Juttner I., Kettrup A. and Lay J.P. (1996) - A pond mesocosm study to determine direct and indirect effects of lindane on a natural zooplankton community. *Environ Poll*, **93**, 49-56.

Pomès A., Frandsen A., Sunol C. (1994) - Lindane cytotoxicity in cultured neocortical neurons is ameliorated by GABA and flunitrazepam. *J Neurosci Res*, **39**, 663-668.

Powell G.M. (1980) - Toxicity of lindane. *Central Afr J Med*, **26**, 170.

Puri S. and Kohli K.K. (1995) - Differences in hepatic drug metabolizing enzymes and their response to lindane in rat, rabbit and monkey. *Pharmacol Toxicol*, **77**, 2, 136-141.

Raizada R.B., Misra P., Saxena I. (1980) - Weak estrogenic activity of lindane in rats. *J Toxicol Environ Health*, **6**, 483-492.

Randall W.F., Dennis W.H. and Warner M.C. (1979) - Acute toxicity of dechlorinated DDT, Chlordane and lindane to Bluegill (*Lepomis macrochirus*) and *Daphnia magna*. *Bull Environ Contam Toxicol*, **21**, 6, 849-854.

Rauch A.E., Kowalsky S.F., Lesar T.S., (1990) - Lindane (Kwell)-induced aplastic anemia. *Arch Intern Med*, **150**, 2393-2395.

Rivett K.F., Chesterman H., Kellett D.N., (1978) - Effects of feeding lindane to dogs for periods of up to 2 years. *Toxicology*, **9**, 273-289.

RIVM (1999) - Environment Risk limits in the Netherlands National Institute of Public Health and the Environment. Bilthoven. Netherlands.

Rugman F.P. and Cosstick R. (1990) - Aplastic anaemia associated with organochlorine pesticide : Case reports and review of evidence. *J Clin Pathol*, **43**, 98-101.

Saxena M.C., Siddiqui M.K.J., Seth T.D. (1981) - Organochlorine pesticides in specimens from women undergoing spontaneous abortion, premature or full-term delivery. *J Anal Toxicol*, **5**, 6-9.

Schäfer H., Hettler H., Fritsche, U., Pitzen G., Roderer G. and Wenzel A. (1994) - Biotests using unicellular algae and ciliates for predicting long-term effects of toxicants. *Ecotoxicol Environ Safety*, **27**, 64-81.

Schimmel S.C., Patrick J.M. and Forester J. (1977) - Toxicity and bioconcentration of BHC and lindane in selected estuarine animals. *Arch Environ Contam Toxicol*, **6**, 355-363.

LINDANE

Schoula R., Hajslova J., Bencko V. (1996) - Occurrence of persistent organochlorine contaminants in human milk collected in several regions of Czech Republic. *Chemosphere*, **33**, 8, 1485-1494.

Seiler P., Fischer B., Lindenau A. (1994) - Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on fertility and embryonic development in the rabbit. *Hum Reprod*, **9**, 1920-1926.

Selvaraj C. and Kannan L. (1986) - Toxicity of organochlorine pesticides, lindane, to the marine diatom *Bellerochea malleus* in culture. *Int Ecol Environ*, **12**, 81-88.

Shirley M.A. and McKenney C.L.J. (1987) - Influence of lindane on survival and osmoregulatory/metabolic responses on the larvae and adults of the estuarine crabs *Eurypanopeus depressus*. Pollution and physiology of estuarine organisms, Vernberg, vol 17, pp. 275-297

Shivanandappa T. and Krishnakumari M.K. (1983) - Hexachlorocyclohexane-induced testicular dysfunction in rats. *Acta Pharmacol Toxicol*, **52**, 12-17.

Siddiqui M., Saxena M. and Krishna Murti C. (1981) - Storage of DDT and BHC in adipose tissue of Indian males. *Intern J Environ Anal Chem*, **10**, 197-204.

Sircar S. and Lahiri P. (1989) - Lindane (gamma-HCH) causes reproductive failure and fetotoxicity in mice. *Toxicology*, **59**, 171-177.

Srinivasan K. and Radhakrishnamurty R. (1983) - Induction of liver mixed function oxygenase system by beta- et gamma-hexachlorocyclohexane. *Indian J Biochem Biophys*, **20**, 2, 84-91.

Starr H.J. and Clifford N.J. (1972) - Acute lindane intoxication. A case study. *Arch Environ Health*, **25**, 374-375.

Storen G. (1955) - Lethal poisoning with the moth and insecticide "Jacutin". *Nord J Hyg*, **36**, 77-81.

Strizhova N.V. and Mashaeva L.L. (1995) Effect of xenobiotics on pregnancy in polluted region. In: *International conference on control and prevention of zymotic diseases. Moscow, November 28-30, 1995*, 148.

Sugiura K., Washino T., Hattori N., Sato E. and Goto M. (1979) - Accumulation of organochlorine compounds in fishes. Difference of accumulation factors by fishes. *Chemosphere*, **6**, 359-364.

Sunder Ram Rao C.V., Shreenivas R., Singh V. (1988) - Disseminated intravascular coagulation in a case of fatal poisoning. *Vet Hum Toxicol*, **30**, 132-134.

Suter P. (1983) - Three months toxicity study in rats with lindane. Research and Consulting Company AG. Itingen. RCCproject N°005220.

Szymczynski G.A. and Waliszewski S.M. (1981) - Comparison of the content of chlorinated pesticide residues in human semen, testicles, and fat tissues. *Andrologia*, **13**, 250-252.

LINDANE

Taylor E.J., Maund S.J. and Pascoe D. (1991) - Toxicity of Four Common Pollutants to the Freshwater Macroinvertebrates *Chironomus riparius* (Insecta: Diptera) and *Gammarus pulex* (L.) (Crustacea: Amphipoda). *Arch Environ Contam Toxicol*, **21**, 371-376.

Taylor E.J., Blockwell S.J., Maund S.J. and Pascoe D. (1993) - Effects of lindane on the life-cycle of a freshwater macroinvertebrate *Chironomus riparius* Meigen. *Arch Environ Contam Toxicol*, **24**, 145-150.

Thybaud E. (1990) - Toxicité aiguë et bioconcentration de lindane et de la deltaméthrine en milieu aquatique. *Revue sciences de l'eau*, **3**, 195-209.

Travis C.C. and Arms A.D. (1988) - Bioconcentration of Organics in Beef, Milk, and Vegetation. *Environ Sci Technol*, **22**, 3, 271-274.

Tu C.M. (1976) - Utilization and degradation of lindane by soil microorganisms. *Arch Microbiol*, **108**, 259-263.

Ullmann L. (1986) - 4-hour acute aerosol inhalation toxicity study with lindane in rats Research and Consulting Company. Itingen, Switzerland. RCC project n°061637.

US EPA (1992) - Dermal Exposure Assessment: Principles and Applications US EPA, Office of Health and Environmental Assessment. EPA/600/8-91/011B.

US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: Technical Background Document US EPA, Office of Solid Waste and Emergency Response. EPA/540/R-95/128.

US EPA (IRIS) (1988) - Gamma-hexachlorocyclohexane (gamma-HCH) - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

Veith G.D., De Foe D.L. and B.V. B. (1979) - Measuring and estimating the bioconcentration factors of chemicals in fish. *J Fish Res Board Can*, **39**, 9, 1040-1048.

Verschueren K. (2001) - Lindane. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co, vol 2, p 1240, 4th Ed.

Videla L.A., Simizu K., Barros S.B. and Junqueira V.B. (1991) - Mechanisms of lindane-induced hepatotoxicity: alterations of respiratory activity and sinusoidal glutathione efflux in the isolated perfused rat liver. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, **21**, 8, 1023-1032.

Vodopick H. (1975) - Erythropoietic hypoplasia after exposure to gamma-benzene hexachloride. *J Am Med Assoc*, **24**, 850-851.

Voerman S. and Besemer A.F.H. (1975) - Persistence of Dieldrin, Lindane, and DDT in a Light Sandy Soil and their Uptake by Grass. *Bull Environ Contamination Toxicol*, **13**, 4, 501-505.

Wauchope R.D., Buttler T.M., Hornsby A.G., Augustijn-Beckers P.W.M. and Burt J.P. (1992) - The ascs-ars-ces pesticide properties database for environmental decision making. *Rev Environl Contam Toxicol*, **123**, 1-155.

LINDANE

Wolff G.L., Roberts D.W., Morrissey R.L., Greenman D.L., Allen R.R., Campbell W.L., Bergman H., Nesnow S. and Frith C.H. (1987) - Tumorigenic responses to lindane in mice: Potentiation by a dominant mutation. *Carcinogenesis*, **8**, 1889-1897.

Yamato Y., Kiyonaga M. and Watanabe T. (1983) - Comparative bioaccumulation and elimination of HCH isomers in short-necked clam (*Venerupis japonica*) and *Poecilia reticulata*. *Bull Environ Contam Toxicol*, **31**, 352-359.

Zoecon Corporation (1983) - MRID N°00128356 - Available from EPA - Write to FOI, EPA. Washington.