

Maisons-Alfort, le 6 septembre 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des données scientifiques sur la toxicité du chlordécone en vue d'une éventuelle révision des limites tolérables d'exposition proposées par l'Afssa en 2003.

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Historique et Contexte

Le chlordécone est un insecticide organochloré antérieurement utilisé dans les Antilles françaises pour lutter notamment contre le charançon du bananier. Malgré l'interdiction d'emploi en 1990, cette molécule, très rémanente, est toujours présente dans les eaux et les sols des Antilles françaises, et par voie de conséquence dans la chaîne alimentaire. Dans ce contexte, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie à plusieurs reprises pour évaluer les conséquences sanitaires de cette contamination sur les populations antillaises.

En 2003, un premier avis de l'AFSSA a fixé deux limites tolérables d'exposition, l'une de 0,0005 mg/kg p.c./jour pour l'exposition chronique en se basant sur la néphrotoxicité observée dans une étude long terme chez le rat, et l'autre de 0,01 mg/kg p.c / jour pour l'exposition aiguë en se basant sur la neurotoxicité observée dans les études court terme chez le rat.

En 2005, la Cire Antilles Guyane, l'USEN et l'AFSSA ont mis en oeuvre une enquête locale de consommation alimentaire (ESCAL) pour évaluer précisément l'exposition de la population martiniquaise au chlordécone. Cette étude a conduit les autorités françaises à fixer des limites maximales provisoires (LMP) de contamination des aliments, soit 50 µg / kg Poids Frais (PF) pour les principaux vecteurs (carotte, dachine, patate douce, igname, poulet, melon, concombre et tomate) et 200 µg / kg PF pour les autres aliments. Le caractère provisoire de ces limites découlait des incertitudes tant sur le niveau de contamination de certaines denrées que sur celui de l'exposition de certaines catégories de la population.

Depuis lors, l'enquête de consommation CALBAS, réalisée en 2005 par la Cire Antilles-Guyane, a permis de caractériser les habitudes de consommation et d'approvisionnement de la population guadeloupéenne, et les enquêtes RESO, réalisées en partenariat entre la CIRE Antilles-Guyane et l'AFSSA, ont précisé les niveaux de contamination des aliments, aussi bien en Martinique qu'en Guadeloupe.

Ces nouvelles données consolident l'évaluation de l'exposition alimentaire de la population générale antillaise, excepté les nourrissons et jeunes enfants, pour lesquels une étude spécifique est en cours, dont les résultats seront disponibles en 2008.

Cette actualisation est donc destinée à vérifier au regard des nouvelles données disponibles : d'une part, la validité des limites tolérables d'exposition proposées par l'Afssa en 2003 et d'autre part, le niveau de protection des LMP actuellement en vigueur. Cette actualisation s'inscrit également dans le contexte particulier d'établissement de « Limites maximales de résidu » Chlordécone au niveau communautaire.

Question posée

Sachant que le risque du chlordécone est évalué en comparant le niveau d'exposition estimé des populations antillaises à la limite tolérable d'exposition, l'AFSSA, s'est interrogée sur la nécessité ou non de réviser les limites tolérables d'exposition proposées en 2003. La question est donc la suivante : l'analyse des nouvelles données toxicologiques et épidémiologiques disponibles sur le chlordécone est elle en mesure de conduire à une révision des limites tolérables d'exposition chroniques et/ou aiguës définies en 2003 ?

Rappel des modalités d'établissement des limites tolérables d'exposition proposées par l'Afssa en 2003

Dans son avis du 10 décembre 2003, l'Afssa a proposé deux limites tolérables d'exposition journalière au chlordécone

- Une limite tolérable d'exposition chronique de 0,0005 mg/kg p.c./j
- Une limite d'exposition aiguë (dose maximale acceptable au cours d'une journée) de 0,01 mg/kg p.c./j

Les principaux effets indésirables relevés dans les études expérimentales après exposition aiguë ou chronique consistent en une neurotoxicité (tremblements, hyperexcitabilité, troubles de la coordination motrice), une néphrotoxicité, une hépatotoxicité ainsi que des effets sur le développement (diminution du poids et de la survie des portées et malformations pour des doses entraînant une materno-toxicité modérée à sévère) et sur la spermatogenèse. Le passage du chlordécone au travers de la barrière placentaire et le lait maternel a été mis en évidence.

Enfin, pour des doses très supérieures à la dose maximale tolérable¹, on observe une augmentation significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez le rat et la souris (NCI, 1976) sans possibilité toutefois de définir une dose sans effet tumorigène compte tenu du choix des doses administrées ; de plus, la survenue éventuelle d'une induction enzymatique microsomale et l'absence de pouvoir génotoxique ou mutagène suggèrent un mécanisme d'action à seuil du chlordécone, faisant de cet effet cancérigène un effet non extrapolable à l'homme. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a toutefois classé le chlordécone en catégorie 2B².

L'effet critique qui avait donc été retenu, en 2003, pour déterminer la limite tolérable d'exposition chronique de 0,0005 mg/kg p.c./j était l'atteinte de la fonction rénale (protéinurie notamment avec lésions histologiques) observée chez le rat pour laquelle la dose maximale sans effet néfaste observé (DMSENO, NOAEL³ en anglais) était de 0,05 mg/kg p.c./j ; un facteur de sécurité conventionnel de 100, rendant compte des variabilités inter-espèce et inter-individus a été appliqué.

Compte tenu des effets observés sur le système nerveux central et sur le développement, une limite d'exposition aiguë de 0,01 mg/kg p.c./j a été également ajoutée en se fondant sur la dose maximale sans effet néfaste observé (DMSENO, NOAEL en anglais) de 1,25 mg/kg p.c./j chez le rat (effet neurotoxique basé sur l'exagération de la réponse aux stimuli acoustiques des petits) et en appliquant un facteur de sécurité de 100.

Analyse des nouvelles données

Données Expérimentales :

Les données toxicologiques publiées depuis 2003 dans la littérature peuvent être réparties en deux groupes :

1- Des études menées chez l'animal et portant essentiellement sur : i) la potentialisation de l'hépatotoxicité par le chlordécone (le chlordécone supprimerait et/ou ralentirait le processus de régénération hépato-cellulaire), ii) les effets sur le développement et iii) les effets sur le système immunitaire (le chlordécone réduirait le délai d'apparition des maladies auto-immunes et les manifestations associées). Ces études ont été pour la plupart réalisées avec des modèles animaux particuliers (souris ovariectomisées, souris développant spontanément des lupus érythémateux) à

¹ Dose maximale tolérable : dose qui induit une altération du gain pondéral des animaux exposés au cours de l'étude ne dépassant pas 10% par rapport aux témoins et qui ne provoque pas une mortalité de plus de 50% des animaux en fin d'étude.

² Catégorie 2B : L'agent (le mélange) est peut-être cancérigène pour l'Homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont peut-être cancérigènes pour l'Homme.

³ NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

des doses élevées (supérieures à la NOAEL ayant servi à l'établissement des limites tolérables en 2003) et/ou après administration par voie intra péritonéale (i.p) ou sous-cutanée sans rapport avec la voie de contamination de la population (voie alimentaire). De telles données n'apportent pas d'éléments pertinents nouveaux pour évaluer le risque pour l'homme (modèles présentant une sensibilité particulière, fortes doses, voies d'administration non représentatives).

2- Des études menées sur divers modèles cellulaires. Ces études *in vitro* sont à visée mécanistique pour expliquer les effets potentiels sur la reproduction (interaction avec les récepteurs aux œstrogènes), les impacts sur les systèmes de détoxication cellulaire (cytochromes P4501A, 2B) et antioxydant (glutathion), sur l'activation de kinases (MAP, PI3, PKA...) et de facteurs de transcription (NFKappaB), sur le flux calcique cellulaire... Ces travaux de recherche fondamentaux ne sont donc pas de nature à remettre en question les limites tolérables d'exposition proposées par l'Afssa en 2003.

Données Epidémiologiques :

Les premières études épidémiologiques menées en 1978 sur une cohorte de travailleurs exposés (unité de production de chlordécone) ont mis en évidence des effets neurologiques (tremblements des membres, troubles de la coordination motrice, irritabilité, troubles visuels et céphalées), une hépatomégalie traduisant des phénomènes adaptatifs consécutifs à une absorption massive de chlordécone, et des modifications de la spermatogenèse (oligospermie, anomalies morphologiques et réduction de la motilité, sans retentissement apparent sur la fécondité) accompagnés d'éruptions cutanées et dans quelques cas d'une faiblesse musculaire, des signes d'intoxication hépatique et de douleurs thoraciques. L'intensité des manifestations cliniques a été trouvée proportionnelle au degré d'intoxication évalué par la mesure de la concentration de chlordécone dans le sang. Les taux de chlordécone, dans le sang des travailleurs présentant des symptômes ou des signes cliniques, étaient en moyenne de 2,5 mg/L contre 0,6 mg/L chez les personnes ne présentant pas de troubles avec une valeur seuil entre ces deux conditions estimée à plus de 1 mg/L (Cannon et al., 1978).

Les études d'imprégnation biologique de la population antillaise, menées par l'Unité 625 de l'Inserm et le Service de Gynécologie Obstétrique du CHU de Pointe à Pitre depuis 2003, notamment au travers des études « Hibiscus » et de fertilité masculine avaient respectivement pour objectifs de :

1- mesurer en Guadeloupe les niveaux de contamination interne par le chlordécone dans le sang, le lait, les graisses sous cutanées chez des femmes enceintes et le sang du cordon chez leurs nouveau-nés résidents (Etude Hibiscus).

2- mesurer en Guadeloupe les niveaux sanguins de chlordécone chez des hommes et de les corrélés avec leur fertilité évaluée par l'analyse quantitative des paramètres du sperme et les niveaux circulants des principales hormones de la reproduction.

L'analyse des résultats obtenus dans ces études montrent que les niveaux plasmatiques de chlordécone chez les hommes et les femmes sont inférieurs à ceux constatés chez les travailleurs exposés en 1978 et en particulier chez ceux ayant présenté des manifestations cliniques. La valeur la plus élevée, 0.1 mg/L a été constatée chez un ouvrier agricole de la banane ayant appliqué des produits phytosanitaires en bananeraies avant 1993.

Les résultats d'analyse d'autres polluants organiques persistants (DDT, DDE, dieldrine, α , β et γ - HCH, PCBs, ...) montrent une faible fréquence de détection de ces molécules avec des concentrations qui témoignent d'une exposition vraisemblablement plus faible que celle observée dans la plupart des populations occidentales.

Les résultats obtenus dans l'étude de fertilité masculine montrent plus spécifiquement que, même si les taux d'imprégnation au chlordécone des travailleurs applicateurs de pesticides en bananeraies sont supérieurs à ceux des hommes n'ayant jamais travaillé dans le secteur agricole (reflet d'une

exposition professionnelle antérieure au chlordécone), il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre les taux circulants de chlordécone et les paramètres spermatiques (volume séminal, concentration, nombre total, mobilité, morphologie et vitalité des spermatozoïdes) ou les taux circulants d'hormones sexuelles (FSH, LH, testostérone, inhibine B, œstradiol).

Enfin, chez les femmes enceintes, les résultats obtenus dans le cadre de l'étude Hibiscus ont montré que le polluant organique le plus fréquemment détecté est le chlordécone avec des concentrations sanguines inférieures à celles observées chez les hommes. Les concentrations de chlordécone dans le sang du cordon sont également inférieures à celles constatées dans le sang maternel. Le chlordécone n'est détecté que dans 40% des échantillons de lait testés. Toutefois cette étude de prévalence de l'exposition ne permet pas d'établir de corrélations éventuelles entre ces niveaux d'imprégnation et des effets potentiels sur le fœtus ou l'enfant. Ces risques éventuels sont en cours d'étude dans le cadre d'une étude de cohorte mère-enfant dont les résultats seront disponibles à partir de 2008 (Etude TIMOUN)⁴.

Conclusions et recommandations

Considérant :

- que la dose maximale sans effet néfaste (DMSENO, NOAEL en anglais) retenue chez l'animal pour l'établissement de la limite tolérable d'exposition chronique (effets rénaux, LARSON 1979), correspond à l'effet le plus sensible observé chez l'espèce la plus sensible (jeunes rats en phase de maturation d'organes juste après sevrage),
- que cette dose est inférieure à celles observées chez l'homme et induisant des effets sur les paramètres spermatiques ainsi que sur les manifestations neurologiques,
- que les données expérimentales récentes, visant à mettre en évidence des mécanismes d'action *in vitro* et/ou *in vivo*, à des concentrations et/ou des doses sans rapport avec les conditions d'exposition humaine au chlordécone, n'apportent pas d'éléments susceptibles de modifier le choix de cette NOAEL,
- que certaines études animales ont montré un passage du chlordécone dans le lait maternel ainsi que des effets sur le développement et que par conséquent la population la plus sensible pourrait être l'enfant en bas âge,
- que cette population fait actuellement l'objet d'une étude de cohorte spécifique mère-enfant (cf. TIMOUN)
- que les résultats des études d'imprégnation chez l'homme aujourd'hui disponibles montrent des niveaux de concentrations plasmatiques inférieurs à ceux pour lesquels des effets cliniques ont été mis en évidence par le passé dans le cadre d'expositions professionnelles.

L'AFSSA après avis du Comité d'Experts Spécialisé « Résidus Contaminants Chimiques et Physiques » maintient les deux limites tolérables d'exposition proposées en 2003 et précise que :

ces deux limites tolérables d'exposition ont pour principal objectif de permettre une estimation des risques résultant de la comparaison des niveaux d'exposition alimentaire au contaminant avec des niveaux de risque acceptables pour les populations dans une perspective de gestion du problème posé par la bioaccumulation et la très grande rémanence dans les sols de cet antiparasitaire.

⁴ Etude de cohorte composée de femmes enceintes suivies du dernier trimestre de la grossesse jusqu'au jour de l'accouchement) et de nouveau-nés suivis de 0 à 18 mois (degré de développement neurocomportemental)

Principales références bibliographiques

Report on the carcinogenesis bioassay of the technical grade chlordecone
NCI 1976 ; [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tchlordecone\(kepone\).pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tchlordecone(kepone).pdf)

ATSDR : **Mirex and chlordecone** 1995; www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp66.pdf

European Commission DG ENV: **list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption**. Final Report (Nov 2000); http://ec.europa/environment/docum/pdf/bkh_main.pdf

Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'**évaluation des risques liés à la consommation de denrées alimentaires contaminées par la chlordécone en Martinique et en Guadeloupe**, 10 décembre 2003.

Multigner L : **Etude Hibiscus « Exposition à des polluants environnementaux chez la femme enceinte et son enfant dans le département de la Guadeloupe »** Décembre, 2004

Chlordecone : draft risk profile 2006 POPRC Stockholm Convention;
www.pops.int/documents/meetings/poprc/tech_comments/Chlordecone

Chlordecone: draft risk profile (POPRC) of the Stockholm Convention May 2006 Annex E (27 January 2006)
www.oztoxics.org/poprc/Library/Chlordecone%20IPEN%20Comments20for%20POPRC.pdf

Murali, B., Korrapati, M.C., Warbritton, A., Latendresse, J.R. and Mehendale, H.M., 2004. **Tolerance of aged Fischer 344 rats against chlordecone-amplified carbon tetrachloride toxicity**. Mech Ageing Dev 125, 421-35.

Laessig, S.A., Auger, A.P., McCarthy, M.M. and Silbergeld, E.K., 2007. **Effects of prenatal chlordecone on sexually differentiated behavior in adult rats**. Neurotoxicol Teratol 29, 255-63.

Sobel, E.S., Gianini, J., Butfiloski, E., Croker, B., Schiffenbauer, J. and Roberts, S.M., 2005. **Acceleration of Autoimmunity by Organochlorine Pesticides in (NZB x NZW) F1 Mice**. Environ Health Perspect 113, 323 - 328.

Sobel, E.S., Wang, F., Butfiloski, E., Croker, B. and Roberts, S.M., 2006. **Comparison of chlordecone effects on autoimmunity in (NZBxNZW) F(1) and BALB/c mice**. Toxicology 218, 81-9.

Carol J. Belfiore, Raymond S.H. Yang, Laura S. Chubb, Manupat Lohitnavy, Ornat S. Lohitnavy, Melvin E. Andersen, 2007. **Hepatic sequestration of chlordecone and exafluoroacetone evaluated by pharmacokinetic modeling**. Toxicology 234 (2007) 59–72.

Lemaire, G., Mnif, W., Mauvais, P., Balaguer, P. and Rahmani, R., 2006. **Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines**. Life Sci 79, 1160-9.

Thomas, P. and Dong, J., 2006. **Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: A potential novel mechanism of endocrine disruption**. J Steroid Biochem Mol Biol 102, 175-9.

Wu, F. and Safe, S., 2007. **Differential activation of wild-type estrogen receptor alpha and C-terminal deletion mutants by estrogens, antiestrogens and xenoestrogens in breast cancer cells**. J Steroid Biochem Mol Biol 103, 1-9.

Wu, Y., Foster, W.G. and Younglai, E.V., 2006. **Rapid effects of pesticides on human granulosa-lutein cells**. Reproduction 131, 299-310.

Li, X., Zhang, S. and Safe, S., 2006. **Activation of kinase pathways in MCF-7 cells by 17beta-estradiol and structurally diverse estrogenic compounds**. J Steroid Biochem Mol Biol 98, 122-32.

Younglai, E.V., Wu, Y. and Foster, W.G., 2006. **Rapid action of pesticides on cytosolic calcium concentrations in cultures of human umbilical vein endothelial cells**. Reprod Toxicol 21, 271-9.

Dehn, P.F., Allen-Moche, S., Karek, J. and Thenappan, A., 2005. **Organochlorine insecticides: impacts on human HepG2 cytochrome P4501A, 2B activities and glutathione levels**. Toxicol In Vitro 19, 261-73.

Miller R.W, 2004 **How environmental hazards in childhood have been discovered : carcinogens, teratogens, neurotoxicants, end others.** Pediatric, 113 (4 Suppl.) : 945-51.

Gilles Bocquene, Alain Franco, 2005. **Pesticide contamination of the coastline of Martinique.** Marine Pollution Bulletin 51 (2005) 612–619

Multigner L, Kadhel P, Huc-Terki F, Thome JP, Janky E, Auger J, **Exposure to chlordecone and male fertility in Guadeloupe (French West Indies).** Epidemiology 17 (6) Suppl. November 2006 p S372.

Pascale BRIAND